

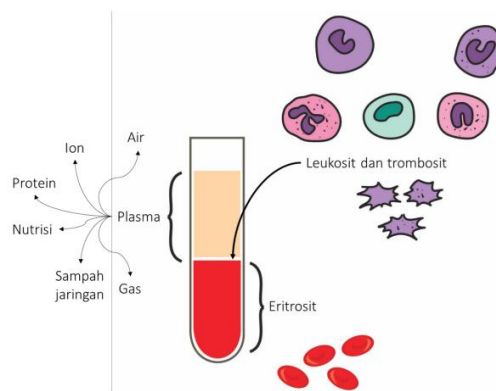
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Darah

Sebanyak 7-8% berat tubuh manusia ditentukan oleh volume darah (Rosita, L, dkk., 2018) yang dipompa oleh jantung dan mengalir melalui pembuluh darah arteri dan vena. Darah juga membawa berbagai nutrisi yang diperlukan oleh sel-sel tubuh seperti glukosa, asam amino dan vitamin, serta hormon-hormon yang mengatur berbagai proses tubuh. Sel darah terdiri dari eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (Kiswari, 2014).



Gambar 1. Komponen Darah yang Diamati melalui Proses Sentrifugasi Darah dengan Komponennya

Sumber : Rosita, L, dkk., 2018

Darah merupakan cairan tubuh yang sangat penting dan memiliki fungsi utama dalam menjaga kelangsungan hidup serta keseimbangan fisiologis tubuh manusia. Sebagai bagian dari sistem peredaran darah, darah berperan penting dalam mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan mengangkut karbon dioksida yang dihasilkan oleh sel-sel tubuh kembali ke paru-paru untuk dikeluarkan (Abbas, 2019).

Darah berfungsi dalam menjaga tekanan osmotik antara darah dan jaringan-jaringan sel tetap normal, menjaga supaya keseimbangan asam basa dalam darah tetap seimbang mengatur suhu tubuh, dan sebagai alat pertahanan terhadap serangan penyakit. Darah merupakan alat pengangkut utama (transportasi, distribusi, dan sirkulasi) di dalam tubuh (D'Hiru, 2013). Darah berperan penting dalam membawa nutrisi ke seluruh tubuh yang kemudian membawa kembali hasil dari metabolisme yang melibatkan organ-organ ekskresi seperti paru-paru, ginjal dan kulit (Rosita, L, dkk., 2018).

Darah memiliki dua komponen utama yang terdiri dari komponen cair dan komponen padat. Komponen cair pada darah yaitu plasma darah, dan komponen padat terdiri dari sel darah merah atau yang biasa disebut dengan eritrosit, sel darah putih atau leukosit, dan keping darah atau trombosit yang berperan dalam proses pembekuan darah (American Society of Hematology, 2018). Pada keseluruhan komponen darah yang mengalir pada tubuh manusia disebut *whole*

blood, yang tersusun atas Sebagian besar 55% adalah plasma darah dan sisanya sebanyak 45% merupakan sel darah (Rosita, L, dkk., 2018).

2. Plasma

Plasma atau komponen cairan darah mengandung 90% air dan 10% sisanya adalah bahan-bahan terlarut, misalnya ion-ion, glukosa, asam amino, hormon, dan berbagai macam protein. Serum pada dasarnya juga sama dengan plasma, tetapi tidak mengandung fibrinogen (yang merupakan faktor koagulasi/pembekuan darah). Darah yang ditambah dengan antikoagulan, maka tidak akan terjadi pembekuan dan darah akan tetap cair. Darah tersebut setelah didiamkan beberapa menit atau setelah dilakukan sentrifugasi akan terpisah menjadi tiga bagian yaitu plasma yang berada di lapisan atas berupa cairan berwarna kuning, *buffy coat* yang berada di lapisan tengah berupa lapisan tipis sel leukosit dan trombosit serta eritrosit yang berada di lapisan bawah (Riswanto, 2013).

Plasma darah merupakan komponen terbanyak pada *whole blood* yang memenuhi hampir setengah dari penyusunnya. Plasma darah ini merupakan cairan matriks ekstraseluler bening dengan sedikit kekuningan yang tersusun atas berbagai komponen, meliputi air (92%), dan 8% sisanya terdiri atas lemak, glukosa, protein, vitamin, hormon, enzim, antibody, karbon dioksida dan mineral lainnya (American Society of Hematology, 2018). Warna kuning plasma darah pada umumnya merupakan pigmen warna yang diperoleh dari proses perombakan eritrosit yang sudah tua (Raghuwanshi & Pehlajani, 2016).

Plasma protein biasa disebut juga antibodi atau immunoglobulin. Pada plasma darah, protein yang terkandung pada umumnya terdiri atas protein albumin, globulin, dan fibrinogen. Dari masing-masing plasma protein, albumin sebesar 54%, globulin 38%, dan fibrinogen 7% yang diproduksi di sel hepatosit. Adapun zat lain dapat berupa elektrolit, nutrient, enzim, hormon, dan gas. Serta bahan hasil pembakaran seperti urea, ammonia, creatinine, bilirubin yang dikeluarkan dari tubuh (Doda, dkk., 2020).

Plasma adalah bagian cair dari darah yang diberi antikoagulan. Antikoagulan merupakan bahan yang dipakai untuk mencegah terjadinya thrombosis dengan cara menghambat proses pembekuan darah. Antikoagulan yang dipakai pada pemeriksaan koagulasi adalah natrium sitrat 0,109 M dengan perbandingan 9 bagian darah dan 1 bagian antikoagulan (Setiabudy, 2018). Menurut *International Committee for Standardization in Hematology* (ICSH), natrium sitrat adalah jenis antikoagulan yang direkomendasikan sebagai antikoagulan terpilih untuk tes koagulasi.

3. Hemostasis

Hemostasis merupakan mekanisme tubuh untuk menghentikan pendarahan secara spontan agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah. Hemostasis melibatkan beberapa komponen seperti endotel vaskuler, seluler (trombosit), protein faktor koagulasi, antikoagulan, protein fibrinolitik (proses fibrinolisis), dan protein antifibrinolitik (proses fibrinolisis), dan protein anti fibrinolitik.

Proses kompleks penghentian perdarahan diawali dengan hemostasis primer yang melibatkan spase pembuluh darah, trombosit (proses adhesi, aktivasi dan agregasi trombosit). Hemostasis Sekunder yang melibatkan faktor-faktor koagulasi, yaitu faktor I sampai XIII. Kemudian diakhiri dengan hemostasis tersier yang melibatkan protein fibrinolitik seperti plasmin yang diaktifkan oleh enzim plasminogen. Rangkaian proses ini berfungsi membentuk thrombus dan fibrin pada dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan agar darah berhenti keluar dan dapat tetap mengalir dengan baik pada sirkulasi darah (Lippi, dkk., 2024).

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. Tahapan ini merupakan proses penghentian perdarahan sementara atau disebut pembentukan sumbat trombosit lemah untuk melindungi sementara dari pendarahan (Pablo-Moreno, 2022).

1) Spase vaskuler (Vasokonstriksi)

Sistem vaskuler mencegah perdarahan melalui proses kontraksi pembuluh darah (vasokonstriksi) serta aktivasi trombosit dan pembekuan darah. Pada pembuluh darah yang mengalami luka, akan terjadi vasokonstriksi

yang mula-mula secara reflektoris dan akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin), dan epinefrin. Vasokonstriksi ini akan menyebabkan pengurangan aliran darah pada daerah luka. Pada pembuluh darah kecil hal ini mungkin dapat menghentikan pendarahan, sedangkan pada pembuluh darah besar masih diperlukan sistem-sistem lain seperti pembekuan darah dan trombosit (Setiabudy, 2018).

Reaktivitas vaskuler dikontrol oleh produk-produk sel endotel yang berperan melalui proses hemostasis. Endotelin berperan dalam memperpanjang vasokonstriksi. Sementara itu trombaregulator termasuk di dalamnya yaitu antikoagulan antithrombin yang bekerja menghambat thrombin dan faktor Xa, tissue faktor inhibitor yang memblokir aktivitas faktor VII, dan trombomodulin-sistem protein C yang menghambat aktivitas faktor Va dan faktor VIIIa (Durachim & Dewi., 2018).

2) Pembekuan Sumbatan Trombosit

Trombosit adalah salah satu komponen penting dalam proses hemostasis. Trombosit tidak berinti dan berada dalam darah perifer setelah diproduksi dari

sitoplasma megakariosit. Trombosit biasanya bergerak bebas melalui lumen pembuluh darah sebagai salah satu komponen dari sistem peredaran darah. Pemeliharaan pembuluh darah normal melibatkan nutrisi melalui endotel oleh beberapa konstituen trombosit. Proses hemostasis ini membutuhkan jumlah trombosit yang normal dan tentunya dapat berfungsi dengan baik. Setelah kerusakan pada endothelium pembuluh darah, maka akan terjadi adhesi ke pembuluh darah yang luka, agregasi, sekresi, dan perubahan bentuk (kiswari, 2014).

Proses pembentukan sumbatan trombosit turut diregulasi oleh sel-sel endotel di sekitar jaringan yang rusak. Selama proses agregasi trombosit yang menyebabkan semakin banyak trombosit yang teraktifkan dan berkumpul di area luka, sel-sel endotel di sekitar area luka merespon Adenosine diphosphate (ADP) dan berbagai molekul aktif yang disekresikan oleh trombosit yang aktif. Sel-sel endotel normal tersebut mengeluarkan *prostacyclin* dan *nitric oxide*. Kedua senyawa kimia ini dapat menghambat terjadinya agregasi trombosit secara perlahan sehingga pembentukan sumbatan trombosit dapat dibatasi dan tidak mengakibatkan efek buruk untuk jaringan normal dan

sekitarnya (Rosita, L, dkk., 2018). Tahap akhir untuk menghentikan perdarahan adalah pembentukan sumbat trombosit yang stabil melalui pembentukan fibrin (Setiabudy, 2018).

Agregasi trombosit terjadi karena adanya pembentukan ikatan diantara fibrinogen yang melekat pada dinding trombosit dengan perantara ion kalsium. Selama proses agregasi, terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat disertai pembentukan pseudopodi. Perubahan ini membuat granula trombosit terkumpul di tengah dan akhirnya melepaskan intinya. Proses yang terjadi ini biasa disebut reaksi pelepasan dan memerlukan adanya energi (Setiabudy, 2018)

b. Hemostasis sekunder

Hemostasis sekunder merupakan tahap kedua dari proses hemostasis yang akan berakhir dengan pembentukan fibrin. Fibrin akan memperkuat sumbat trombosit hingga menjadi sumbat hemostasis stabil (*stable bearing cells*). Pada proses ini melibatkan sel (*fibroblast-tissue factor bearing cells* dan trombosit teraktivasi), serta faktor koagulasi. Faktor koagulasi adalah enzim yang memecah protein (protease), dalam keadaan normal merupakan prekursor tidak aktif yang disebut dengan

zymogen. Faktor koagulasi aktif (protease) ini akan memecah *zymogen* berikutnya, dibantu oleh kofaktor (Bakta, 2022).

Faktor-faktor hemostasis yang beredar dalam darah berada dalam bentuk prekursor. Prekursor ini akan berubah menjadi enzim aktif ketika rangkaian reaksi dimulai. Enzim inilah yang akan meneruskan proses dengan mengubah prekursor lain menjadi bentuk enzim selanjutnya. Dengan ini setiap faktor yang pada awalnya berfungsi sebagai bahan dasar (substrat), kemudian setelah aktif akan bekerja seperti enzim untuk mengaktifkan faktor berikutnya (Setiabudy, 2018).

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	Proconvertin	Stable factor
VIII	-	Antihemophilic globulin (AHG)
IX	Plasma Thromboplastin Component	Christmas factor
X	Stuart factor	Prower factor
XI	Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	Antihemophilic factor C
XII	Hageman factor	Contact factor
XIII	Fibrin Stabilizing Factor (FSF)	Fibrinase Laki lorand factor
-	High Molecular Weight Kininogen (HMWK)	Fitzgerald factor
-	Pre Kallikrein (PK)	Fletcher factor

Sumber: Setiabudy, 2018

Menurut Kiswari (2014), dari setiap faktor koagulasi ini memiliki beberapa karakteristik yang unik. Karakteristik ini meliputi:

1) Faktor I (Fibrinogen)

Fibrinogen adalah protein globulin berukuran besar yang stabil (berat molekul 341.000). Fibrinogen adalah prekursor fibrin yang menghasilkan bekuan.

2) Faktor II (Protrombin)

Prothrombin merupakan protein yang stabil (berat molekul 63.000). dengan dipengaruhi oleh kalsium terionisasi, prothrombin diubah menjadi thrombin oleh aksi enzimatis tromboplastin dari kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik. Waktu paruh prothrombin hampir 3 hari dan digunakan kira-kira 70% selama pembekuan. Kalsium terionisasi adalah istilah untuk menggantikan faktor IV. Kalsium terionisasi diperlukan untuk aktivasi tromboplastin dan untuk konversi prothrombin menjadi thrombin. Kalsium terionisasi adalah bentuk fisiologis aktif dari kalsium. Thrombin (berat molekul 40.000) adalah bentuk aktif dari prothrombin, yang biasanya ditemukan sebagai precursor dalam sirkulasi. Sejumlah besar thrombin digunakan selama proses konversi fibrinogen menjadi fibrin.

3) Faktor V (Proaccelerin)

Faktor V adalah protein globulin yang sangat labil, berubah dengan cepat, memiliki waktu paruh 16 jam. Faktor V digunakan dalam proses pembekuan dan sangat penting untuk tahap selanjutnya yaitu pembentukan tromboplastin.

4) Tromboplastin Jaringan (Sebelumnya disebut Faktor III)

Tromboplastin jaringan adalah istilah yang diberikan untuk setiap substansi nonplasma yang mengandung kompleks lipoprotein jaringan. Jaringan ini dapat berasal dari otak, paru-paru, endotel pembuluh darah, hati, plasenta, atau ginjal, yang merupakan jenis jaringan yang mampu mengonversi prothrombin menjadi thrombin.

5) Faktor VII (Proconvertin)

Faktor VII, beta globulin, bukan merupakan komponen penting dari mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur intrinsik. Fungsi faktor ini adalah aktivasi tromboplastin jaringan dan percepatan pembentukan thrombin dari prothrombin.

6) Faktor VIII (Faktor Antihemofilik)

Faktor ini adalah reaktan pada fase akut, digunakan selama proses pembekuan dan tidak ditemukan dalam serum. Faktor ini sangat labil dan berkurang sebanyak 50% dalam waktu 12 jam pada suhu 4°C in vitro.

7) Faktor IX (Plasma Tromboplastin Component)

Faktor IX adalah faktor protein yang stabil yang tidak dipakai selama pembekuan. Ini adalah komponen penting dari sistem pembangkit tromboplastin jalur intrinsik, di mana dapat mempengaruhi laju pembentukan tromboplastin.

8) Faktor X (Stuart Factor)

Faktor X ini merupakan alfa-globulin, faktor yang relative stabil. Bersama dengan faktor V, faktor X bereaksi dengan ion kalsium membentuk jalur akhir yang umum dimana produk-produk dari kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik yang menghasilkan tromboplastin bergabung untuk membentuk tromboplastin aktif yang mengubah prothrombin menjadi thrombin. Aktivitas faktor X ini tampaknya terkait dengan faktor VII.

9) Faktor XI (Tromboplastin Plasma)

Faktor XI, beta-globulin, dapat ditemukan dalam serum karena hanya sebagian yang digunakan selama proses pembekuan. Faktor ini sangat penting untuk mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur intrinsik.

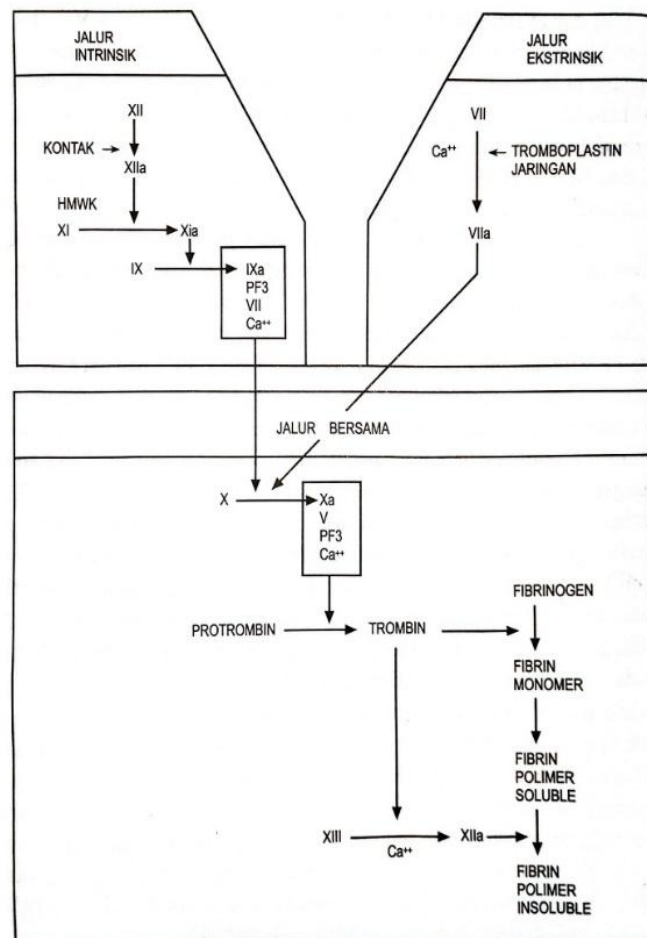
10) Faktor XII (Faktor Hageman)

Faktor XII merupakan faktor yang stabil. Adsorpsi dari faktor XII dan kininogen (dengan prekallikrein terikat dan faktor XI) pada permukaan pembuluh darah yang cedera akan memulai koagulasi dalam jalur intrinsik. Kallikrein (diaktifkan faktor Fletcher) memotong sebagian aktivitas molekul XIIa untuk menghasilkan bentuk yang lebih kinetik efektif XIIa.

11) Faktor XIII (Faktor Penstabilisasi Fibrin)

Faktor ini bersama kalsium terionisasi menghasilkan bekuan fibrin yang stabil.

Mekanisme dari pembekuan darah yang berperan dalam hemostasis dilakukan melalui 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 koagulasi intrinsik merupakan cedera yang berada di dalam pembuluh darah karena pengaruh protein kolagen dan kallikrein di dalam tubuh (Chang, 2022).



Gambar 2. Skema Pembekuan Darah
Sumber : Setiabudy, 2018

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.IX, F.VIII, HMWK, PK, platelet faktir 3 (PF3), dan ion kalsium. Sedangkan jalur ekstrinsik dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan F.VII dan ion kalsium. Kedua jalur ini kemudian bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan F.X, F.V, PF.3, protrombin, dan fibrinogen (Setiabudy, 2018).

Jalur ekstrinsik meliputi faktor jaringan atau tissue faktor (TF) dan faktor VII. Jalur ini diawali dengan pelepasan faktor III dari jaringan, dan mengaktifkan faktor VII menjadi faktor VIIa. Pembentukan faktor III – faktor VIIa mengaktifkan faktor X menjadi Xa. Setelah faktor X teraktivasi oleh kompleks faktor IXa – VIIIa, kaskade berlanjut ke jalur bersama (Pablo-Moreno, dkk., 2022).

Jalur intrinsik meliputi faktor fagman (XII), faktor VIII, faktor IX, dan faktor XI. Proses pada jalur intrinsik dimulai Ketika faktor XII berikatan dengan serat kolagen subendotel yang terpapar dan menjadi aktif (XIIa). Aktivasi ini dikatalisis oleh kininogen HMW dan kallikrein. Selanjutnya, faktor XIIa mengaktifkan faktor XI menjadi faktor XIa, dan faktor XIa mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IXa. Faktor IXa bekerja sama dengan faktor VIIIa membentuk suatu kompleks untuk mengaktifkan faktor X. setelah faktor X teraktivasi oleh kompleks faktor IXa – VIIIa, kaskade berlanjut ke jalur bersama (Pablo-Moreno, dkk., 2022).

Jalur bersama diawali dengan aktivasi faktor Xa. Faktor Xa Bersatu dengan faktor Va, Ca^{2+} , dan fosfolipid dari trombosit membentuk kompleks protrombinase dan mengkatalis konversi prothrombin (faktor II) menjadi thrombin (faktor IIa). Aktivasi thrombin ini terjadi melalui protease serin yang memecah prothrombin. Selanjutnya thrombin mengaktifkan faktor XIII (faktor XIIIa). Faktor

XIIIa berikatan silang dengan fibrin untuk membentuk bekuan darah yang stabil (Durachim & Dewi., 2018).

c. Fibrinolisis (Hemostasis Tersier)

Hemostasis tersier merupakan mekanisme hemostasis lanjutan yang bertujuan untuk mencegah koagulasi yang berlebihan dengan cara menghancurkan deposit fibrin yang sudah terbentuk agar aliran darah tidak tersumbat dan dapat terbuka kembali. Proses penghancuran fibrin dilakukan oleh sistem fibrinolitik yang biasa disebut system Fibrinolisis. Ada Tiga komponen utama sistem fibrinolisis yaitu aktivator plasminogen, Aktivasi Plasmin oleh plasminogen, dan inhibitor plasmin (Durachim & Dewi., 2018).

Aktivator plasminogen terbagi menjadi dua aktivator yaitu intrinsik dan ekstrinsik. Aktivator ekstrinsik disebut sebagai *tissue plasminogen activator* (tPA) yang terdapat pada endotel pembuluh darah dan jaringan lainnya. Sedangkan aktivator intrinsik terdapat di dalam darah seperti faktor XIIa, kalikrein, dan HMWK. Selain kedua aktivator tersebut, ada juga aktivator lain yaitu eksogen. Ada dua contoh activator eksogen, yaitu urokinase dan streptokinase. Urokinase disintesis oleh ginjal dan diekskresi ke dalam urin, sedangkan streptokinase diproduksi oleh streptokokus beta hemolitikus (Umar & Sujud., 2020).

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. Plasmin kemudian akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen yang disebut *fibrin degeneration product* (FDP). Produk degradasi fibrin selanjutnya akan dikeluarkan dari sirkulasi darah oleh hati dan RES (*reticuloendothelial system*) (Umar & Sujud., 2020).

4. Praanalitik Hematologi

a. Variabel pasien

Faktor fisiologis pasien dapat mempengaruhi hasil uji laboratorium sehingga perlu dipersiapkan untuk meminimalisir faktor pengganggu. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan diantaranya umur, ketinggian, dehidrasi, diet, variasi diurnal, terapi obat, olahraga, demam, jenis kelamin, icterus, posisi tubuh, kehamilah, kelembapan, suhu, merokok, stress, dan lain-lain (kiswari, 2014).

b. Koleksi spesimen dan teknik pelabelan

Spesimen dapat hemolisis sebagai akibat dari kekuatan dinding eritrosit yang terjadi saat kesulitan mencari vena saat proses

flebotomi. Hemolisis juga dapat disebabkan oleh penggunaan jarum yang terlalu kecil, menarik plunger jarum suntik yang terlalu cepat, menyembrotkan darah ke dalam tabung, mengocok terlalu kuat, atau melakukan pengumpulan darah sebelum alkohol di situs koleksi mengering. Hemolisis ini biasanya ditandai dengan lapisan serum atau plasma berwarna merah muda dan dapat menyebabkan hasil positif palsu (Kiswari, 2014).

Laboratorium memfasilitasi permintaan tes dengan sistem informasi tertulis atau komputerisasi medis. Semua spesimen harus diberi label dengan jelas. Label disertai *barcode* diterapkan setelah identifikasi pasien yang tepat dan setelah spesimen dikumpulkan, untuk menghindari kesalahan transkripsi pada praanalitik. Semua spesimen harus dikumpulkan, diberi label, diangkut, dan diproses sesuai dengan prosedur yang ditetapkan, mencakup volume sampel untuk memenuhi kebutuhan khusus dan jenis kontainer (Kiswari, 2014).

c. Pengolahan dan penyimpanan

Pengolahan spesimen mencakup tiga tahap yang berbeda, yaitu prasentrifugasi, sentrifugasi, dan pasca sentrifugasi. Pedoman yang tepat harus ditetapkan dan dipatuhi oleh personil laboratorium dalam setiap tahapan penanganan spesimen untuk memastikan hasil pemeriksaan yang dapat diandalkan dan bermakna secara medis.

Idealnya, semua pengujian harus dilakukan dalam waktu 45 menit sampai 1 jam setelah pengumpulan (Kiswari, 2014).

Faktor-faktor koagulasi memiliki karakteristik yang perlu dipertimbangkan dalam pemeriksaan. Faktor labil yaitu faktor V dan VIII dapat terdegradasi pada suhu diatas suhu ruang sehingga dapat menyebabkan pemanjangan faktor pembekuan dan hilangnya aktivitas faktor tersebut. Spesimen darah sitrat untuk pemeriksaan *thrombin time* harus segera diperiksa dalam waktu tidak lebih dari 2 jam setelah pengambilan darah (Riswanto,2013).

Selama proses penyimpanan dalam waktu yang singkat, sampel harus tetap tertutup dan berada dalam suhu kamar. Batas waktu penyimpanan disesuaikan dengan suhu, jenis antikoagulan, dan jenis pemeriksaan. Penundaan pemeriksaan dapat mempengaruhi hasil koagulasi, diantaranya nilai *Plasma Prothrombin Time* (PPT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) memanjang, serta perubahan fibrinogen dan faktor koagulasi lain. Apabila perlu penundaan pemeriksaan, disimpan dalam bentuk plasma di suhu $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ hingga 4 jam (Riswanto, 2013) atau $4-6^{\circ}\text{C}$ hingga lebih dari 4 jam (Kiswari, 2014).

d. Pengawet spesimen dan Antikoagulan

Kegagalan untuk mencampur dalam tabung yang berisi antikoagulan akan mengakibatkan kegagalan untuk mencegah pembekuan darah dan bekuan kecil dapat terbentuk. Pada

penggunaan tabung koleksi darah yang mengandung antikoagulan atau berbagai zat aditif harus memperhatikan volume yang sesuai dan cara mencampurnya. Jika terdapat bekuan maka dapat mengganggu analisis otomatis (Kiswari, 2014).

e. Transportasi spesimen

Transportasi darah, urin, cairan tubuh, dan spesimen jaringan dari situs koleksi ke laboratorium merupakan komponen penting dari pengolahan. Perlakuan terhadap spesimen darah harus diperhatikan untuk terhindar dari hemolisis. Spesimen harus dilindungi dari kontak langsung dengan cahaya, yang menyebabkan kerusakan analit tertentu seperti bilirubin. Menurut *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI), transportasi sampel dilakukan dengan kondisi yang tidak didinginkan atau pada suhu kamar dalam waktu sesingkat mungkin. Sampel darah disimpan dalam suhu ruang untuk menghindari aktivasi dingin faktor VII dan gangguan trombosit, terutama dalam pemantauan antikoagulan.

5. Pemeriksaan *Thrombin Time* (TT)

Thrombin Time (TT) atau disebut masa thrombin ini mengevaluasi hubungan thrombin dengan fibrinogen dengan menilai tahap akhir jalur bersama. Thrombin adalah enzim proteolitik yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Pemberian thrombin ke dalam plasma mengubah fibrinogen menjadi fibrin tanpa dipengaruhi oleh faktor koagulasi intrinsik maupun ekstrinsik (Riswanto, 2013).

Prinsip pemeriksaan *Thrombin Time* (TT) ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan pada suhu 37°C bila ke dalam plasma ditambah dengan reagen thrombin. Hasil nilai TT dipengaruhi oleh kadar dan fungsi fibrinogen serta inhibitor. Hasil akan memanjang bila kadar fibrinogen kurang dari 100 mg/ml atau fungsi fibrinogen abnormal atau bila terdapat inhibitor thrombin seperti heparin atau FDP (*fibrinogen degradation product*) (Setiabudy, 2018). Nilai normal pada pemeriksaan TT biasanya berkisar 10-15 detik (kiswari, 2013).

6. Koagulometer (*Coagulation Analyzer*)

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

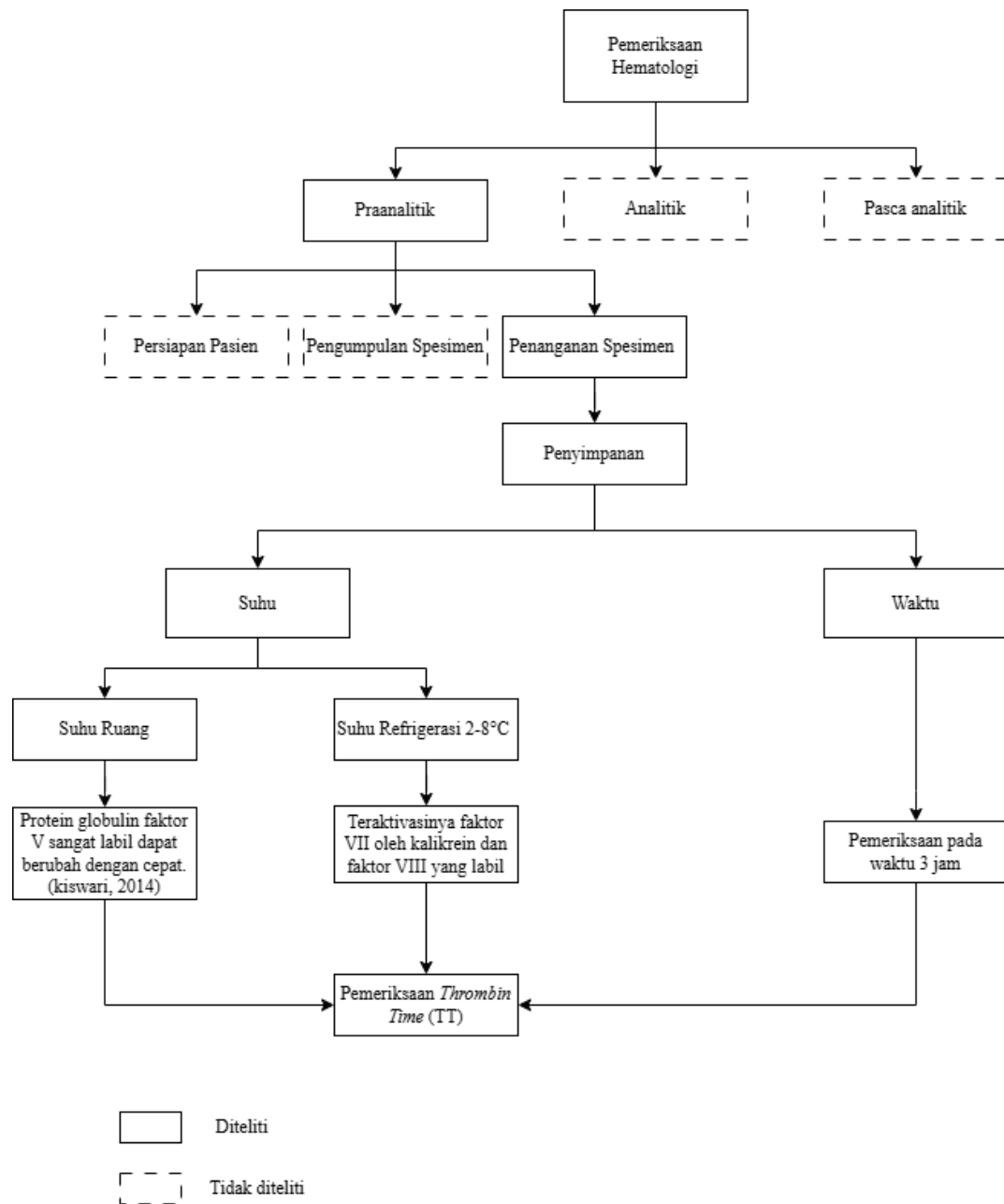
Prinsip kerja dari *coagulation analyzer* ini adalah pengukuran dengan metode deteksi mekanik atau kimia dengan menginkubasi plasma darah dalam jumlah tertentu serta periode waktu tertentu, lalu

dicampur dengan reagen sehingga terjadi proses pembekuan, yang dideteksi melalui terbentuknya fibrin (Mengko, 2013).

Cahaya yang diemisikan oleh sumber cahaya mencapai campuran sampel dan reagen. Cahaya terhambur yang dihasilkan akan diterima oleh *photodiode*, yang kemudian mengkonversi cahaya menjadi sinyal elektrik. Sinyal ini disimpan dan dihitung menggunakan komputer mikro untuk mendapatkan waktu koagulasi (Mengko, 2013).

Campuran antara plasma dan reagen dipaparkan dengan Cahaya yang memiliki panjang gelombang 660 nm. Kekeruhan darah selama proses koagulasi dideteksi sebagai perubahan pada intensitas Cahaya yang terhambur. Dari perubahan intensitas ini, digambar kurva koagulasi yang sesuai sehingga waktu koagulasi dapat ditemukan dengan metode deteksi presentase (Mengko, 2013).

B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 4. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Ada perbedaan hasil pemeriksaan *thrombin time* (TT) pada plasma sitrat yang disimpan pada suhu ruang dan refrigerasi (2-8°C) selama 3 jam.