

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

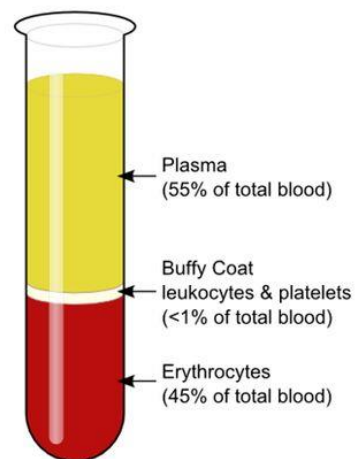
#### **A. Telaah Pustaka**

##### 1. Definisi Darah

Darah merupakan komponen penting yang ada pada makhluk hidup seperti manusia (Bakta, 2018). Darah termasuk jaringan tubuh yang berbentuk cair dan memiliki warna merah. Darah memiliki karakteristik yang berbeda dari cairan lainnya, yaitu mampu mengalir dari satu bagian tubuh ke bagian lainnya sehingga dapat mencapai ke berbagai segmen yang ada dalam tubuh. Peredaran darah berlangsung melalui pembuluh darah yang dimulai dari jantung ke seluruh tubuh dan kembali lagi ke jantung (Nugraha, 2015).

Secara umum, darah terdiri atas dua komponen utama, yaitu komponen cair yang disebut plasma dan komponen padat yang disebut sel darah (Gunadi, dkk., 2016). Plasma merupakan bagian cair darah yang sebagian besar tersusun atas air, elektrolit, dan protein darah. Adapun seluler darah meliputi sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), serta trombosit atau keping darah (American Society of Hematology, 2018). Darah tersusun atas sebagian besar 55% plasma darah dan sisanya 45% adalah sel darah (Rosita, dkk, 2019). Adapun bagian yang paling sedikit hanya sekitar kurang dari 1% yang terletak di antara plasma dan sel darah adalah *buffy coat* yang terdiri dari sel leukosit dan trombosit. Dari sekian banyaknya fungsi darah salah

satunya adalah perannya dalam sistem pembekuan darah atau hemostasis berfungsi menjaga darah agar tetap berada di pembuluh, sehingga ketika terjadi kerusakan pembuluh darah tidak keluar (Bakta, 2023).



Gambar 1. Komponen Darah  
Sumber : Kiswari, 2014

## 2. Plasma

### a. Definisi Plasma

Plasma merupakan komponen cair dari darah yang berfungsi sebagai medium tempat sel-sel darah tersuspensi. Bagian ini menyusun lebih dari setengah volume total darah (Lieseke dan Zeibig, 2018). Ketika darah dikumpulkan menggunakan tabung yang mengandung antikoagulan, komponen cair yang diperoleh disebut plasma. Plasma sendiri sebagian besar terdiri atas air, sekitar 95%, yang di dalamnya larut berbagai zat kimia dan gas

yang berperan dalam proses fisiologis tubuh (Lieseke dan Zeibig, 2018).

Proses untuk mendapatkan plasma yaitu dengan cara memisahkan *whole blood* dengan alat sentrifugasi. Setelah disentrifugasi plasma akan terpisah menjadi tiga bagian yaitu cairan berwarna kuning pada lapisan atas yang disebut plasma, lapisan sel leukosit dan trombosit yang letaknya berada di lapisan tengah, dan eritrosit berwarna merah berada di lapisan paling bawah (Riswanto, 2013).

b. Komposisi Plasma

Plasma darah pada dasarnya merupakan campuran yang sebagian besar berupa air 91,5%. Sisanya, sekitar 8,5% zat terlarut, protein plasma sekitar 7% ada pada zat terlarut tersebut. Protein plasma sering disebut antibody atau immunoglobulin, dan terdiri dari 8,5% zat terlarut dalam plasma terdiri dari beberapa komponen utama seperti albumin 54%, globulin 38%, fibrinogen 7%. Selain protein, plasma juga membawa berbagai zat lain berupa elektrolit, nutrient, enzim, hormon, dan gas. Sisa metabolisme tubuh, seperti urea, ammonia, creatinine, bilirubin yang nantinya akan dikeluarkan dari tubuh (Doda, dkk, 2020). Ketika seseorang mengonsumsi obat, molekul obat tersebut ikut dibawa ke seluruh tubuh melalui aliran plasma tersebut (Lieseke dan Zeibig, 2018).

### c. Jenis Plasma

Plasma dapat terbentuk ketika darah dicampur dengan antikoagulan. Ada beberapa jenis antikoagulan di antaranya EDTA (*Ethylene Diamine Tetra-Acetat*), Natrium Sitrat, Heparin, dan Oksalat (Riswanto, 2013). Berdasarkan rekomendasi *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH) dalam Kitchen (2021) antikoagulan yang sering digunakan pada pemeriksaan koagulasi yaitu antikoagulan natrium sitrat 3,1-3,2% (105-109 mmol/L). Antikoagulan natrium sitrat bekerja dengan mencegah darah membeku dengan cara mengikat ion kalsium menjadi bentuk garam kalsium yang tidak aktif. Dengan terikatnya kalsium, proses aktivasi faktor-faktor koagulasi tidak dapat berlangsung (Rizka dan Nugraha, 2023). Plasma yang dianggap layak digunakan adalah plasma yang tidak menunjukkan warna merah maupun tampak keruh. Secara normal, plasma memiliki warna kuning muda dan bersifat antigenik. Jika plasma terlihat keruh, kondisi tersebut biasanya disebabkan oleh tingginya kadar lemak dalam darah, yang dikenal sebagai plasma lipemik, dan tampilannya menyerupai susu (Salsabila, 2023).

### 3. Hemostasis

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan (Setiabudy, 2018). Hemostasis berasal dari kata hemo yang berarti darah, serta stasis artinya seimbang merupakan

proses untuk menjaga darah tetap berada dalam kondisi cair, sekaligus menghentikan perdarahan ketika terjadi kerusakan pada pembuluh darah, baik berupa kebocoran, robekan, maupun pecahnya pembuluh tersebut (Rosita, dkk, 2019). Hemostasis mampu mencegah kehilangan darah pada pembuluh darah berukuran kecil. Namun, jika kerusakan terjadi pada pembuluh darah yang lebih besar, biasanya dibutuhkan tindakan medis untuk memperbaiki pembuluh tersebut dan menghentikan perdarahan yang terjadi (Tortora dan Derrickson, 2012).

Menurut Bakta (2023) mekanisme hemostasis dibagi menjadi tiga yang dimana ketiganya memiliki peran tersendiri. Mekanisme pertama yaitu hemostasis primer yang melibatkan proses vasokonstriksi. Mekanisme kedua yaitu hemostasis sekunder berupa aktivasi kaskade koagulasi, deposisi dan stabilisasi fibrin, sehingga membentuk sumbat hemostasis stabil. Mekanisme yang terakhir adalah hemostasis tersier atau fibrinolisis adalah disolusi bekuan fibrin. Ketiga mekanisme tersebut bersifat krusial dan berkesinambungan dalam melaksanakan sistem hemostasis dalam tubuh. Adapun penjelasan lebih lanjut mengenai ketiga sistem tersebut sebagai berikut :

a. Hemostasis Primer

Hemostasis primer adalah proses awal penghentian perdarahan yang melibatkan interaksi rumit antara dinding pembuluh darah, trombosit, serta protein adhesif hingga akhirnya terbentuk sumbatan trombosit (*platelet plug*) (Bakta, 2023). Menurut Sacher

dan McPherson (2004), hemostasis primer hanya dapat berlangsung normal apabila jumlah trombosit cukup dan fungsinya tidak terganggu. Proses primer ini terdiri dari dua komponen utama, yaitu komponen vaskular dan komponen trombosit.

1) Komponen vaskular :

Pembuluh darah dilapisi oleh endotel yang dalam kondisi normal bersifat antikoagulan, sementara jaringan subendotel memiliki sifat prokoagulan. Pada keadaan fisiologis, jaringan subendotel tertutup oleh endotel sehingga tidak bersentuhan dengan trombosit. Ketika terjadi cedera pada pembuluh darah, respons pertama yang muncul adalah vasokonstriksi. Penyempitan pembuluh ini dipicu oleh refleks saraf dan pelepasan zat seperti endotelin dan tromboksan A<sub>2</sub> yang dihasilkan trombosit. Vasokonstriksi berfungsi mengurangi aliran darah ke area yang cedera sehingga perdarahan berkurang dan trombosit dapat mendekat ke lokasi tersebut.

2) Komponen trombosit :

Trombosit merupakan elemen utama dalam hemostasis primer. Proses kerja trombosit meliputi tiga tahap yaitu adhesi trombosit, aktivasi trombosit, dan agregasi trombosit. Adhesi trombosit terjadi ketika cedera, kolagen pada jaringan subendotel terpapar aliran darah. Kolagen ini merupakan komponen utama yang memicu terjadinya perlekatan

trombosit. Kolagen akan berinteraksi dengan reseptor GPVI dan GPIa/IIa di permukaan trombosit sehingga trombosit dapat menempel pada dinding pembuluh. Pada kondisi aliran darah yang cepat (*high shear rate*), ikatan antara kolagen dan reseptor tersebut tidak cukup kuat. Oleh karena itu, faktor von Willebrand (VWF) berperan penting sebagai penghubung antara trombosit dan kolagen agar adhesi menjadi lebih stabil. Aktivasi trombosit terjadi ketika kolagen pada jaringan yang terluka berikatan dengan reseptor GPVI di permukaan trombosit. Ikatan ini memicu beberapa proses penting, yaitu mengaktifkan berbagai reseptor permukaan trombosit, mengubah struktur sitoskeleton, sehingga trombosit yang awalnya berbentuk diskoid berubah membentuk tonjolan-tonjolan (*pseudopodi*) yang memperluas permukaannya memicu pelepasan zat-zat aktif dari a-granula dan d-granula, yang dikenal sebagai platelet release reaction.

Zat utama yang dilepaskan adalah ADP dan trombin. Setelah trombosit teraktivasi, tubuh segera memproduksi thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) dari fosfolipid membran dengan bantuan enzim fosfolipase A. Aktivator trombosit yang paling berperan adalah ADP, TxA<sub>2</sub>, dan trombin. Selain itu, turut dilepaskan pula platelet factor IV, trombospondin, fibrinogen, dan faktor V. Seluruh proses ini mengakibatkan lebih banyak

trombosit tertarik menuju lokasi cedera. Agregasi trombosit bergantung pada reseptor GPIIb/IIIa ( $\alpha 2\beta 3$ -integrin) di permukaan trombosit. Reseptor ini menghubungkan satu trombosit dengan trombosit lainnya melalui fibrinogen sehingga terbentuk kumpulan trombosit (platelet aggregation). Pada aliran darah yang cepat, proses agregasi lebih banyak dimediasi oleh ikatan antara reseptor GPIb dan faktor von Willebrand, sedangkan fibrinogen berperan terutama sebagai penstabil. Agregat trombosit yang terbentuk akan menghasilkan platelet plug yang menutup area yang mengalami kerusakan pada dinding pembuluh darah. Sumbat ini bersifat sementara dan kemudian diperkuat oleh fibrin yang terbentuk pada hemostasis sekunder, membentuk sumbat hemostatik yang stabil (*stable hemostatic plug*) (Bakta, 2023).

b. Hemostasis Sekunder

Hemostasis sekunder merupakan tahap lanjutan dari proses hemostasis yang berakhir dengan pembentukan fibrin. Fibrin berfungsi memperkuat sumbat trombosit sehingga terbentuk sumbat hemostatik yang stabil. Tahap ini melibatkan peran sel, seperti fibroblast yang membawa *tissue factor* dan trombosit yang telah teraktivasi, serta berbagai faktor koagulasi. Faktor koagulasi merupakan enzim pemecah protein (protease) yang dalam kondisi normal berada dalam bentuk tidak aktif, disebut zymogen. Setelah

diaktifkan, faktor koagulasi akan memotong zymogen lain dengan bantuan kofaktor. Mekanisme ini berlangsung secara berjenjang dan memiliki sifat amplifikasi, di mana aktivasi satu protein dapat menghasilkan ribuan molekul protein aktif pada tahap akhir (Bakta, 2023).

Proses hemostasis dijelaskan secara luas melalui teori kaskade atau waterfall yang dikembangkan oleh Mac Farlane, Davie, dan Ratnoff. Dalam teori ini, mekanisme koagulasi digambarkan sebagai rangkaian reaksi berurutan, di mana aktivasi satu faktor akan memicu aktivasi faktor berikutnya. Faktor-faktor hemostasis yang beredar dalam darah sebenarnya berada dalam bentuk prekursor. Ketika rangkaian reaksi dimulai, prekursor tersebut berubah menjadi enzim aktif. Enzim inilah yang kemudian meneruskan proses dengan mengubah prekursor lain menjadi bentuk enzim selanjutnya. Dengan cara ini, setiap faktor yang awalnya berfungsi sebagai bahan dasar (substrat), kemudian setelah aktif akan bekerja seperti enzim untuk mengaktifkan faktor berikutnya (Setiabudy, 2018).

Tabel 2. Nomenklatur Faktor Hemostasis

<b>Faktor</b>	<b>Nama</b>	<b>Sinonim</b>
I	Fibrinogen	-
II	Prothrombin	Tissue Thromboplastin
III	Tissue factor	-
IV	Ion kalsium	Labile factor
V	Proaccelerin	-
VI	Proconvertin	Stable factor
VII	Antihemophilic factor (AHF)	Antihemophilic globulin (AHG)
VIII	Plasma Thromboplastin Component (PTC)	Christmas factor
IX	Stuart factor	Prower factor
X	Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	Antihemophilic factor C
XI	Hageman factor	Contact factor
XII	Fibrin Stabilizing factor (FSF)	Fibrinase
XIII	High Molecular Weight Kininogen (HMWK)	Laki lorand factor
-	Pre Kallikrein (PK)	Fletcher factor

Sumber : Setiabudy, 2018

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa terdapat dua jalur dalam proses pembekuan darah yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik terjadi ketika aktivasi kontak memicu rangkaian reaksi yang melibatkan F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, HMWK, PK, Platelet faktor 3 (PF.3) dan ion kalsium. Sementara itu, jalur ekstrinsik dimulai dengan pelepasan tromboplastin jaringan yang bekerja sama dengan F.VII dan ion kalsium. Gabungan dari kedua jalur tersebut akan membentuk jalur bersama yang melibatkan F.X, F.V, PF.3, protrombin dan fibrinogen.

Berikut ini merupakan 3 jalur yang ada pada proses hemostasis sekunder :

1) Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik dimulai dari fase kontak dan dilanjutkan dengan pembentukan kompleks aktivator F.X. Ketika F.XII bersentuhan dengan serat kolagen, faktor ini berubah menjadi F.XIIa dengan bantuan HMWK yang merupakan kofaktor, F.XIIa kemudian mengaktifkan prekalikrein menjadi kalikrein. Kalikrein akan mengaktifkan F.VII menjadi FVIIa pada jalur ekstrinsik, mengubah plasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik, serta mengonversi kininogen menjadi kinin yang berperan dalam inflamasi.

Oleh karena itu, aktivasi F.XII tidak hanya memulai pembekuan darah pada jalur intrinsik dan ekstrinsik, tetapi juga mengaktifkan sistem fibrinolitik dan kinin. Setelah itu, F.XIIa bersama kofaktor HMWK mengaktifkan F.XI menjadi F.XIa. F.XIa dengan bantuan ion kalsium, mengubah F.IX menjadi F.IXa. Tahap akhir jalur intrinsik adalah pembentukan kompleks aktivator F.X, yaitu interaksi nonenzimatik antara F.IXa, PF.3, F.VIII, dan ion kalsium. Meskipun F.IXa dapat mengaktifkan F.X sendiri, reaksi akan dipercepat dengan keberadaan PF.3, F.VIII, dan ion kalsium (Setiabudy, 2018).

## 2) Jalur Ekstrinsik

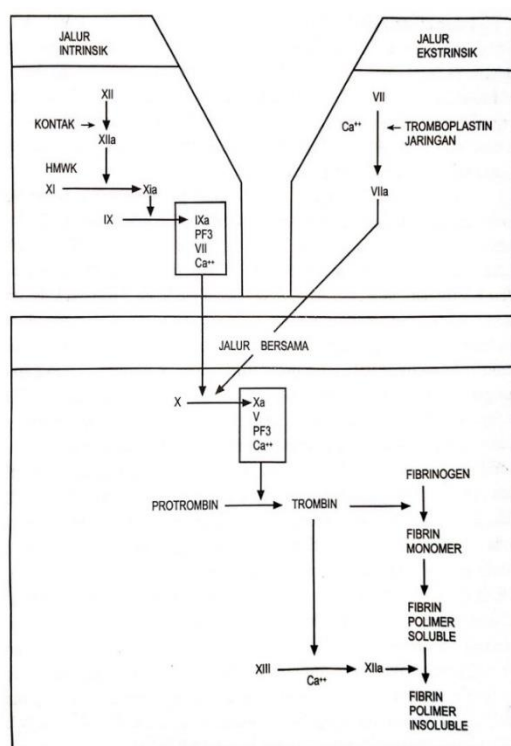
Jalur ekstrinsik terjadi dengan bantuan ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dihasilkan oleh pembuluh darah ketika terjadi luka maka akan berbentuk reaksi tunggal yang mana F.VII akan teraktivasi menjadi F.VIIa. Kemudian, F.VIIa yang terbentuk akan mengaktifkan F.X menjadi F.Xa. Kalikrein terbukti dapat mengaktivasi F.VII menjadi F.VIIa, sehingga dapat membuktikan jalur intrinsik dan ekstrinsik saling berkaitan (Setiabudy, 2018).

## 3) Jalur Bersama

Pada jalur bersama proses koagulasi, terdapat tiga tahap utama pembentukan *prothrombin converting complex* (protrombinase), aktivasi protrombin, dan terakhir pembentukan fibrin. Tahap awal jalur ini dimulai ketika F.X diaktifkan menjadi F.Xa, baik oleh kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik maupun oleh F.VIIa dari jalur ekstrinsik. Setelah terbentuk, F.Xa akan bergabung dengan F.V, PF.3, dan ion kalsium, membentuk kompleks protrombinase. Kompleks inilah yang bertugas mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin berperan sebagai enzim proteolitik dengan berbagai fungsi penting mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin, mengaktifkan F.XIII menjadi F.XIIIa, meningkatkan aktivitas F.V dan F.VIII, serta merangsang pelepasan dan agregasi trombosit (Setiabudy, 2018).

Jalur bersama berlangsung ketika F.Xa bekerja bersama kofaktornya, yaitu F.Va, serta berperan dengan bantuan ion kalsium dan fosfolipid pada permukaan trombosit untuk membentuk kompleks protrombinase. Kompleks ini kemudian mengubah F.II (protrombin) menjadi trombin (F.IIa). Selanjutnya, trombin mengonversi fibrinogen menjadi fibrin. Dengan adanya F.XIIIa, fibrin tersebut distabilkan melalui proses ikatan silang (*cross-link*), sehingga memperkuat sumbatan trombosit dan menghasilkan sumbat hemostasis yang stabil.

Gambar jalur pembekuan darah di bawah ini menunjukkan urutan aktivasi faktor-faktor koagulasi.



Gambar 2. Skema Hemostasis

Sumber : Setiabudy, 2018.

c. Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)

Fibrinolisis merupakan proses pemecahan kembali benang-benang fibrin yang terbentuk selama koagulasi ketika terjadi cedera pada dinding pembuluh darah. Setelah jaringan yang rusak pulih, jaringan fibrin tersebut harus dihancurkan agar aliran darah normal dapat kembali terjadi. Sistem fibrinolisis melibatkan tiga proenzim (serine protease) dalam bentuk zymogen yang memerlukan aktivator untuk menjadi aktif. Plasminogen akan diubah menjadi plasmin oleh dua jenis aktivator, yaitu tissue-type plasminogen activator (t-PA) dan urokinase-type plasminogen activator (u-PA). Baik t-PA maupun plasminogen berikatan pada permukaan fibrin, sehingga t-PA dapat mengubah plasminogen menjadi plasmin secara lokal (Bakta, 2023).

Plasmin kemudian bertugas memecah fibrin menjadi fragmen yang disebut fibrin degradation products (FDP). Untuk mencegah proses fibrinolisis berlangsung berlebihan, tubuh memiliki mekanisme penghambat. PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) yang dihasilkan endotel berfungsi menekan aktivitas t-PA dan u-PA. Selain itu, terdapat TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), suatu glikoprotein yang diproduksi oleh hati dan trombosit. TAFI diaktifkan oleh trombin dan berperan menghambat fibrinolisis sehingga proses ini tetap terkontrol (Bakta, 2023).

#### 4. Faktor Praanalitik Hemostasis

Tahap pra analitik merupakan tahap awal yang sangat menentukan kualitas hasil pemeriksaan hemostasis. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa proporsi kesalahan laboratorium bervariasi, namun secara umum sebagian besar kesalahan terjadi pada tahap pra-analitik, yaitu sekitar 46-77,1%. Sementara itu, kesalahan pada fase analitik dilaporkan sekitar 7-13% dan pada fase pasca analitik sebesar 18,5-47% (Manik dan Haposan, 2021). Menurut Kiswari (2014) faktor pra-analitik meliputi berbagai aspek yang berhubungan dengan kondisi pasien, proses pengambilan dan pengiriman sampel, prosedur pengolahan, penyimpanan serta pengawetan sampel, hingga penolakan spesimen.

##### a. Variabel Pasien

Variabel pasien berasal dari kondisi alami pasien yang tidak dapat dikendalikan karena bukan dari proses pengambilan dan penanganan sampel. Hasil pemeriksaan laboratorium dapat dipengaruhi oleh variabel pasien. Adapun kondisi-kondisi yang menjadi faktor variabel pasien yaitu diet, aktivitas fisik, variasi diurnal, dehidrasi, merokok, obat-obatan, trauma, umur, ketinggian, jenis kelamin, ras, kehamilan, stress, suhu serta kelembaban, dan posisi tubuh (Riswanto, 2013).

## b. Koleksi Spesimen

Spesimen klinik adalah bahan yang berasal atau diambil dari tubuh manusia untuk tujuan skrining, diagnostik, penelitian pengembangan, pendidikan, atau analisis lainnya termasuk new-emerging dan re-emerging, dan penyakit infeksi berpotensi kejadian luar biasa dan wabah (Kepmenkes RI, 2024). Salah satu spesimen yang digunakan dalam pemeriksaan hemostasis yaitu cairan tubuh berupa darah yang berasal dari pembuluh vena. Prosedur untuk memperoleh spesimen darah adalah dengan pengambilan darah yang disebut flebotomi. Flebotomi merupakan proses pengambilan darah yang dilakukan dengan membuat sayatan atau tusukan secara tepat agar darah dapat keluar dan ditampung dalam tabung pemeriksaan. Kata flebotomi berasal dari bahasa Yunani yaitu *phleb* (pembuluh darah) dan *tomia* (mengiris atau memotong). Flebotomi bertujuan untuk pemeriksaan laboratorium, tindakan terapi maupun donor darah (Susilowati, 2021).

Pengambilan darah memiliki beberapa metode yang sudah banyak digunakan dalam dunia medis, di antaranya adalah metode tusukan vena (*venipuncture*) untuk mendapatkan whole blood, metode tusukan kulit (*skin/derma/capillary puncture*) untuk memperoleh darah kapiler, metode tusukan arteri yang digunakan untuk jenis pemeriksaan tertentu dalam pengambilan (Riswanto,

2013). Pada proses pengumpulan sampel terdapat berbagai aspek penting yang harus diperhatikan agar hasil pemeriksaan memperoleh ketepatan. Identifikasi serta pelabelan spesimen harus dilakukan dengan benar, diikuti dengan memastikan kondisi fisiologis pasien. Pasien juga perlu dipersiapkan dengan tepat sebelum dilakukan pengambilan sampel. Pemilihan peralatan yang digunakan harus sesuai dengan kebutuhan jenis pemeriksaan, disesuaikan dengan jenis tabung yang diperlukan, misalnya EDTA untuk hitung sel darah. Lokasi pengambilan harus dipilih dengan benar (Riswanto, 2013). Selain itu, waktu pengambilan perlu diperhatikan sesuai atau tidaknya dengan pemeriksaan yang dilakukan karena kegagalan mengikuti jadwal waktu yang direncanakan dapat menyebabkan hasil yang keliru dan salah tafsir kondisi pasien. Waktu yang ideal untuk pengolahan sampel adalah 45 menit sampai 1 jam setelah pengumpulan (Kiswari, 2014).

Menurut Clinical and Laboratory Standards Institut (CLSI) (2007), standar prosedur pengambilan sampel darah yang umum digunakan di laboratorium rumah sakit untuk pemeriksaan koagulasi dilakukan melalui *venapuncture* atau pengambilan pada pembuluh vena. Terdapat dua cara untuk mengambil darah vena, yaitu cara manual dengan menggunakan alat suntik (*syringe*) dan cara vakum dengan menggunakan tabung vakum (tabung hampa udara). Pada umumnya, pengambilan darah vena dilakukan di area

lengan, yaitu pada vena mediana cubiti karena ukurannya besar, mudah terlihat, serta memiliki risiko memar yang paling sedikit. Jika vena ini tidak dapat digunakan, alternatif yang dapat dipilih vena cepalica atau vena basilica. Vena basilica posisinya berada di dekat arteri brachialis dan saraf median, hal ini perlu diperhatikan saat mengambil darah di area tersebut sehingga perlu dilakukan dengan hati-hati. Apabila kedua vena tersebut juga tidak memungkinkan, pengambilan darah dapat di ganti pada area vena di pergelangan tangan. Pada area ini, pengambilan darah dapat dilakukan dengan jarum berukuran lebih kecil (Riswanto, 2013).

c. Transportasi Spesimen

Transportasi spesimen seperti plasma yang konstituennya tidak stabil harus segera disimpan pada suhu 4°C setelah pengambilan. Spesimen yang rusak atau bocor dapat membahayakan petugas, menunda pengobatan, dan meningkatkan biaya, sehingga stabilitas konstituen perlu diketahui sebelum pengiriman. Spesimen yang memerlukan pendinginan harus dijaga pada suhu 2-10°C dalam wadah terisolasi (Kiswari, 2014).

d. Antikoagulan

Antikoagulan adalah zat yang digunakan untuk mencegah terjadinya pembekuan pada sampel darah (Fu'ana, dkk., 2025). Pemeriksaan hemostasis menggunakan plasma sitrat yang diperoleh dari darah vena yang dikumpulkan menggunakan tabung antikoagulan

sitrat 0,109 M dengan perbandingan 9:1 (Setiabudy, 2018). Antikoagulan trisodium sitrat dihidrat (Na bekerja dengan cara mengikat ion kalsium. Antikoagulan ini umumnya digunakan dalam bentuk larutan trisodium sitrat dihidrat 3,2% (109 mmol/L). Jenis antikoagulan ini sering dipakai untuk pemeriksaan hemostasis karena mampu mempertahankan stabilitas faktor-faktor pembekuan dan memungkinkan kalsium dikembalikan ke sampel selama analisis, serta dapat mengembalikan *binding* atau efek pengikatan (Riswanto, 2013).

e. Penyimpanan dan pengolahan bahan pemeriksaan

Sampel darah memiliki batas waktu ketika sudah keluar dari tubuh, sehingga dapat terjadi perubahan komponen darah, apabila sampel tidak segera diproses (WHO, 2010). Sampel darah perlu segera dikirim ke laboratorium dan ditangani dengan hati-hati sejak proses pengambilan hingga pengiriman baik melalui kurir maupun sistem transportasi modern seperti *pneumatic tube* untuk mencegah terjadinya hemolisis. Pemisahan serum atau plasma idealnya dilakukan dalam waktu kurang dari 2 jam setelah darah diambil, karena eritrosit serta sel darah lain yang masih hidup terus melakukan metabolisme dan dapat memengaruhi konsentrasi analit. Prinsip yang harus diperhatikan guna menghindari kerusakan spesimen yaitu tabung spesimen harus ditempatkan dengan posisi berlawanan di dalam sentrifus untuk mencapai keseimbangan yang tepat.

Menurut (Kiswari, 2014) untuk pemeriksaan rutin, sampel sebaiknya sudah sampai di laboratorium maksimal 45 menit setelah pengambilan, dan apabila harus disimpan atau dikirim ke laboratorium rujukan, spesimen perlu ditempatkan dalam wadah tertutup rapat dan dilengkapi label identitas pasien guna menghindari kontaminasi atau penguapan. Lama penyimpanan sangat bergantung pada suhu, jenis antikoagulan, dan jenis pemeriksaan. Untuk sampel sitrat pada suhu kamar, pemeriksaan hemostasis perlu dilakukan dalam 30 menit. Jika terjadi penundaan, plasma dapat disimpan pada suhu ruang hingga 2 jam (Munawaroh, dkk., 2024). Pada suhu 2–8°C, penyimpanan dianjurkan dalam bentuk plasma dan pemeriksaan sebaiknya dilakukan dalam waktu 4 jam (Quirke, dkk., 2021). Setiap keterlambatan dalam pemeriksaan dapat menyebabkan perubahan hasil dan menurunkan keakuratan analisis. (Riswanto, 2013).

#### 5. Pemeriksaan Fibrinogen

Fibrinogen adalah glikoprotein dengan berat molekul mencapai 340.000 dalton yang dihasilkan oleh organ hati sekitar 1,7-5 g per hari dan juga dihasilkan oleh megakariosit (Riswanto, 2013). Fibrinogen adalah zat kimia lengket diproduksi oleh hati yang merupakan bagian penting dalam proses pembekuan darah. Fibrinogen merupakan protein yang larut dalam plasma dan berfungsi sebagai prekursor fibrin, yaitu komponen utama dalam pembentukan bekuan darah yang stabil. Protein ini dikenal juga sebagai faktor pembekuan I. Jumlah fibrinogen

yang cukup sangat diperlukan untuk proses agregasi trombosit. Apabila kadarnya berkurang akibat kelainan genetik, dapat menimbulkan kondisi seperti afibrinogenemia atau hipofibrinogenemia. Ada juga gangguan langka bernama disfibrinogenemia, di mana fibrinogen yang diproduksi oleh hati tidak berfungsi normal sehingga proses perubahan menjadi fibrin terganggu dan pembentukan bekuan darah menjadi tidak optimal (Lieseke dan Zeibig, 2018).

Apabila kadar fibrinogen rendah dapat menimbulkan perdarahan berlebihan. Sebaliknya, jika kadarnya melebihi batas normal, dapat terbentuk bekuan darah kecil di dalam pembuluh darah. Peningkatan kadar fibrinogen sering terjadi pada keadaan inflamasi, misalnya selama kehamilan, infeksi akut, kanker, penyakit jantung koroner, infark miokard, maupun stroke. Kondisi kadar fibrinogen yang tinggi meningkatkan risiko terbentuknya bekuan darah yang tidak normal, sehingga pemeriksaan fibrinogen biasanya dilakukan bersama uji PT, PTT, serta jumlah trombosit untuk mendeteksi gangguan koagulasi (Lieseke dan Zeibig, 2018).

Pemeriksaan fibrinogen merupakan uji untuk menilai kadar fibrinogen dalam darah dengan mengamati waktu pembekuan plasma yang telah diencerkan setelah ditambahkan thrombin di mana waktu koagulasi berbanding terbalik dengan konsentrasi fibrinogen dan umumnya dilakukan pada pasien dengan dugaan gangguan atau perubahan kadar fibrinogen, dengan nilai rujukan 200–400 mg/dL pada

orang dewasa dan 150–300 mg/dL pada bayi baru lahir (Riswanto, 2013).

#### 6. Coagulation Analyzer

*Coagulation analyzer* atau *blood coagulation analyzer* adalah alat laboratorium yang digunakan untuk mengukur kuantitas faktor-faktor yang berperan dalam proses hemostasis. Alat ini dipakai untuk mendeteksi kelainan pembekuan darah yang terkait tromboembolitik, trombositopenia, gangguan fungsi hati, hemofilia, penyakit von Willebrand, serta kondisi lain yang berhubungan dengan proses koagulasi. Selain itu, *coagulation analyzer* juga digunakan untuk memonitor efek obat antikoagulan seperti heparin, antikoagulan oral, trombolitik, dan terapi antiplatelet pada komponen darah. Prinsip kerja alat ini adalah menginkubasi plasma darah dengan reagen tertentu dalam jangka waktu tertentu sehingga terjadi proses pembekuan. Terbentuknya fibrin digunakan sebagai dasar pengukuran (Mengko, 2013).

Menurut Riswanto (2013), koagulometer umumnya menggunakan metode foto-optikal dalam melakukan analisis koagulasi. Pada metode deteksi optik, pengukuran faktor-faktor hemostasis dapat dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu deteksi fotooptis dan deteksi fotometrik. Pada deteksi fotooptis, prinsip kerja alat bergantung pada jumlah cahaya yang terhambur akibat pembentukan serat fibrin. Ketika proses koagulasi berlangsung, terbentuk fibrin yang menyebabkan campuran

menjadi lebih keruh sehingga cahaya yang mencapai detektor fotosensitif berkurang.

Penurunan intensitas cahaya inilah yang kemudian digunakan sebagai penanda waktu koagulasi. Sebaliknya, teknik fotometrik mengandalkan pengukuran absorbansi cahaya monokromatik yang dipancarkan melalui kuvet. Cahaya yang diteruskan setelah melewati filter dipantau oleh detektor, lalu diubah menjadi nilai absorbansi. Besarnya nilai absorbansi tersebut mencerminkan konsentrasi zat yang sedang diukur (Mengko, 2013).

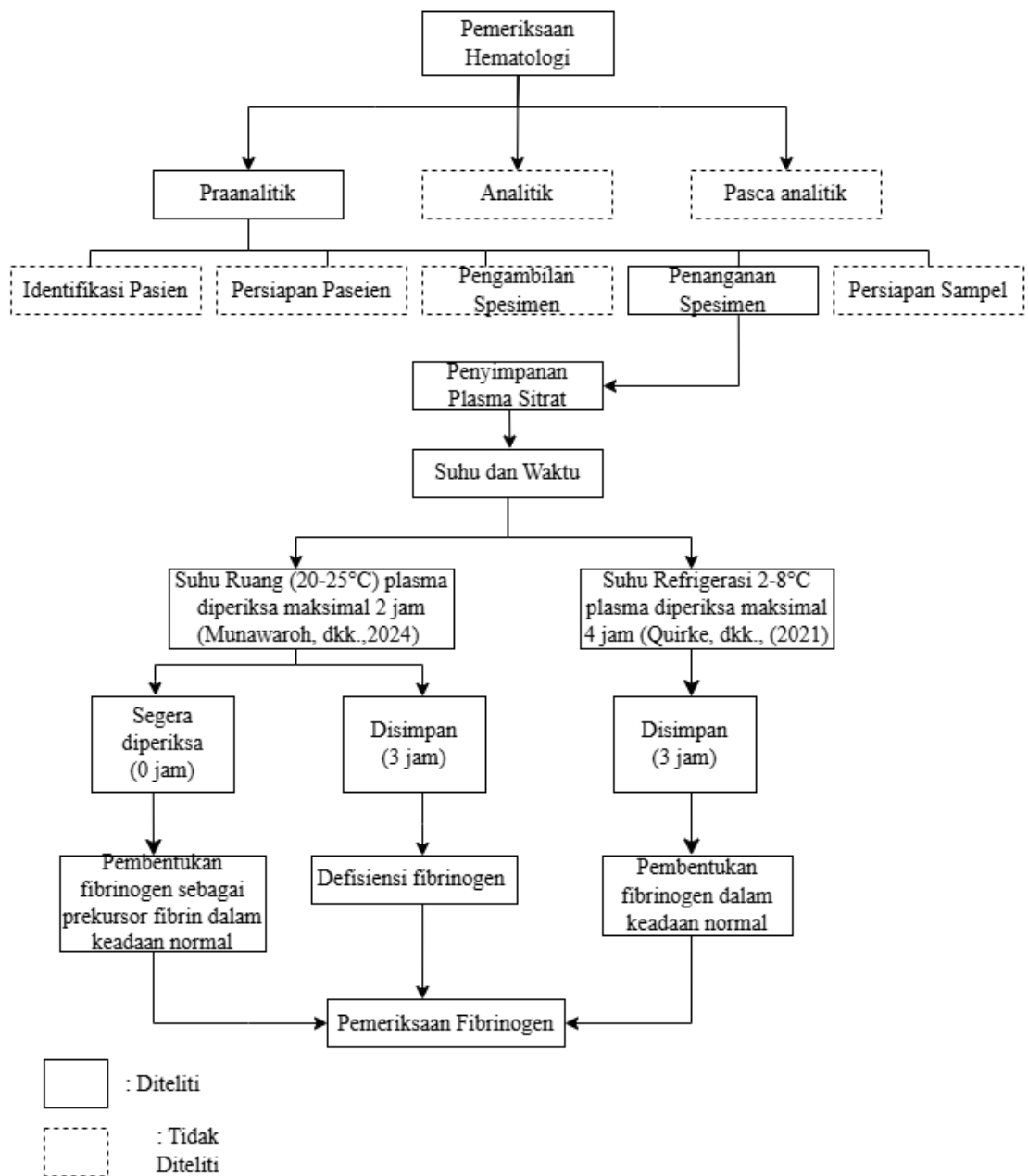
Prinsip kerja alat ini adalah menginkubasi plasma darah dengan reagen tertentu dalam jangka waktu tertentu sehingga terjadi proses pembekuan. Terbentuknya fibrin digunakan sebagai dasar pengukuran. Pada metode optik bekerja dengan memanfaatkan fenomena cahaya yang terhambur akibat terbentuknya serat fibrin selama proses pembekuan. Ketika reagen ditambahkan, sampel awalnya masih jernih sehingga cahaya yang terhambur sangat sedikit.

Namun, seiring fibrin mulai terbentuk, campuran menjadi keruh dan intensitas cahaya yang terhambur meningkat, kemudian ditangkap oleh fotodetektor (*photodiode*). Sinyal cahaya ini diubah menjadi sinyal listrik oleh sistem deteksi, lalu komputer mikro mengolahnya menjadi kurva koagulasi untuk menentukan waktu pembekuan. Dalam proses ini, sumber cahaya yang digunakan biasanya LED 660 nm, dan

intensitas cahaya akan meningkat hingga stabil ketika proses koagulasi selesai (Mengko, 2013).

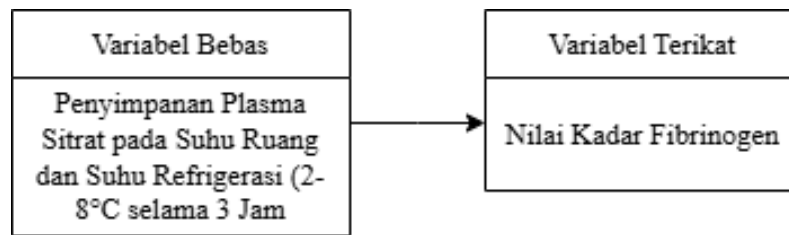
## B. Kerangka Teori

Kerangka teori dapat dilihat di bawah sebagai berikut :



Gambar 3. Kerangka Teori

### C. Variabel Penelitian



Gambar 4. Variabel Penelitian

### D. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan penyimpanan plasma sitrat yang segera diperiksa (0 jam), disimpan pada suhu ruang selama 3 jam dan disimpan pada suhu refrigerasi (2-8°C) selama 3 jam terhadap hasil pemeriksaan fibrinogen.