

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

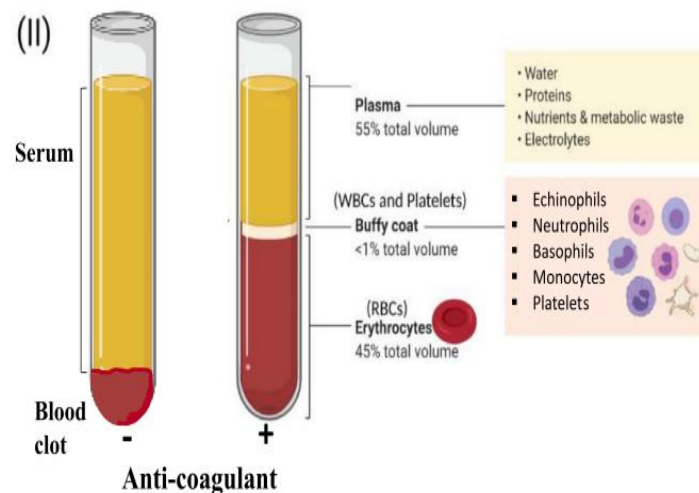
1. Darah

a. Definisi darah

Rata-rata manusia memiliki sekitar 70 ml darah setiap kilogram berat badan. Sebanyak 50-60% bagian darah terdiri atas cairan dan sisanya berupa sel darah. Komponen cairan darah atau plasma, mengandung 90% air dan 10% sisanya adalah zat terlarut seperti ion-ion, glukosa, asam amino, hormon, dan berbagai macam protein. Serum pada dasarnya sama dengan plasma, tetapi tidak mengandung fibrinogen sebagai faktor pembekuan darah. Sel darah terdiri dari eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (Kiswari, 2014). Eritrosit (sel darah merah) hakikatnya adalah kantung hemoglobin terbungkus membran plasma yang mengangkut O₂ dalam darah (Zhang *et al.*, 2024). Leukosit (sel darah putih) satuan pertahanan sistem imun, diangkut dalam darah tempat cedera atau tempat invasi mikro organisme penyebab penyakit (Busza *et al.*, 2024). Trombosit penting dalam hemostasis, penghentian perdarahan dari pembuluh yang cedera. Jika darah mengalami gangguan. Maka, segala proses metabolisme tubuh akan terganggu pula (Bo *et al.*, 2024).

Fungsi darah di dalam tubuh adalah untuk sebagai alat transportasi membawa dan mengantarkan zat-zat makanan (nutrisi) dan

bahan kimia dari saluran pencernaan ke jaringan tubuh yang memerlukannya, mengantarkan oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, mengangkut hasil sekresi kelenjar endokrin (hormon) dan enzim dari organ ke organ. Sel darah merah (eritrosit) membawa oksigen dalam sel darah adalah hemoglobin (Nugraha, 2017). Sel darah putih (leukosit) mempertahankan daya tahan tubuh. Fagosit dan imunosit berperan penting dalam melindungi tubuh terhadap infeksi yang di bantu dengan adanya dua sistem protein (imunoglobulin dan komplemen) yang terlibat dalam penghancuran benda-benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Nugraha, 2019). Trombosit dalam darah berfungsi untuk mencegah pembekuan darah serta menjadi pelindung dari perdarahan masif yang diakibatkan oleh trauma atau luka (Durachim dan Astuti, 2018).



Gambar 2. 1 Komponen Darah
(Sumber : Pal, Gope dan Sengupta, 2023)

b. Komponen darah

Komponen darah dibentuk dari dua komponen yaitu komponen seluler dan komponen non seluler. Komponen seluler sering disebut juga korpuskuli, yang membentuk sekitar 45% yang terdiri dari tiga macam atau jenis sel yaitu eritrosit, leukosit dan trombosit. Trombosit bukan berupa sel melainkan bentuk keeping-keping dari pecahan sitoplasma sel megakariosit. Komponen non seluler berupa cairan yang disebut plasma dan membentuk sekitar 55% bagian dari darah. Plasma berisi berbagai zat nutrisi maupun substansi lainnya. Sekitar 55% darah merupakan komponen cairan atau plasma, sisanya yang 45% adalah komponen sel-sel darah. Komponen sel-sel darah yang paling banyak adalah sel darah merah atau eritrosit yaitu sejumlah 41%. (Firani, 2018).

2. Plasma darah

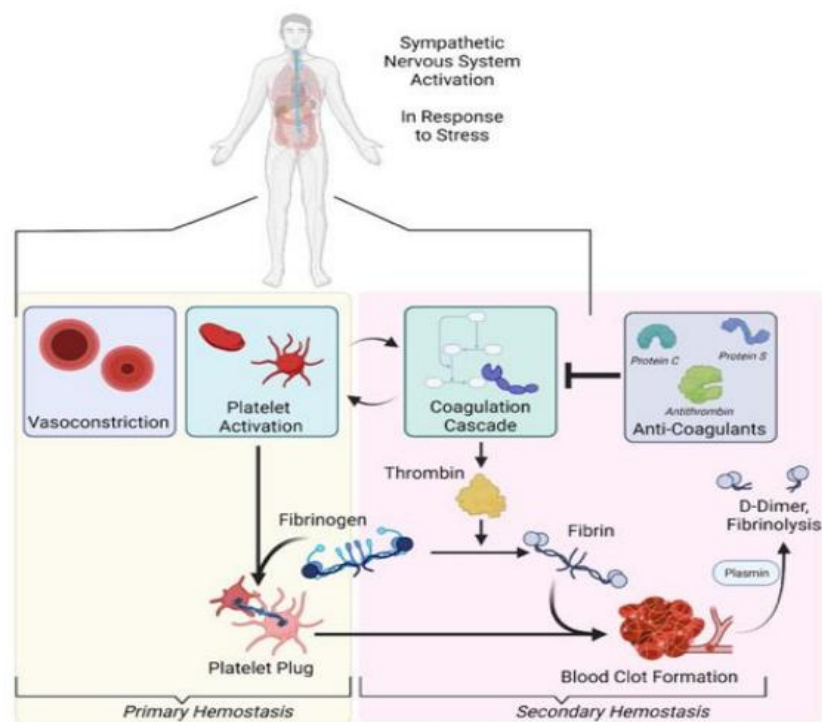
Plasma darah, bagian cair dari darah yang diberi antikoagulan sehingga tidak terjadi pembekuan dan darah tetap cair. Darah dengan antikoagulan setelah didiamkan atau disentrifugasi akan menjadi tiga bagian, yaitu plasma yang berada pada lapisan atas berbentuk cair berwarna kuning, *buffycoat* berada di lapisan tengah merupakan lapisan sel leukosit dan trombosit serta eritrosit berada di lapisan bawah (Nugraha, 2017).

Plasma merupakan komponen cairan yang mengandung berbagai nutrisi maupun substansi penting lainnya yang diperlukan oleh tubuh manusia, antara lain protein albumin, globulin, faktor-faktor pembekuan darah, dan berbagai macam elektrolit natrium (Na), kalium (K), klorida (Cl),

Magnesium (Mg), hormon, dan sebagainya. Berfungsi mengendalikan kerusakan jaringan dengan adanya senyawa penyangga (*buffer*) yakni oksihemoglobin, bikarbonat, fosfat, protein plasma, dan hemoglobin (Kiswari, 2014).

3. Hemostasis

Tubuh memiliki mekanisme untuk menghentikan perdarahan secara spontan yang disebut dengan hemostasis. Rangkaian mekanisme hemostasis terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan hemostasis tersier (Hadiatun *et al.*, 2025).



Gambar 2. 2 Mekanisme Hemostasis
(Sumber : Hadiatun *et al.*, 2025)

a. Hemostasis Primer

Hemostasis primer merupakan tahap awal penghentian darah saat terjadi perdarahan atau kerusakan pembuluh darah Hemostasis primer

dicapai dalam dua fase: vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan sumbatan trombosit yang meliputi adhesi trombosit, aktivasi trombosit, dan agregasi trombosit. Tahapan ini merupakan proses penghentian perdarahan sementara atau disebut pembentukan sumbat trombosit lemah untuk melindungi sementara dari pendarahan (Chang, 2022; Pablo-Moreno *et al.*, 2022)

1) Sistem vaskuler

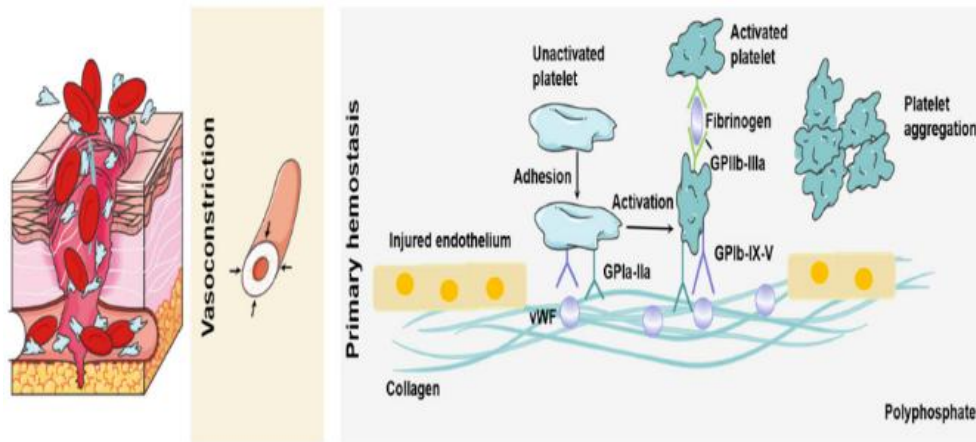
Sistem vaskuler, pembuluh darah yang robek atau cidera akan mengalami penyempitan untuk menghambat aliran darah keluar secara berlebihan. Proses ini menyebabkan permukaan endotel darah saling menekan satu sama lain dan mengakibatkan endotel menjadi lengket dan melekat satu sama lain, kemudian menutup pembuluh darah yang robek. Namun secara permanen dan mencegah rembesan darah lebih lanjut (Tabarestani *et al.*, 2023).

2) Sistem trombosit

Pada saat pembuluh darah rusak atau cidera, kolagen dan matriks sub endotel akan terpapar sehingga memicu terjadinya interaksi dinding pembuluh darah dan trombosit. Interaksi ini dimulai dengan adhesi trombosit atau pelekatan pseudopodia trombosit pada serat kolagen pada subendotel. Adhesi trombosit bergantung pada protein plasma yang disebut faktor *von Willebrand's* (vWF) yang dibentuk oleh sel endotel dan megakariosit. Faktor vWF berfungsi sebagai penghubung antara

trombosit dan jaringan subendotel. Proses Adhesi berlangsung selama 1-2 menit setelah cedera pembuluh darah (Umar dan Sujud, 2020).

Pada bagian yang luka, trombosit aktif akan mengeluarkan bagian isi seperti ADP (*Adenosine Diphosphate*) yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada serat subendotel, yang akan merangsang trombosit lain untuk menempel pada trombosit yang dikenal dengan istilah agregasi trombosit primer dan bersifat reversibel. Trombosit pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi trombosit sekunder yang bersifat irreversibel. Selain ADP, agregasi trombosit terjadi karena adanya pembentukan ikatan diantara fibrinogen yang melekat pada dinding trombosit dengan perantara penghubung ion kalsium. Selama proses agregasi, terjadi perubahan bentuk trombosit dari cakram menjadi bulat disertai dengan pembentukan *pseudopodi*. Akibat perubahan bentuk ini maka granula trombosit akan terkumpul di tengah dan akhirnya melepaskan isinya. Proses ini disebut reaksi pelepasan dan memerlukan adanya enersi. Zat agregator lain seperti trombin, kolagen, epinefrin dan TXA2 dapat menyebabkan reaksi pelepasan. TXA2 merupakan *prostaglandin* yang mempunyai efek *vasokonstriksi* poten, juga dapat menstimulas pelepasan ADP dari granul trombosit (Umar dan Sujud, 2020).



Gambar 2. 3 Mekanisme Hemostasis Primer
(Sumber : Hadiatun *et al.*, 2025)

b. Hemostasis Sekunder

Proses pembekuan darah atau koagulasi merupakan mekanisme alami tubuh untuk menghentikan perdarahan saat terjadi luka atau cedera. Faktor koagulasi atau faktor pembekuan darah adalah protein yang terdapat dalam darah (plasma) yang berfungsi dalam proses koagulasi. Faktor pembekuan (faktor koagulasi) protein misalnya, fibrinogen, protrombin, Faktor VIII yang diperlukan untuk pembekuan darah normal. Beberapa faktor pembekuan disintesis oleh hati dan produksinya dapat terganggu bila hati rusak. Orang yang kekurangan faktor pembekuan kemungkinan besar akan mengalami perdarahan berkepanjangan dan mudah memar. Mekanisme pembekuan darah dapat berlangsung secara bertahap sedemikian rupa sehingga salah satu faktor koagulasi diubah menjadi bentuk aktif yang selanjutnya diakhiri dengan pembentukan fibrin (bekuan) (Desmawati, 2013).

Teori yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie, dan Ratnoff,

disebut teori kaskade atau *waterfall*. Menurut teori tersebut, rangkain faktor enzimatis mengubah setiap faktor koagulasi yang tidak aktif menjadi faktor koagulasi dalam bentuk aktif. Bentuk aktif ditandai dengan huruf 'a' dibelakangnya. Penamaan faktor pembekuan sesuai dengan urutan ditemukan yaitu menggunakan angka Romawi. Ada beberapa faktor pembekuan yang tidak ditulis dengan angka romawi, seperti faktor tromboplastin jaringan, faktor protrombin, faktor fibrinogen, *prekallikrein* (PK), ion Ca, dan *high molecular weight kininogen* (HMWK) biasanya tidak ditulis sebagai angka Romawi (Umar & Sujud., 2020). Berikut Nomenklatur faktor pembekuan di dalam tubuh manusia.

Mekanisme pembekuan darah yang berperan dalam hemostasis sekunder terdiri dari beberapa langkah, antaranya :

- 1) Aktivasi faktor pembekuan (prothrombin);
- 2) Aktivator *prothrombin* mengkatalisis pengubahan *protrombin* menjadi *thrombin*;
- 3) Trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin.

Langkah-langkah ini awalnya dilakukan melalui 1 dari 2 jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik, yang bertemu pada aktivasi faktor X dan kemudian menyelesaikan tugasnya melalui jalur bersama. Jalur koagulasi ekstrinsik merupakan proses pembentukan bekuan fibrin akibat kerusakan jaringan diluar pembuluh darah, sedangkan jalur koagulasi intrinsik merupakan cedera yang berada di dalam pembuluh

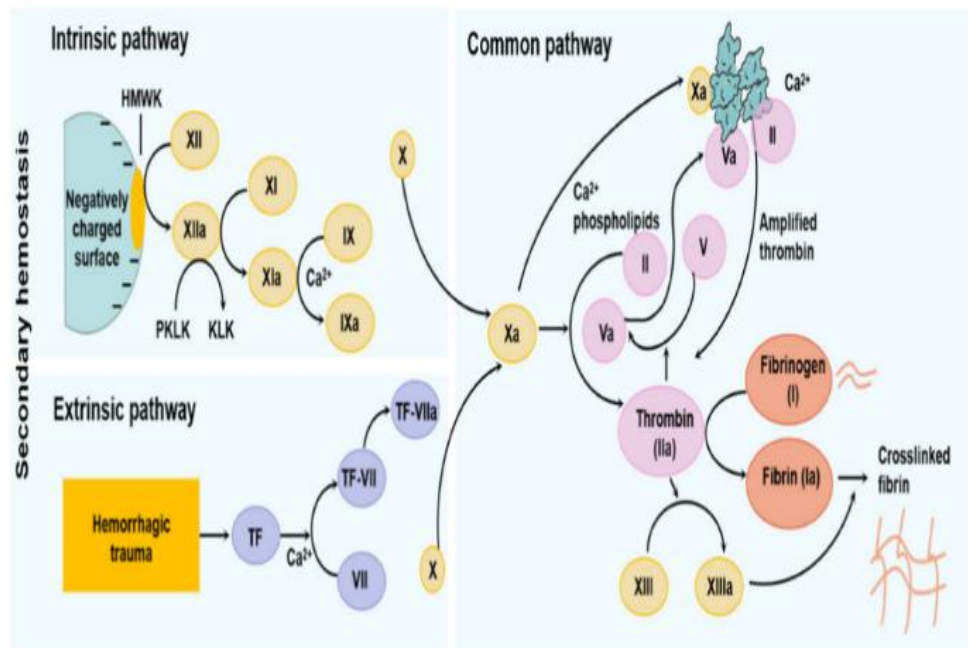
darah karena pengaruh protein kolagen dan kallikrein di dalam tubuh (Chang, 2022).

Jalur ekstrinsik meliputi faktor jaringan atau *tissue faktor* (TF) dan faktor VII (FVII). Jalur ini diawali dengan pelepasan faktor III dari jaringan, dan mengaktifkan faktor VII menjadi faktor VIIa (FVIIa). Pembentukan FIII-FVIIa mengaktifkan faktor X (FX) menjadi FXa. Setelah Faktor X teraktivasi oleh kompleks FIXa-FVIIIa, kaskade berlanjut ke jalur bersama (Pablo-Moreno *et al.*, 2022).

Sementara jalur intrinsik meliputi faktor Hageman (FXII), faktor VIII (FVIII), faktor IX (FIX), dan faktor XI (FXI). Proses pada jalur intrinsik dimulai ketika Faktor XII berikatan dengan serat kolagen subendotel yang terpapar dan menjadi aktif (FXIIa). Aktivasi ini dikatalisis oleh kininogen HMW dan kallikrein. Selanjutnya, FXIIa mengaktifkan FXI menjadi FXIa, dan FXIa mengaktifkan FIX menjadi FIXa. FIXa bekerja sama dengan faktor VIIIa membentuk suatu kompleks untuk mengaktifkan faktor X. Setelah faktor X teraktivasi oleh kompleks FIXa-FVIIIa, kaskade berlanjut ke jalur bersama (Pablo-Moreno *et al.*, 2022).

Jalur bersama diawali dengan aktivasi Faktor Xa. Faktor Xa bersatu dengan Faktor Va, Ca^{2+} dan fosfolipid dari trombosit membentuk kompleks protrombinase dan mengkatalisis konversi protombin (FII) menjadi thrombin (faktor IIa). Aktivasi trombin ini terjadi melalui protease serin yang memecah protrombin. Selanjutnya,

trombin mengaktifkan faktor XIII (FXIIIa). FXIIIa berikatan silang dengan fibrin untuk membentuk bekuan darah yang stabil (Durachim dan Astuti, 2018).



Gambar 2. 4 Mekanisme Hemostasis Sekunder
(Sumber : Hadiatun *et al.*, 2025)

c. Hemostasis Tersier

Hemostasis tersier, yang sering disamakan dengan fibrinolisis, adalah tahap akhir proses hemostasis yang bertujuan melarutkan dan membersihkan bekuan (*thrombus*) setelah pembuluh darah pulih, sehingga mencegah obstruksi vaskular yang berkepanjangan. Proses ini melibatkan aktivasi plasminogen menjadi plasmin yang mendegradasi fibrin komponen struktur utama bekuan dan melepaskan elemen seluler ke dalam sirkulasi. Hemostasis tersier menjaga keseimbangan antara pembentukan bekuan (hemostasis primer & sekunder) dan resolusi *clot* (Risman *et al.*, 2023).

Aktivator plasminogen merupakan substansi yang dapat mengubah plasminogen menjadi plasmin melalui tiga jalur yang berbeda yaitu intrinsik, ekstrinsik dan eksogen. Jalur intrinsik diawali dengan aktivasi FXII menjadi FXIIa, kemudian bergabung dengan HMWK akan mengubah prekalikrein menjadi kalikrein. Kalikrein yang telah dibentuk akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Pada jalur ekstrinsik, t-PA yang disintesis di endotel pembuluh darah akan dilepaskan dalam jumlah yang besar dan memiliki afinitas yang tinggi terhadap fibrin, ikatan ini meningkatkan aktivitas plasminogen menjadi plasmin. Plasmin kemudian akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen yang disebut *fibrin degeneration products* (FDP). Produk degradasi fibrin selanjutnya akan dikeluarkan dari sirkulasi darah oleh hati dan RES (*reticuloendothelial system*).

Tabel 2. 1 Nomenklatur Faktor Pembekuan Darah

Nomor Faktor	Nama Deskriptif	Bentuk Aktif
I	<i>Fibrinogen</i>	Subunit Fibrin
II	<i>Prothrombin</i>	Serin Protease
III	Faktor Jaringan	Reseptor/Kofaktor
IV	Ion Kalsium	-
V	Faktor Labil	Kofaktor
VI	-	-
VII	Prokonvertin	Serin Protease
VIII	Faktor Antihemofilik (AHF)	Kofaktor
IX	Faktor Christmas	Serin Protease
X	Faktor Stuart	Serin Protease
XI	Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	Serin Protease
XII	Faktor Hagemen	Serin Protease

XIII	- Fibrin stabilizing factor	- Transglutaminase
	- Prakalikrein (faktor flechter)	- Serin protease
	- HMWK (faktor Flitzgerald)	- Kofaktor

Sumber : (Park dan Park, 2024)

4. Hemolisis

Hemolisis adalah hancurnya sel darah merah (eritrosit) yang berlebihan terjadi secara fisiologis maupun patologis. Pada kondisi patologis, hemolisis dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti gangguan imun (autoimun), infeksi, reaksi obat, kelainan genetik, atau paparan bahan toksik. Hemolisis menyebabkan pelepasan hemoglobin ke dalam plasma, yang dapat menimbulkan gejala seperti anemia, kelelahan, kulit pucat, dan ikterus (warna kuning pada kulit dan mata) (Barcellini dan Fattizzo, 2024).

Warna serum yang tampak merah muda hingga merah pekat biasanya menunjukkan tingkat hemolisis ringan hingga sedang. Pada tingkat ini, beberapa parameter biokimia mungkin masih dapat diinterpretasikan dengan hati-hati, meskipun ada risiko interferensi. Sebaliknya, warna serum yang sangat merah pekat biasanya menandakan hemolisis berat, yang umumnya tidak direkomendasikan untuk analisis karena risiko kesalahan hasil yang tinggi (Ni *et al.*, 2021)

Kasus hemolisis di laboratorium biasanya terjadi secara *in-vivo* dan *in-vitro*. Hemolisis *in-vivo* disebabkan karena adanya sejumlah keadaan dan penyakit seperti anemia hemolitik. Sedangkan hemolisis *in-vitro*

disebabkan karena adanya masalah pra-analitik atau prosedur yang tidak tepat pada saat penanganan spesimen (Azman *et al.*, 2019).

a. Indeks Hemolisis

Penilaian kualitas sampel yang mengalami hemolisis biasanya dilakukan berdasarkan pengamatan visual setelah dilakukan sentrifugasi, seperti perubahan warna yang tidak normal, volume yang tidak sesuai, serta adanya gumpalan, hal itulah yang biasanya dijadikan penilaian sampel di laboratorium mengalami lisis atau tidak. Sampel yang mengalami hemolisis di laboratorium dapat diklasifikasikan berdasarkan kandungan hemoglobin dalam serum. Ketika terjadi hemolisis sampel serum mengalami perubahan warna dikarenakan adanya pelepasan hemoglobin ke dalam serum. Ketika terjadi hemolisis sampel serum mengalami perubahan warna dikarenakan adanya pelepasan hemoglobin ke dalam serum. Serum yang mengandung hemoglobin diklasifikasikan sebagai berikut, <0,2 g/L normal serum, 20-50 g/L *insignificant hemolysis*, 50-200 g/L *mild hemolysis*, 300-500 g/L *moderate hemolysis*, >500 g/L *gross hemolysis* (Lippi, 2015).

Hemolysis (g/L of free hemoglobin)							
							
0.1 g/L	0.5 g/L	1 g/L	2 g/L	3 g/L	4 g/L	5 g/L	10 g/L
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.

Gambar 2. 5 klasifikasi konvensional spesimen Hemolisis
(Sumber : Luksic A.H. *et.al*, 2018)

b. Hemolisis Ringan

Hemolisis ringan merupakan derajat hemolisis yang terjadi karena adanya kerusakan sebagian membran eritrosit yang menyebabkan pelepasan hemoglobin dalam jumlah kecil ke dalam plasma atau serum tanpa menyebabkan hemolisis total. Hemolisis ini umumnya disebabkan oleh faktor fisik, kimia, maupun biologis yang memengaruhi stabilitas sel darah merah baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Secara umum, hemolisis ringan lebih sering disebabkan oleh faktor pra-analitik dibandingkan faktor patologis dalam tubuh pasien (Ishiguro *et al.*, 2023)

Klasifikasi indeks hemolisis secara umum didasarkan pada kadar hemoglobin bebas dalam sampel darah. Literatur menunjukkan bahwa hemolisis ringan berada pada rentang sekitar 0,5–3,0 g/L, yang merupakan ambang awal terjadinya interferensi terhadap pemeriksaan laboratorium. Kategori ini ditetapkan karena pada kadar tersebut sudah mulai terjadi bias hasil pada beberapa parameter tertentu meskipun belum terlalu signifikan secara klinis (Lippi, 2015).

Indeks hemolisis ringan memiliki makna penting dalam tahap pra-analitik karena kondisi ini sering terjadi akibat kesalahan dalam proses pengambilan dan penanganan spesimen, seperti teknik veni puncture yang tidak tepat, penggunaan jarum berukuran kecil, atau proses transportasi sampel yang kurang baik. Penelitian menunjukkan bahwa hemolisis ringan merupakan salah satu bentuk kesalahan pra-analitik yang paling sering ditemukan di laboratorium klinik dan dapat memengaruhi akurasi hasil

pemeriksaan, terutama pada analit yang sensitif terhadap hemolisis seperti kalium, laktat dehidrogenase (LDH), dan aspartat aminotransferase (AST) (Ho *et al.*, 2021).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh (Kim *et al.*, 2024). Menunjukkan bahwa nilai indeks hemolisis yang masih tergolong ringan, beberapa parameter biokimia sudah mengalami perubahan signifikan dibandingkan sampel non-hemolisis. Hal ini menunjukkan bahwa hemolisis ringan tidak dapat diabaikan karena tetap berpotensi menyebabkan bias hasil pemeriksaan dan kesalahan interpretasi klinis.

c. Hemolisis Sedang

Indeks hemolisis sedang menunjukkan tingkat kerusakan eritrosit yang berada di antara hemolisis ringan dan berat. Sampel dengan hemolisis sedang menunjukkan peningkatan komponen intraseluler dalam jumlah moderat yang menyebabkan pelepasan hemoglobin ke dalam serum atau plasma selama proses pemeriksaan laboratorium. Hemolisis tersebut umumnya disebabkan oleh faktor pra-analitik, terutama kesalahan pada tahap pengambilan dan penanganan sampel darah (Ishiguro *et al.*, 2023).

Selain faktor pra-analitik, indeks hemolisis sedang dapat terjadi karena faktor biologis atau kondisi pasien yang memengaruhi stabilitas eritrosit. Beberapa kondisi seperti anemia hemolitik, kelainan membran eritrosit, atau penyakit metabolik tertentu dapat meningkatkan kerapuhan sel darah merah sehingga mudah mengalami hemolisis bahkan dengan manipulasi minimal. Meskipun demikian, kejadian hemolisis akibat faktor

in vivo relatif lebih jarang dibandingkan dengan hemolisis akibat kesalahan teknis selama proses pengambilan dan pengolahan sampel (Krasowski, 2019).

Penelitian yang telah dilakukan oleh (Lippi, 2015) menjelaskan bahwa klasifikasi hemolisis dapat dinilai berdasarkan kadar hemoglobin bebas dalam serum, di mana rentang hemoglobin sekitar 3,0-5,0 g/L dikategorikan sebagai hemolisis tingkat sedang, tergantung pada sistem alat yang digunakan. Rentang ini menunjukkan bahwa terjadi pelepasan hemoglobin intraseluler dalam jumlah cukup signifikan untuk mulai memengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium, terutama pada analit yang sensitif terhadap hemolisis seperti kalium dan enzim intraseluler. Klasifikasi ini memiliki dasar klinis karena tingkat hemolisis yang berbeda akan memberikan derajat interferensi yang berbeda pula terhadap hasil pemeriksaan laboratorium .

5. Perbedaan Hemolisis Ringan dan Hemolisis Sedang

Hemolisis ringan dan hemolisis sedang merupakan dua tingkat derajat kerusakan eritrosit yang dibedakan berdasarkan jumlah hemoglobin bebas yang dilepaskan ke dalam plasma atau serum serta tingkat interferensinya terhadap hasil pemeriksaan laboratorium. Hemolisis ringan terjadi ketika kerusakan eritrosit masih minimal sehingga kadar hemoglobin bebas relatif rendah dan umumnya belum memberikan gangguan signifikan terhadap sebagian besar parameter laboratorium (Putri, Fadhilah dan Riyani, 2025).

Hemolisis sedang menunjukkan tingkat kerusakan eritrosit yang lebih tinggi dibandingkan hemolisis ringan sehingga menyebabkan peningkatan hemoglobin bebas yang lebih besar dan mulai memberikan efek interferensi yang bermakna terhadap hasil pemeriksaan. Studi internasional menyatakan bahwa hemolisis sedang dapat diklasifikasikan berdasarkan nilai indeks hemolisis (H-index) yang lebih tinggi dibanding hemolisis ringan, yaitu berada pada kisaran delta indeks 100–500, yang menunjukkan peningkatan derajat lisis sel darah merah secara signifikan . Kondisi ini menyebabkan pelepasan komponen intraseluler seperti kalium dan enzim dalam jumlah lebih besar sehingga meningkatkan risiko bias hasil laboratorium (Agana *et al.*, 2025).

Perbedaan hemolisis ringan dan hemolisis sedang juga terlihat dari dampaknya terhadap hasil pemeriksaan laboratorium. Hemolisis ringan umumnya hanya menyebabkan perubahan kecil atau tidak signifikan pada sebagian besar parameter, sedangkan hemolisis sedang mulai menyebabkan perubahan yang nyata dan dapat memengaruhi interpretasi klinis. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan derajat hemolisis berbanding lurus dengan besarnya bias hasil pemeriksaan, di mana hemolisis sedang menghasilkan perubahan yang lebih besar dibandingkan hemolisis ringan pada berbagai analit seperti elektrolit dan parameter ko-oksimetri (Agana *et al.*, 2025).

Selain itu, perbedaan hemolisis ringan dan hemolisis sedang dapat dilihat dari aspek visual dan kuantitatif. Hemolisis ringan biasanya hanya

menimbulkan perubahan warna serum menjadi sedikit merah muda (pink), sedangkan hemolisis sedang menyebabkan perubahan warna yang lebih jelas akibat peningkatan konsentrasi hemoglobin bebas. Studi review internasional menyatakan bahwa hemolisis ringan umumnya memiliki kadar hemoglobin bebas <50 mg/L, sedangkan hemolisis tingkat menengah (intermediate/moderate) menunjukkan kadar yang lebih tinggi dan dapat mencapai ratusan mg/L (McCaughey *et al.*, 2016).

6. *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)

Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) adalah pemeriksaan koagulasi yang mengukur waktu pembekuan plasma setelah aktivasi jalur intrinsik dan jalur *common* (kontak faktor, faktor VIII, IX, XI, XII dan faktor bersama seperti X, V, II, fibrinogen). Secara klinis APTT digunakan untuk skrining defisiensi faktor koagulasi pada jalur intrinsik, memantau terapi heparin *unfractionated*, serta sebagai salah satu komponen dalam skrining *lupus anticoagulant* (LA) dan beberapa gangguan perdarahan. Karena peran klinisnya yang luas, akurasi dan interpretasi APTT sangat penting pada keputusan diagnostik dan manajemen anti koagulasi (Li *et al.*, 2025).

a. Faktor faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)

1) Penyakit polisitemia dengan nilai hematokrit lebih dari 55%

Interpretasi nilai hematokrit melebihi 55% dapat menyebabkan penurunan plasma pada sampel darah, serta berkurangnya faktor

koagulasi. Pencegahan agar pada kasus ini dengan penambahan kembali sodium sitrat untuk mencegah produksi buatan yang berkepanjangan pada APTT dan mencegah penurunan plasma.

2) Antikoagulasi

Rasio darah terhadap antikoagulasi sitrat yang tidak sesuai dengan perbandingan (9:1) menyebabkan kelebihan sitrat dan pemanjangan palsu dari APTT karena pengikatan ion kalsium yang berlebihan .

3) Waktu Penyimpanan dan Suhu

Sampel darah yang digunakan untuk pemeriksaan APTT hanya dapat dilakukan penyimpanan kurang dari 24 jam pada suhu ruang atau pada suhu 4°C. Suhu dan penyimpanan yang salah dapat menyebabkan produksi koagulasi yang berkepanjangan serta mempengaruhi kinerja faktor VII dan memperpendek interpretasi nilai APTT.

4) Pemanjangan APTT

- a) Penggunaan antikoagulan (heparin),
 - b) Defisiensi faktor koagulasi jalur intrinsik (factor VIII, IX, XI, XII) atau defisiensi bersama (faktor II, V, X, fibrinogen),
 - c) Inhibitor sirkulan, termasuk *lupus anticoagulant* / *antiphospholipid antibodies*,
 - d) Aktivasi *in-vitro* (*contact activation*) dan *platelet activation*.
- Jika sampel tidak segera dipisahkan, sisa sel darah (*platelet*,

leukosit) dapat melepaskan protease atau aktivitas yang mengubah pengukuran koagulasi.

- e) Penyakit hati (produksi faktor menurun), koagulopati konsumtif,
- f) Kesalahan pra analitik rasio antikoagulan dan darah tidak tepat.

5) Pemendekan APTT

- a) Peningkatan aktivitas Faktor VIII (pada keadaan inflamasi, stres, kehamilan, atau berkaitan risiko trombosis).
 - b) Kondisi hiperkoagulabilitas lain (gangguan *pro-thrombotic*).
 - c) Hemolisis: pelepasan fosfolipid atau komponen intraseuler yang memicu aktivitas koagulasi *in vitro*.
 - d) Metode pengukuran (foto-optik dan elektromekanik)
- b. Hubungan sampel lisis dengan pemeriksaan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)

Menurut *The Clinical and Laboratory Standard Institute*, dalam pedomannya untuk pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) pemeriksaan yang menggunakan sampel hemolisis tidak boleh digunakan, dikarenakan dapat menyebabkan adanya penyumbatan aktivasi faktor dan gangguan pada saat tahap akhir pemeriksaan. Terdapat spekulasi yang mengatakan bahwa hal ini terjadi karena adanya paparan yang terjadi antara fosfolipid membran anionik yang akan bersaing dengan tromboplastin untuk ketersediaan faktor VIIa yang diaktifkan.

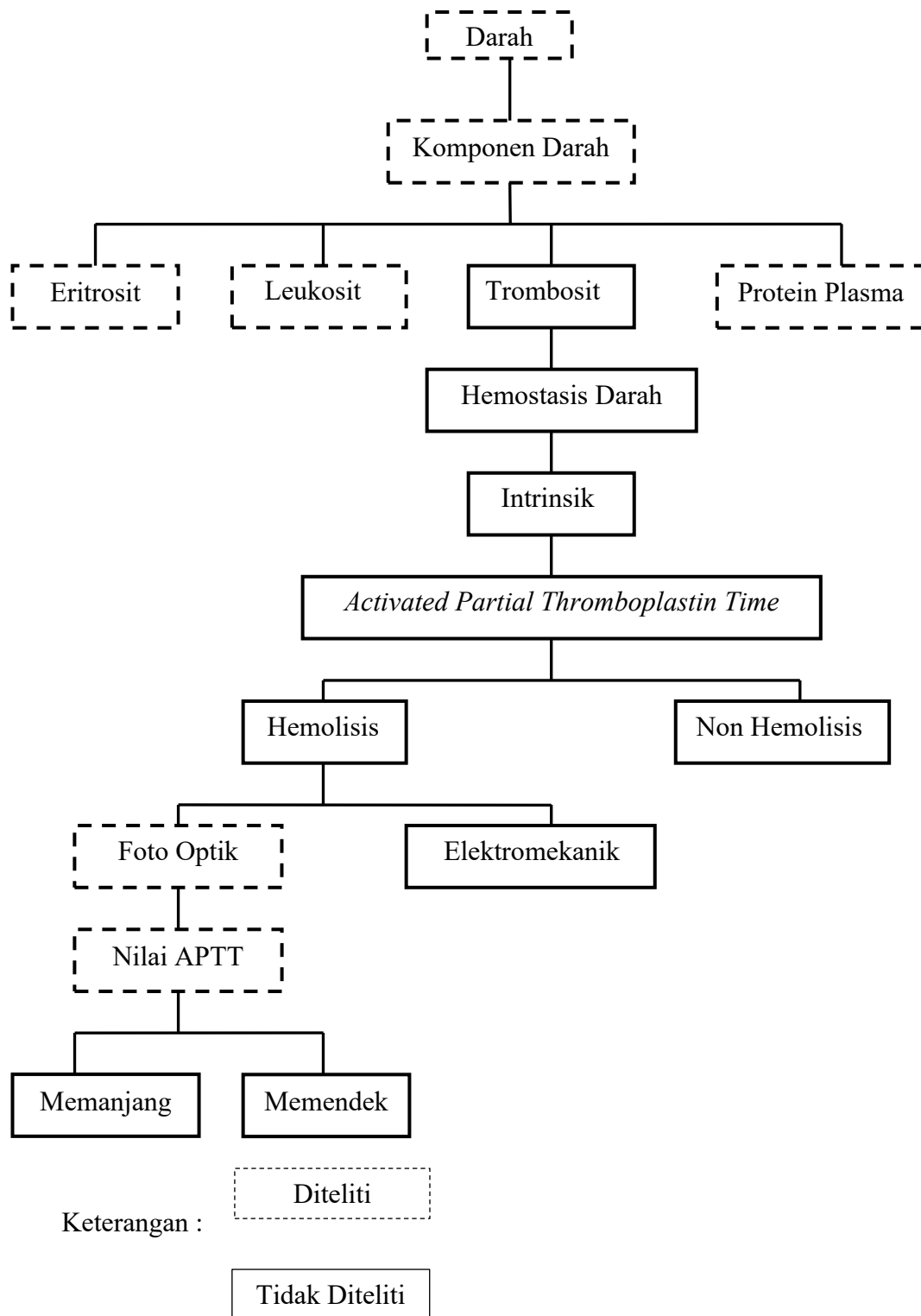
Pemendekan hasil akhir *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) biasanya terjadi karena adanya pelepasan zat, yang akhirnya mengaktifkan faktor pembekuan darah. Gangguan hemolisis juga tidak hanya disebabkan karena adanya hemoglobin, biasanya juga terjadi karena adanya zat lisis sel yang dilepaskan dalam darah karena hemolisis dapat mempengaruhi uji koagulasi (Arora., *et al* 2014).

1) Sampel Lisis pada Alat Foto Optik

Sampel yang mengalami hemolisis dapat menimbulkan gangguan signifikan pada pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT), terutama ketika menggunakan instrumen berbasis foto-optik. Hemolisis menyebabkan plasma menjadi lebih keruh dan mengandung hemoglobin bebas, sehingga absorbansi cahaya pada alat menjadi tidak stabil dan dapat menghasilkan pembacaan yang salah (Lippi & Plebani, 2020). Karena metode foto-optik mendeteksi pembekuan melalui perubahan transmitansi cahaya, interferensi dari hemoglobin yang meningkat dapat mengaburkan titik akhir koagulasi, sehingga hasil waktu pembekuan dapat tampak lebih pendek atau lebih panjang dari kondisi sebenarnya (Ramadhani dan Notopuro, 2021). Selain itu, pecahnya sel darah merah melepaskan fosfolipid dan enzim intraseluler yang dapat memodifikasi jalur koagulasi, sehingga semakin memengaruhi validitas hasil pemeriksaan (Delvasto-nu, Jongerius dan Zeerleder,

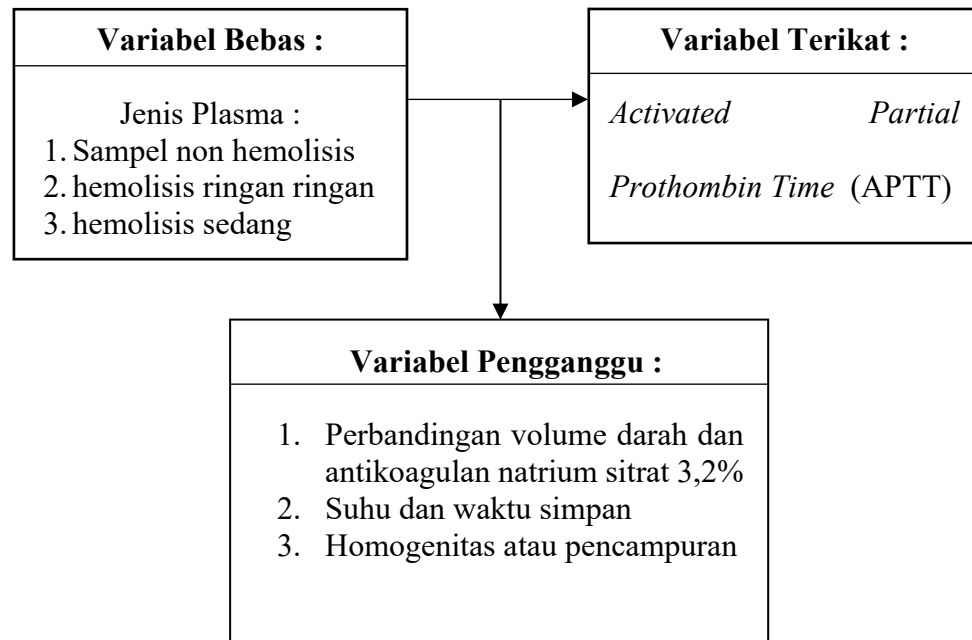
2021). Pedoman laboratorium juga menegaskan bahwa sampel hemolisis sebaiknya tidak digunakan dalam pemeriksaan koagulasi karena risiko besar menghasilkan nilai yang bias dan tidak akurat (CLSI, 2022).

B. Kerangka Teori



Gambar 2. 6 Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. 7 Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat perbedaan nilai *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) antara plasma sitrat non-hemolisis dengan plasma sitrat hemolisis ringan dan sedang pada Mahasiswa Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.

H_a : Terdapat perbedaan nilai *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) antara plasma sitrat non-hemolisis dengan plasma sitrat hemolisis ringan dan sedang pada Mahasiswa Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.