

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Darah

Darah adalah cairan yang berada di dalam pembuluh darah yang memiliki fungsi mentransportasikan oksigen, karbohidrat, dan metabolit, mengatur keseimbangan dari asam dan basa, membawa panas tubuh dari pusat produksi panas yaitu hepar dan otot untuk didistribusikan ke seluruh tubuh, mengatur suhu tubuh dengan cara konduksi (hantaran) dan sebagai pengaturan hormon dengan membawa dan mengantarkan ke kelenjar sasaran. Jumlah darah dalam tubuh bervariasi, tergantung dari berat badan seseorang. Pada orang dewasa jumlah darah dalam tubuh kira-kira 4,5-5 liter . Faktor lain yang dapat mempengaruhi banyaknya volume darah adalah umur, pekerjaan, pembuluh darah dan keadaan jantung (Syaifuddin, 2002).

Darah merupakan jaringan penghubung sehingga memungkinkan adanya komunikasi antar sel dalam tubuh dengan lingkungan seperti membawa oksigen, sekresi hormon, zat-zat gizi, produksi panas dan zat kekebalan. Jumlah volume darah pada pria dewasa adalah 7% dari berat badan, sedangkan pada wanita jumlah volume darah lebih sedikit. Darah memiliki komposisi yang terdiri dari 55% plasma darah dan 45% sel-sel darah (Tahono, 2012).

Sel darah terdiri dari eritrosit, leukosit dan trombosit. Komposisi plasma darah terdiri dari air 91% , protein 8% (albumin, globulin, protrombin, fibrinogen) dan mineral 0,9% (natrium klorida, natrium bikarbonat, kalsium, fosfor, besi dan lain-lain) (Tahono, 2012).

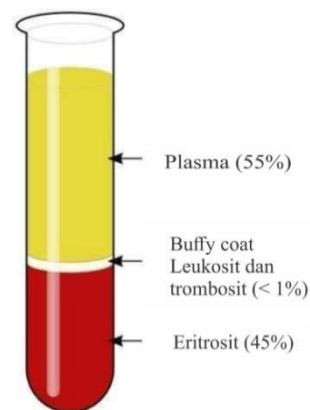
2. Plasma

Plasma merupakan bagian cair dari darah. Plasma membentuk sekitar 5% dari berat badan tubuh. Plasma berfungsi sebagai media sirkulasi elemen-elemen darah (eritrosit, leukosit, trombosit) dan sebagai media transportasi untuk bahan- bahan organik dan anorganik dari satu jaringan atau organ ke jaringan atau organ lainnya (Gibson, 1995).

Plasma darah memiliki komposisi yang terdiri dari air 91-92%, protein plasma (albumin, globulin α , β dan γ , fibrinogen, protombin), unsur-unsur pokok organik (urea, asam urat, kreatinin, glukose, lemak, asam amino, enzim, hormon) dan unsur-unsur pokok anorganik (natrium, kalium, kalsium, magnesium, zat besi, iodin). Plasma didapat dengan cara melakukan pemisahan sel-sel darah dari darah dengan cara pemusingan atau sentrifugasi (Gibson, 1995).

Plasma merupakan bagian cair dari darah yang diberi antikoagulan (anti pembekuan darah). Saat darah ditambah dengan antikoagulan, maka tidak akan terjadi pembekuan darah dan darah tetap cair. Darah yang ditambahkan dengan antikoagulan setelah

didiamkan beberapa menit atau setelah disentrifugasi akan terpisah menjadi tiga bagian yaitu : plasma yang berada dilapisan atas berupa cairan berwarna kuning, *buffycoat* berada dilapisan tengah yang tipis yang merupakan lapisan sel leukosit dan trombosit, eritrosit berada dilapisan bawah (Riswanto, 2013).



Gambar 1. Darah Ditambah dengan Antikoagulan

Sumber : Kiswari, 2014.

3. Antikoagulan

Antikoagulan merupakan zat yang berfungsi mencegah terjadinya pembekuan darah dengan cara mengikat kalsium, mengendapkan kalsium, atau dengan menghambat terbentuknya thrombin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan darah. Spesimen tes laboratorium yang membutuhkan *whole blood* atau plasma maka spesimen harus dikumpulkan dalam tabung yang telah berisi antikoagulan. Spesimen yang berada pada tabung berisi antikoagulan harus segera dicampur untuk menghindari terbentuknya bekuan. Pencampuran harus

dilakukan dengan lembut untuk mencegah terjadinya hemolisis. Terdapat berbagai jenis antikoagulan yang digunakan untuk jenis pemeriksaan tertentu. Antikoagulan yang sering digunakan adalah dalam pemeriksaan laboratorium hematologi adalah EDTA (*Ethylen Diamine Tetraacetic acid*), natrium sitrat, oksalat dan heparin (Riswanto, 2013).

Natrium sitrat (Sodium citrate) adalah antikoagulan yang digunakan dalam bentuk larutan pada konsentrasi 3,2% (0,109 M). Natrium sitrat merupakan antikoagulan yang dirokemendasikan oleh *International Committee for Standardization in Hematology* (ICHS) dan *International Society for Thrombosis and Hematologi* sebagai antikoagulan yang terpilih untuk tes koagulasi. Prinsip kerjanya dengan mengendapkan ion kalsium sehingga menjadi bentuk yang tidak aktif (Kiswari, 2014).

Antikoagulan natrium sitrat atau trisodium ditrat dihidrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) banyak digunakan untuk pengujian sistem pembekuan darah karena dapat bekerja dengan baik dalam memelihara faktor-faktor pembekuan darah dan mengembalikan kalsium ke dalam spesimen selama proses pemeriksaan serta dapat mengembalikan efek pengikatan (*binding*). Penggunaan natrium sitrat 3,2% (0,109 M) untuk pemeriksaan koagulasi darah adalah 1 bagian antikoagulan natrium sitrat dengan 9 bagian darah. Spesimen dengan antikoagulan natrium sitrat harus segera dicampur untuk menghindari aktivasi proses

koagulasi dan pembentukan bekuan yang menyebabkan hasil tidak valid. Pencampuran dilakukan secara perlahan karena pencampuran yang terlalu kuat dapat mengaktifkan pembekuan platelet dan memperpendek waktu pembekuan. Secara komersil tabung dengan antikoagulan natrium sitrat 3,2 % (0,109 M) berbentuk tabung hampa udara (vakum) dengan tutup berwarna biru terang (Riswanto, 2013).



Gambar 2. Tabung dengan Antikoagulan Natrium Sitrat 0,109 M

Sumber : Hanggara, 2018.

4. Mekanisme Hemostasis

Hemostasis adalah suatu proses penghentian perdarahan secara spontan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan atau disebabkan putus dan robeknya pembuluh darah, sedangkan thrombosis terjadi ketika endothelium yang melapisi pembuluh darah mengalami kerusakan atau hilang. Proses hemostasis meliputi pembekuan darah (koagulasi) dan melibatkan pembuluh darah, agregasi trombosit dan protein plasma baik yang menyebabkan proses pembekuan atau proses pelarutan bekuan. Proses hemostasis dan thrombosis memiliki kesamaan pada 3 fasenya yaitu fase pembekuan

yang terjadi pada proses pembentukan agregasi trombosit yang masih awal dan bersifat sementara pada bagian luka, fase pembentukan benang-benang fibrin yang terikat pada agragat trombosit sehingga terbentuk sumbatan hemostatik atau trombus yang lebih kuat dan stabil, serta pada proses pelarutan parsial atau total agregat hemostatik atau trombus oleh plasmin (Durachim, 2018).

Mekanisme pada proses hemostasis memiliki 3 komponen besar yaitu sistem vaskuler, trombosit, koagulasi darah dan fibrinolisis. Gangguan yang terjadi pada salah satu komponen tersebut akan menyebabkan terjadinya perdarahan. Semakin banyak komponen yang terganggu maka perdarahan akan terjadi lebih sering. Kelainan pada komponen hemostasis meliputi kelainan jumlah (kuantitatif) atau kelainan faalnya (kualitas) (Kosashi, 1983).

Mekanisme hemostasis memiliki 3 komponen besar dalam prosesnya yaitu :

a. Sistem Vaskuler

Sistem vaskuler memiliki peran dalam mencegah perdarahan meliputi proses kontraksi pembuluh darah (vasokonstriksi), aktivasi trombosit dan pembekuan darah. Saat pembuluh darah mengalami luka, maka akan terjadi proses vasokonstriksi yang terjadi secara reflektoris dan selanjutnya akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) dan epinerfin. Vasokonstriksi akan menyebabkan berkurangnya aliran darah pada

daerah yang mengalami luka. Proses vasokonstriksi pada pembuluh darah kecil dapat menghentikan proses perdarahan, sedangkan pada pembuluh darah besar diperlukan sistem-sistem lain seperti pembekuan darah dan trombosit (Setiabudy, 2007).

Pembuluh darah dilapisi oleh sel endotel. Lapisan sel endotel yang mengalami kerusakan menyebabkan jaringan ikat yang berada dibawah sel endotel seperti serat kolagen, serat elastin dan membran basalis akan terbuka sehingga terjadi aktivasi trombosit yang menyebabkan adhesi trombosit dan terbentuknya sumbatan trombotik. Di samping itu terjadi aktivasi faktor pembekuan darah baik pada jalur intrinsik maupun ekstrinsik yang menyebabkan terbentuknya fibrin (Setiabudy, 2007).

b. Trombosit

Trombosit merupakan sel darah yang memiliki peranan penting dalam proses hemostasis. Trombosit melekat pada pembuluh darah yang luka dengan membentuk sumbatan trombotik. Trombosit tidak memiliki inti sel, berukuran 1-4 μ dan sitoplasmanya berwarna biru dengan granula ungu kemerahan. Trombosit adalah derivat dari megakariosit, berasal dari fragmen-fragmen sitoplasma megakariosit. Jumlah trombosit 150.000-350.000/mL darah. Granula trombosit mengandung faktor pembekuan darah yaitu meliputi adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), kalsium, serotonin dan katekolamin. Faktor

pembekuan tersebut berperan dalam merangsang mulainya proses pembekuan. Umur trombosit sekitar 10 hari (Kiswari, 2014).

Trombosit dalam proses hemostasis memiliki peran yang sangat penting pada pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit. Pembentukan trombosit melalui beberapa fase yaitu adesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan. Pembuluh darah yang luka menyebabkan sel endotel mengalami kerusakan dan jaringan ikat yang berada dibawah endotel akan terbuka. Hal ini akan menyebabkan adesi trombosit yaitu proses trombosit melekatk pada permukaan serat kolagen. Adesi trombosit tergantung pada protein plasma yang dikenal sebagai faktor Von Willebrand's (vWF) yang disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. Faktor tersebut memiliki fungsi sebagai jembatan antara trombosit dan jaringan subendotel. Selain melekat pada permukaan asing atau serat kolagen, trombosit akan melekat pada trombosit yang disebut sebagai proses agregasi trombosit (Setiabudy, 2007).

Agregasi trombosit disebabkan oleh adenosin difosfat (ADP) yang dikeluarkan oleh trombosit saat melekat pada serat kolagen. Agregasi yang terbentuk disebut agregasi trombosit primer dan bersifat reversibel. Trombosit yang terbentuk pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP yang selanjutnya akan membentuk agregasi trombosit sekunder yang bersifat irreversibel.

Selain ADP pada proses agregasi trombosit diperlukan ion kalsium dan fibrinogen.

Agregasi trombosit terjadi karena adanya ikatan antara fibrinogen yang melekat pada dinding trombosit dengan perantara ion kalsium. Dimulai dengan ADP yang terikat pada reseptornya di permukaan trombosit yang menyebabkan reseptor untuk fibrinogen terbuka sehingga memungkinkan ikatan antara fibrinogen dengan reseptor tersebut. Selanjutnya ion kalsium menghubungkan fibrinogen tersebut sehingga terjadi agregasi trombosit. Adenosin difosfat (ADP) yang terikat pada reseptor di permukaan trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A2 yang selanjutnya akan memecah fosfolipid yang ada pada permukaan trombosit dan melepaskan asam arakhidonat.

Asam arakhidonat yang terdapat pada dinding fosfolipase A2 yang akan memecah fosfolipid yang berada pada dinding trombosit dan melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat akan diubah menjadi prostaglandin G2 (PGG2) oleh enzim siklo-oksigenase yang selanjutnya akan diubah menjadi prostaglandin H2 oleh enzim peroksidase. PGH2 selanjutnya diubah oleh enzim tromboksan sintetase menjadi tromboksan A2 (TxA2) yang akan menyebabkan proses agregasi trombosit. TxA2 akan segera diubah menjadi bentuk yang tidak aktif yaitu TxB2. Proses yang sama di dalam sel endotelakan terjadi, namun PGH2 akan diubah oleh

enzim prostasiklin sintetase menjadi prostasiklin (PGI₂) yang memiliki efek berlawanan dengan TxA₂ (Setiabudy, 2007).

Selama proses agregasi, trombosit mengalami perubahan bentuk dari bentuk cakram menjadi bulat yang disertai dengan pembentukan pseudopodi. Perubahan bentuk ini mengakibatkan granula trombosit akan terkumpul di tengah dan akhirnya akan melepaskan isinya. Proses ini disebut sebagai reaksi pelepasan yang memerlukan adanya energi. Zat agregator yang lain seperti trombin, kolagen, epinefrin dan TxA₂ dapat menyebabkan reaksi pelepasan. Tergantung dari zat yang merangsang, akan dilepaskan bermacam-macam substansi biologik yang berada di dalam granula padat dan granula alfa. Trombin dan kolagen menyebabkan pelepasan isi granula padat, alfa dan lisosom. Dari granula padat dilepaskan ATP, ion kalsium, serotonin, epinefrin dan nor epinefrin. Dari granula alfa dilepaskan fibrinogen, Von Willebrand's (vWF), Faktor V, platelet faktor 4 (PF.4), beta tromboglobulin (βTG). Sedangkan lisosom melepaskan bermacam macam enzim hidrolase asam (Setiabudy, 2007).

Masa agregasi trombosit akan melekat pada endotel, sehingga terbentuk sumbat trombosit yang selanjutnya dapat menutup luka yang berada pada pembuluh darah. Meskipun masih permeabel terhadap cairan, sumbat trombosit dapat menghentikan perdarah pada pembuluh darah yang kecil. Fase terakhir pada

proses penghentian perdarahan adalah pembentukan sumbat trombosit yang stabil melalui pembentukan fibrin (Setiabudy, 2007).

c. Koagulasi Darah

Proses pembekuan darah merupakan rangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan darah dinyatakan dalam angka romawi yang disesuaikan dengan urutan ditemukannya faktor tersebut (Setiabudy, 2007).

Tabel 1. Nomenklatur Faktor Pembekuan Darah

| Faktor | Nama | Sinonim |
|--------|--|---------------------------------|
| I | Fibrinogen | - |
| II | Prothrombin | - |
| III | Tissue Factor | Tissue Thromboplastin |
| IV | Ion Kalsium | - |
| V | Proaccelerin | Labile Factor |
| VI | - | - |
| VII | Proconveratin | Stable Factor |
| VIII | Antihemophilic Factor (AHF) | Antihemophilic globulin (AHG) |
| IX | Plasma Thromboplastin Component (PTC) | Christmas factor |
| X | Stuart factor | Prower factor |
| XI | Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA) | Antihemophilic factor C |
| XII | Fibrin Stabilizing Factor (PSF) | Fibrinase Laki lorand factor |
| - | High Molecular Weight Kininogen (HMWK) | Fitzgerald factor |
| - | Pre Kallikrein (PK) | Fletcher factor |

Sumber : Setiabudy, 2007.

Teori yang digunakan untuk menjelaskan proses pembekuan darah adalah teori *cascade* atau *waterfall* yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie dan Ratnoff. Menurut teori ini, setiap faktor pembekuan darah akan diubah menjadi bentuk aktif oleh faktor sebelumnya dalam rangkaian reaksi enzimatik. Faktor pembekuan darah beredar dalam darah sebagai prekursor yang selanjutnya akan diubah menjadi enzim apabila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya menjadi enzim. Faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrat dan selanjutnya sebagai enzim (Setiabudy, 2007).

Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan F.XII, F.XI, F.VIII, HMWK, PK, platelet faktor 3 (PF.3) dan ion kalsium. Jalur ekstrinsik dicetuskan oleh tromboplastin jaringan yang melibatkan F.VII dan ion kalsium. Kedua jalur ini selanjutnya akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan F.X, F.V, PF.3, Protombin dan fibrinogen (Setiabudy, 2007).

Jalur Intrinsik terdiri dari fase kontak dan fase pembentukan kompleks aktivator F.X. Kontak antara F.XII dengan serat kolagen menyebabkan teraktivasinya F.XII menjadi FXIIa. Faktor XIIa akan mengubah prakalikein menjadi kalikein yang akan meningkatkan aktivasi F.XII selanjutnya dengan HMWK

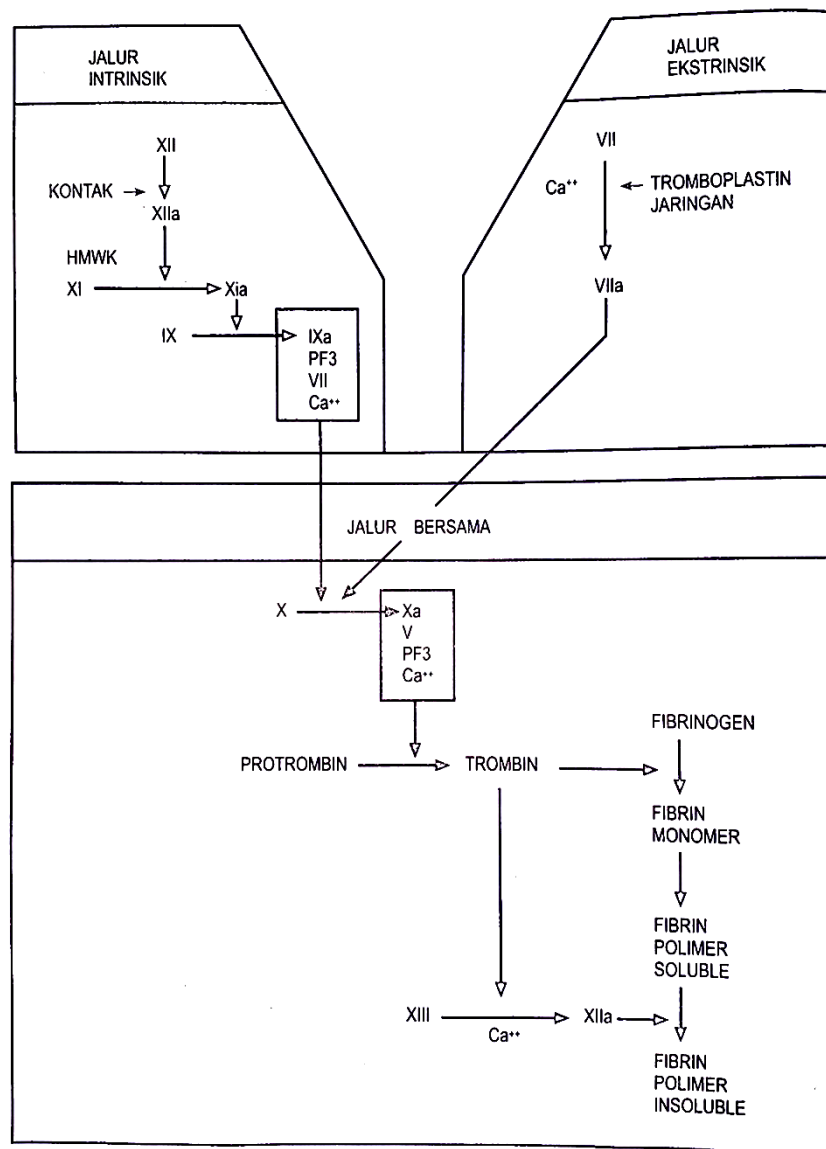
sebagai kofaktor. Kalikrein akan mengaktifkan FVII menjadi FVIIa pada jalur ekstrinsik, mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik dan mengubah kaninogen menjadi kinin yang berperan dalam reaksi inflamasi. Aktivasi F.XII selain mencetuskan pembekuan darah baik pada jalur intrinsik atau jalur ekstrinsik, juga mencetuskan sistem fibrinolitik dan kinin. Reaksi berikutnya pada jalur intrinsik adalah aktivasi F.XI menjadi F.XIa oleh FXIIa dengan HMWK sebagai kofaktor. FXIa dengan ion kalsium akan mengubah F.IX menjadi F.XIa. Reaksi terakhir pada jalur intrinsik merupakan reaksi interaksi nonenzimatik antara F.IXa, PF.3, F.VIII dan ion kalsium membentuk suatu kompleks yang mengaktifkan F.X. Meskipun P.IXa dapat mengaktifkan P.X, namun dengan adanya PF.3, F.VIII dan ion kalsium maka reaksi ini akan dipercepat (Setiabudy, 2007).

Jalur ekstrinsik merupakan reaksi tunggal dimana faktor F.VII akan diaktifkan menjadi F.VIIa dengan adanya ion kalsium dan trombin yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. Proses aktivasi F.VII menjadi F.VIIa dapat terjadi dengan adanya kalikrein. Hal tersebut membuktikan bahwa ada hubungan antara jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Tahap selanjutnya F.VIIa yang terbentuk akan mengaktifkan F.X menjadi F.Xa (Setiabudy, 2007).

Jalur bersama meliputi pembentukan Prothrombin converting complex (protominase), aktivasi protomin dan pembentukan fibrin. Reaksi pertama pada jalur bersama merupakan reaksi perubahan F.X menjadi F.Xa karena adanya kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik dan atau jalur ekstrinsik. FXa bersama dengan F.V, PF.3 dan ion kalsium membentuk *Prothrombin converting complex* yang mengubah Prothrombin menjadi trombin. Trombin adalah enzim proteolitik yang memiliki beberapa proteolitik yang memiliki fungsi untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin, mengubah F.XIII menjadi F.XIIIa, meningkatkan aktivitas F.V dan F.VIII, merangsang reaksi pelepasan dan agregasi trombosit. Pada reaksi berikutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer.

Fibrinogen terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yaitu 2 alfa, 2 beta dan 2 gamma. Trombin akan memecah rantai alfa dan beta pada N-terminal menjadi fibrinopeptida A, B dan fibrin monomer. Fibrin monomer mengalami polimerisasi untuk membentuk fibrin polimer. Fibrin polimer yang terbentuk pada awalnya bersifat tidak stabil karena mudah larut oleh adanya zat tertentu seperti urea, sehingga disebut fibrin polimer soluble. Adanya F.XIIIa dan ion kalsium, sehingga fibrin polimer soluble akan diubah menjadi fibrin polimer insoluble karena terbentuk ikatan silang antara 2 rantai gama dari fibrin monomer yang

bersebelahan. Reaksi aktivasi F.XIII menjadi F.XIIIa terjadi dengan adanya trombin (Setiabudy, 2007). Jalur koagulasi darah ditunjukkan pada gambar berikut.



Gambar 3. Jalur Koagulasi Darah

Sumber : Setiabudy, 2007.

5. Pemeriksaan Hemostasis

Pemeriksaan hemostasis merupakan pemeriksaan yang bertujuan untuk menetapkan diagnosis, terutama untuk menguji fungsi hemostasis, evaluasi pengobatan dan pemantauan penyakit. Pemeriksaan hemostasis dilakukan untuk penderita dengan kelainan dari fungsi hemostasis dan penderita yang mempunyai komplikasi perdarahan (Riswanto, 2013).

Pemeriksaan laboratorium hemostatik terdiri dari pemeriksaan penyaring (rutin) dan pemeriksaan khusus. Pemeriksaan penyaring atau rutin yang dianjurkan adalah hitung jumlah trombosit (termasuk pemeriksaan apusan darah), waktu perdarahan (*bleeding time*, BT), waktu prothrombin plasma (PPT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APPT) dan waktu trombin (TT). Waktu perdarahan (BT) dan hitung jumlah trombosit digunakan untuk mendeteksi kelainan fungsi trombosit. Waktu Prothrombin plasma (PPT) digunakan untuk mendeteksi kelainan pada pada sistem koagulasi jalur ekstrinsik. Waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APPT) untuk mendeteksi kelainan pada sistem koagulasi jalur intrinsik kecuali faktor XIII dan trombosit. Waktu trombin (TT) digunakan untuk mengetahui fungsi fibrinogen dan proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin (Riswanto, 2013).

6. *Plasma Prothrombin Time (PPT)*

Prothrombin disintesis oleh hati dan merupakan prekursor yang tidak aktif dalam proses pembekuan. Prothrombin dikonversi menjadi trombin oleh tromboplastin yang diperlukan untuk membentuk bekuan darah. Pemeriksaan *Plasma Prothrombin Time (PPT)* atau masa protrombin plasma merupakan uji koagulasi yang sering dilakukan. Pemeriksaan PPT digunakan untuk menilai kemampuan faktor koagulasi jalur ekstrinsik meliputi faktor I (fibrinogen), faktor II (Prothrombin), faktor V (proakselerin), faktor VII (prokonvertin) dan faktor X (faktor stuart). Reagen yang digunakan untuk pemeriksaan PPT adalah tromboplastin jaringan dan kalsium terionisasi. Reagen PPT saat ditambahkan ke dalam plasma sitrat akan menggantikan tromboplastin jaringan untuk mengaktifkan faktor X dengan keberadaan faktor VII tanpa melibatkan trombosit atau prokoagulan jalur intrinsik (Riswanto, 2013).

Prinsip pemeriksaan *Plasma Prothrombin Time (PPT)* adalah mengukur lama terbentuknya bekuan jika ke dalam plasma sitrat ditambahkan reagen tromboplastin jaringan dan ion kalsium pada suhu inkubasi 37⁰ C. Hasil pemeriksaan PPT dipengaruhi oleh kepekaan tromboplastin jaringan dan teknik pemeriksaan yang digunakan. Pemeriksaan PPT sebaiknya dilakukan duplo dan disertai kontrol menggunakan plasma normal (Setiabudy, 2007).

Nilai normal pemeriksaan *Plasma Prothrombin Time* (PPT) adalah 11-14 detik. Hasil pemeriksaan PPT tergantung dari reagen, cara pemeriksaan dan alat yang digunakan. Hasil pemeriksaan PPT pada pasien dengan terapi antikoagulan 1,5-2,0 kali kontrol normal (Riswanto, 2013).

Hasil PPT yang memanjang dapat disebabkan karena penyakit hati, afibrinogenemia, defisiensi faktor koagulasi (II, V, VII, X), *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), fibrinolisis, *Hemorrhagic Disease Of The Newborn* (HDN) gangguan reabsorpsi usus. Hasil PPT memendek dapat dijumpai pada tromboflebitis, infark miokardial, embolisme paru dan pengaruh dari obat-obatan tertentu (Riswanto, 2013).

7. Faktor-faktor yang Perlu Diperhatikan dalam Pemeriksaan Hemostasis

a. Antikoagulan

Pemeriksaan hemostasis menggunakan antikoagulan natrium sitrat 3,2% (0,109M) dengan perbandingan 9 bagian volume darah dan 1 bagian antikoagulan natrium sitrat.

b. Penampung

Pemeriksaan hemostasis dianjurkan untuk menggunakan penampung dari bahan plastik atau gelas yang telah dilapisi silikon untuk mencegah terjadinya aktivasi faktor pembekuan.

c. Semprit dan jarum

Pemeriksaan hemostasis dianjurkan memakai jarum berukuran paling kecil nomor 20 dan memakai semprit dari bahan plastik.

d. Cara pengambilan darah

Proses pengambilan darah untuk pemeriksaan hemostasis harus menghindari masuknya tromboplastin jaringan. Pengambilan darah dianjurkan menggunakan 2 semprit, semprit pertama dilepas saat darah terhisap kemudian dipasang semprit kedua tanpa melepas jarum. Darah pada semprit pertama tidak digunakan untuk pemeriksaan hemostatis karena dikhawatirkan sudah tercemar oleh tromboplastin jaringan.

e. Kontrol

Pemeriksaan hemostasis menggunakan 2 kontrol yaitu 1 kontrol normal dan 1 kontrol abnormal yang diperiksa setiap kali mengerjakan pemeriksaan koagulasi. Selain tersedia secara komersil, plasma normal dapat dibuat dengan cara mencampurkan plasma yang berasal dari 10-20 orang sehat, yang terdiri atas wanita dan pria yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Plasma yang digunakan sebagai kontrol normal tidak boleh hemolisi, lipemik maupun ikterik.

f. Penyimpanan dan Pengiriman Bahan

Beberapa faktor pembekuan bersifat labil sehingga pemeriksaan koagulasi sebaiknya segera dikerjakan. Apabila pemeriksaan hemostasis tidak dapat dikerjakan dalam waktu 4 jam, plasma sebaiknya disimpan dalam keadaan beku menggunakan tempat berbahan plastik tertutup. Pengiriman bahan yang dikirim untuk pemeriksaan hemostasis adalah plasma sitrat menggunakan wadah plastik tertutup dan diberi pendingin (Setiabudy, 2007).

8. Koagulometer (*Coagulation Analyzer*)

Blood coagulation analyzer atau *coagulation analyzer* merupakan alat yang digunakan untuk mengukur kuantitas faktor-faktor yang berperan pada proses hemostasis. *Coagulation analyzer* digunakan untuk mendeteksi kelainan pada proses pembekuan darah yang berhubungan dengan penyakit tromboembolitik, trombositopenia, tes fungsi hati, hemofilia, penyakit von willebrand serta kondisi lain. *Coagulation analyzer* dapat digunakan untuk mengamati efek terapi komponen darah, efek obat seperti heparin, zat-zat trombolitik, antikoagulan oral dan agen anti trombosit pada seluruh komponen darah (Mengko, 2013).

Prinsip kerja koagulometer dengan menggunakan metode deteksi mekanik atau kimia adalah dengan menginkubasi plasma darah dalam jumlah dan periode tertentu, kemudian dicampur dengan reagen sehingga terjadi proses pembekuan yang dideteksi dengan

terbentuknya fibrin. Metode yang digunakan dalam pengukuran menggunakan alat koagulometer adalah deteksi mekanik, deteksi optik dan *amperometric detection* (Mengko, 2013).

Deteksi mekanik meliputi elektromekanis yaitu pengukuran yang dilakukan berdasarkan perubahan besaran arus oleh serat fibrin dan elektromagnetomekanis yaitu pengukuran dilakukan berdasarkan peningkatan viskositas plasma saat fibrin terbentuk. Deteksi optis meliputi fotooptis dan fotometrik. Fotooptis merupakan pengukuran berdasarkan fenomena cahaya yang terhambur oleh formasi serat fibrin. Fotometrik merupakan pengukuran berdasarkan absorbansi (densitas optik) dari cahaya monokromatik (menggunakan filter) yang melewati kuvet saat reaksi. *Amperometric detection* merupakan metode yang menggunakan pengukuran elektrokimia dari Prothrombin time setelah aktivasi koagulasi darah dengan tromboplastin rekombinan yang berasal dari manusia (Mengko, 2013).

9. Pengolahan Bahan Pemeriksaan

a. Penampung

Tabung yang digunakan untuk menampung sampel darah (*evacuated tube*) dibuat dari bahan gelas atau plastik dengan berbagai ukuran atau volume. Ukuran dari tabung penampung disesuaikan dengan volume sampel darah yang dibutuhkan, jenis pemeriksaan, jenis sampel darah, usia pasien dan kondisi dari vena pasien. Dinding bagian dalam dari tabung penampung tidak boleh

ada goresan untuk mencegah rusaknya eritrosit dan melekatnya sel-sel trombosit (Riswanto, 2013).

Tabung hampa udara (vakum) dirancang agar darah dapat mengisi tabung secara otomatis. Ketika jarum ditancapkan pada tabung, darah akan mengalir masuk ke tabung dan berhenti mengalir saat volume yang ditentukan telah tercapai. Tabung penampung darah dapat berisi zat aditif seperti zat untuk menghambat pembekuan darah atau koagulan (Riswanto, 2013).

Pada pemeriksaan hemostasis dianjurkan menggunakan penampung dari plastik atau gelas yang telah dilapisi menggunakan silikon untuk mencegah terjadinya aktivasi faktor pembekuan. Pemeriksaan *Plasma Prothrombin Time* (PPT) dapat menggunakan tabung penampung yang berisi antikoagulan natrium sitrat 3,2% (0,109 M) dengan perbandingan 1 bagian antikoagulan natrium sitrat dan 9 bagian darah (Setiabudy, 2007).

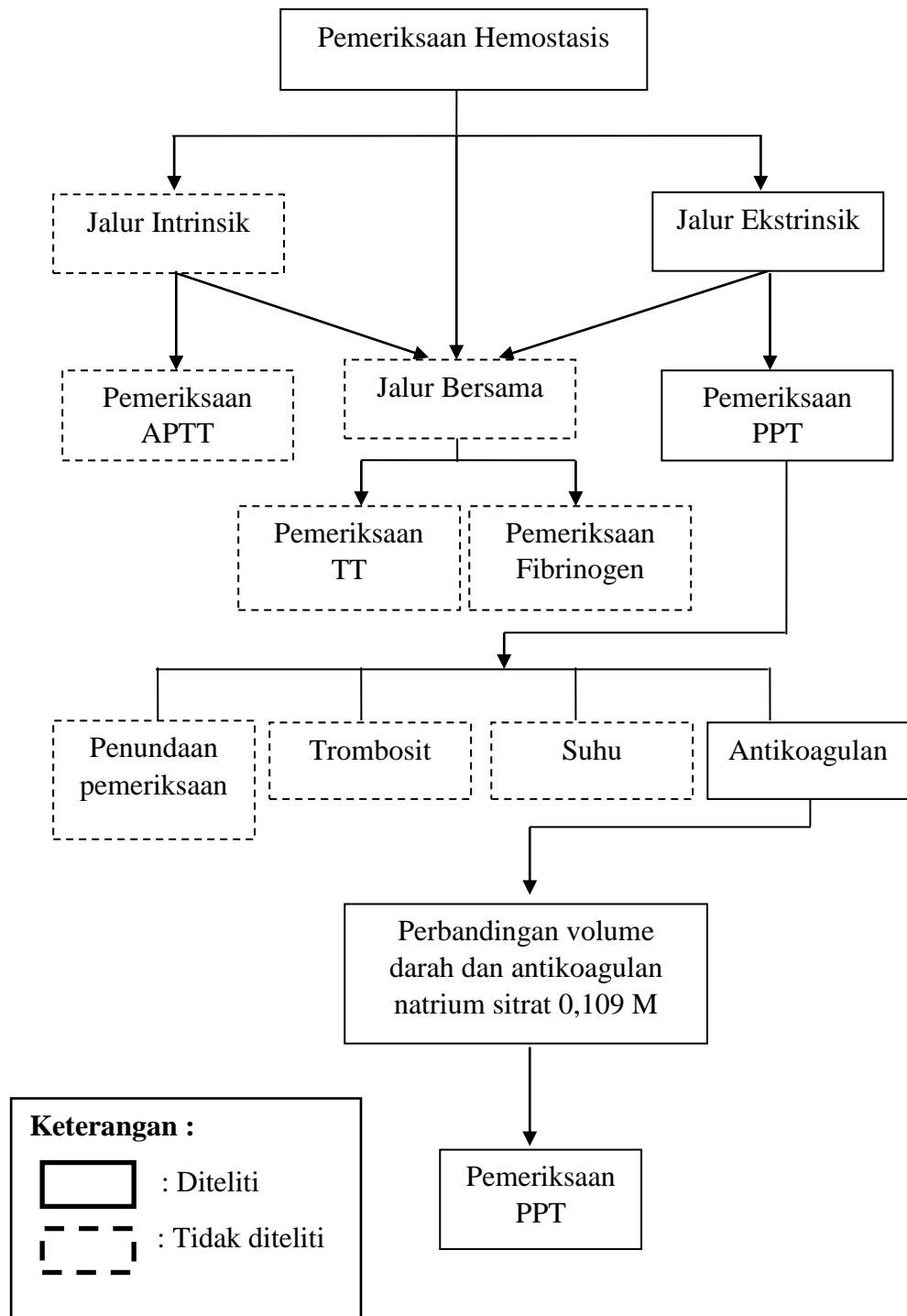
b. Penyimpanan

Pemeriksaan koagulasi sebaiknya segera dikerjakan karena beberapa faktor pembekuan bersifat labil. Apabila tidak dapat diselesaikan dalam waktu 4 jam setelah pengambilan darah, plasma sebaiknya disimpan dalam tempat plastik tertutup dalam keadaan beku (setiabudy, 2007).

Batas waktu penyimpanan spesimen darah tergantung dari jenis antikoagulan, jenis pemeriksaan dan suhu. Spesimen berupa

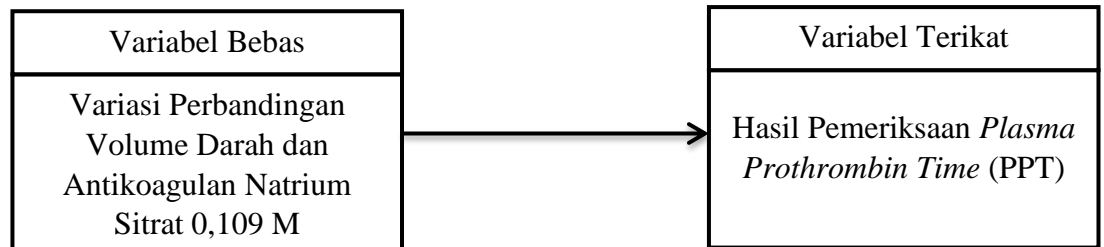
darah sitrat harus diperiksa dalam waktu 30 menit. Apabila pemeriksaan ditunda, plasma dapat disimpan pada suhu $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ hingga 4 jam, dan untuk pemeriksaan protombin (PPT) sampel plasma dapat disimpan hingga 8 jam. Penyimpanan pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$ dianjurkan dalam bentuk plasma dan dapat diperiksa dalam waktu 2 jam. Penyimpanan plasma pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$ untuk pemeriksaan PPT dapat menstabilkan faktor V, namun dapat menyebabkan teraktivasinya faktor VII (prokonvertin) oleh sistem kalikrein. Penundaan pemeriksaan dapat menyebabkan perubahan hasil pemeriksaan PPT dan APTT menjadi memanjang, fibrinogen dan faktor koagulasi lainnya berubah (Riswanto, 2013).

B. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 5. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Ada pengaruh penurunan perbandingan volume darah dan antikoagulan natrium sitrat 0,109 M terhadap pemanjangan hasil pemeriksaan *Plasma Prothrombin Time* (PPT).