

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum darah Darah

Darah merupakan komponen esensial makhluk hidup, mulai dari binatang primitif sampai manusia. Keadaan fisiologik menunjukkan darah selalu berada dalam pembuluh darah sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai pembawa oksigen, mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi dan mekanisme hemostasis (Bakta,2013).

Darah terdiri atas dua bagian yaitu plasma darah dan sel darah. Plasma darah terdiri atas 91,0% air, 8,0% protein (Albumin, globulin, protrombin dan fibrinogen), 0,9% mineral (natrium klorida, natrium bikarbonat, garam dari kalsium, fosfor, magnesium, besi dan seterusnya) dan sisanya diisi oleh sejumlah bahan organik (glukosa, lemak, urea, asam urat, kreatini, kolesterol dan asam amino), gas (oksigen dan karbondioksida), hormon – hormon, enzim dan antigen. Sedangkan sel darah terdiri atas sel darah merah, sel darah putih dan trombosit (Pearce, 2007).

2.2 Sistem Pembekuan Darah

Sistem pembekuan darah merupakan salah satu sistem dari beberapa sistem hemostasis. Hemostasis yaitu mekanisme di dalam tubuh yang bekerja untuk mempertahankan keenceran darah sehingga darah dalam pembuluh darah tetap mengalir dan menghentikan perdarahan jika terjadi cedera untuk mengurangi

kehilangan darah pada saat terjadinya luka atau irisan pada pembuluh darah atau jaringan (Bakta, 2013 dan Sacher 2004).

Tujuan dari sistem pembekuan darah yaitu untuk menghasilkan trombin yang selanjutnya akan bekerja selektif untuk mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin kemudian digunakan untuk menstabilkan agragasi trombosit pada proses penyumbatan luka atau irisan (Sacher 2004).

Proses pembentukan fibrin jika digambarkan dalam skematik mirip seperti fenomena air terjun (*waterfall*) atau seperti tangga (*cascade*). Artinya aktivasi faktor awal akan mengaktifkan faktor berikutnya (Bakta, 2013). Proses pembekuan darah terdiri dari dua jalur yang disebut jalur intrinsik dan ekstrinsik (Kosasih, 2008). Faktor – faktor pembekuan darah tersebut dinyatakan dalam angka Romawi yang sesuai dengan urutan ditemukannya. Faktor yang aktif ditandai dengan adanya huruf a dibelakang simbol faktor (Setiabudy, 2009).

Awal pengaktifkan faktor ekstrinsik dimulai dari produk – produk jaringan yang rusak kemudian melepaskan tromboplastin jaringan. Tromboplastin jaringan bersama ion kalsium kemudian mengaktifkan faktor VII menjadi faktor VIIa (Setiabudy, 2009).

Faktor VIIa yang terbentuk bersama dengan kompleks hasil dari jalur intrinsik mengaktifkan faktor X menjadi Faktor Xa. Pengaktifan faktor Xa merupakan tanda rekasi pertama pada jalur bersama. Faktor Xa bersama Faktor V, PF.3 dan ion kalsium membentuk *protrombin converting complex* yang akan mengubah Protrombin menjadi trombin. Trombin merupakan enzim proteolitik yang mempunyai beberapa fungsi yaitu mengubah fibrinogen menjadi fibrin,

mengubah Faktor XIII menjadi faktor XIIIa, meningkatkan aktivitas faktor V dan faktor VIII, merangsang reaksi pelepasan dan agregasi trombosit. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrinogen merupakan protein plasma larut yang terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yaitu 2 alfa, 2 beta dan 2 gamma. Trombin akan memecah rantai alfa dan beta menjadi fibrinopeptida A, fibrinopeptida B dan fibrin monomer. Fibrin monomer akan segera mengalami polimerisasi untuk membentuk fibrin polimer. Fibrin polimer yang terbentuk bersifat tidak stabil karena mudah larut oleh adanya zat tertentu seperti urea, sehingga disebut fibrin polimer *soluble*. Faktor XIIIa dan ion kalsium akan membantu dalam proses perubahan fibrin polimer *soluble* menjadi fibrin polimer *Insoluble* karena terbentuk ikatan silang antara 2 rantai gama dari fibrin monomer yang bersebelahan (Setiabudy, 2009).

Berikut ini merupakan faktor-faktor pembekuan yang berada dalam jalur ekstrinsik dan jalur berasma, yaitu :

- a. Faktor I (Fibrinogen) adalah protein globulin berukuran besar yang stabil. fibrinogen disintesis di hati. Kadar fibrinogen dapat meningkat pada stres hemostatik, dan juga pada stress non spesifik seperti perdangan, kehamilan dan penyakit outoimun.
- b. Faktor II (Protrombin), adalah protein stabil. Protrombin akan diubah menjadi trombin oleh aksi enzimatik tromboplastin dari kedua jalur pembekuan dengan dipengaruhi oleh kalsium terionisasi. Protrombin digunakan kira-kira 70% selama proses pembekuan. Trombin adalah bentuk aktif dari protrombin, yang biasanya ditemukan sebagai prekursor dalam sirkulasi. Enzim proteolitik ini

yang berinteraksi dengan fibrinogen, juga merangsang agregasi trombosit kuat. Sejumlah besar thrombin digunakan dalam proses konversi fibrinogen menjadi fibrin. Satu unit thrombin akan mengentakan 1mL larutan fibrinogen standar dalam 15 detik pada suhu 28°C. Dalam tubuh manusia, hanya sejumlah kecil yang digunakan dalam proses pembekuan darah.

- c. Tromboplastin Jaringan (faktor III) 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 mengkonversi protrombin menjadi trombin.
- d. Faktor IV (Kalsium terionisasi) diperlukan mengaktifkan protrombin dan pembentukan fibrin. Kalsium terionisasi adalah bentuk fisiologis aktif dari kalsium. Kekurangan kalsium tidak termasuk disfungsi koagulasi, kecuali dalam kasus transfusi massif.
- e. Faktor V (Proasselerin) adalah protein globulin yang sangat labil, berubah dengan cepat, sehingga faktor ini juga disebut faktor labil. protein ini dibentuk oleh hati dan kadarnya menurun pada penyakit hati. Faktor ini merupakan faktor plasma yang mempercepat perubahan protrombin menjadi trombin.
- f. Faktor VII (prokonvertin) atau beta-globulin disintesis di hati dan memerlukan vitamin K dalam pembentukannya. Faktor ini berfungsi untuk aktivasi tromboplastin jaringan dan mempercepat perubahan protrombin menjadi thrombin.

- g. Faktor X (stuart faktor) merupakan alfa-globulin disintesis di hati, 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 pembekuan yang menghasilkan tromboplastin bergabung untuk membentuk tromboplastin akhir yang mengubah protrombin menjadi thrombin.
- h. Faktor XIII diproduksi di hati maupun megakariosit. Faktor XIII bersama dengan kalsium terionisasi menghasilkan bekuan fibrin yang stabil, sehingga tidak larut dalam urea (Kiswardi, 2014).

2.3 Tromboplastin Jaringan

Tromboplastin jaringan (*Tissue facttor*, faktor III), adalah suatu lipoprotein yang dalam jumlah besar terdapat dalam jaringan dan berfungsi dalam koagulasi dengan berinteraksi dengan faktor VII pada jalur ekstrinsik. Tromboplastin jaringan juga terdapat pada dinding pembuluh darah. Kerusakan yang terjadi pada pembuluh darah akan membuat berbagai sitokin meninduksi tromboplastin jaringan pada sel monosit dan sel-sel endotelium pembuluh darah. Tromboplastin jaringan yang dieksresikan oleh sel-sel ini kemudian menimbulkan respons koagulasi pada pembuluh darah.

Tromboplastin jaringan manusia terdiri dari 263 asam amino, dan berat molekulnya bervariasi dari 53.000-425.000. Tromboplastin jaringan yang terdapat dalam jaringan otak, paru-paru dan plasenta, menunjukkan aktifitas spesifik yang lebih tinggi dibandingkan yang ada pada jaringan ginjal dan limpa, dan beberapa

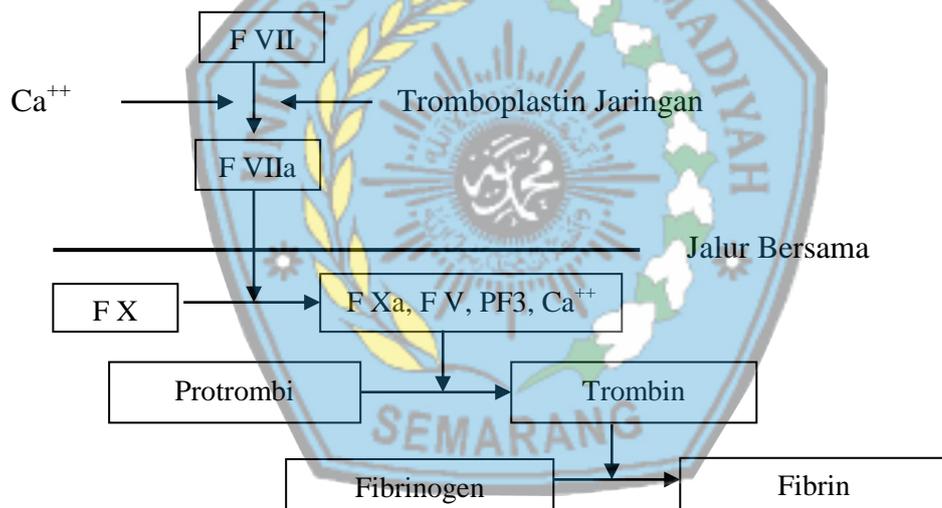
dianggap tidak mempunyai aktifitas antara lain trombosit dan otot (Suliarni, 2003). Ada beberapa jenis tromboplastin jaringan yang dimurnikan dan pembuatan reagen tromboplastin yang digunakan untuk test koagulasi di klinik. Tromboplastin jaringan yang berasal dari emulsi ekstrak organ otak, otak dan paru kelinci dalam larutan CaCl_2 dan pengawet sodium azida (mis Neoplastine CI plus). Tromboplastin jaringan yang berasal dari plasenta manusia dalam larutan CaCl_2 dan pengawet (mis. Thromborel S) (Bakta, 2006).

2.4 Pemeriksaan Masa Protrombin (PT)

Protrombin disintesis oleh hati dan merupakan prekursor tidak aktif dalam proses pembekuan. Protrombin diubah menjadi thrombin dengan bantuan Tromboplastin yang diperlukan untuk membentuk bekuan darah. Uji masa protrombin (PT) digunakan untuk menilai kemampuan faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama, yaitu : faktor I (fibrinogen), faktor II (prothrombin), faktor V (proakselerin), faktor VII (prokonvertin), dan faktor X (faktor Stuart). Perubahan faktor V dan VII akan memperpanjang PT selama 2 detik atau 10% dari nilai normal.

Pemeriksaan masa protrombin (PT) dapat diukur secara manual (visual), fotooptik atau elektromekanik. Teknik manual bias individu yang dapat terjadi sangat besar sehingga tidak dianjurkan lagi, tetapi pada keadaan dimana kadar fibrinogen sangat rendah dan tidak dapat dideteksi dengan alat otomatis, metode ini masih dapat digunakan. Metode otomatis dapat memeriksa sampel dalam jumlah besar dengan cepat dan teliti. Pemeriksaan ini, membutuhkan reagen

tromboplastin jaringan dan ion kalsium. Reagen dimasukkan ke dalam plasma yang telah dibubuhkan antikoagulan sitrat, maka reagen ini akan merangsang pembekuan melalui jalur ekstrinsik, dengan mengaktifkan faktor X secara langsung, tanpa melibatkan trombosit dan prokoagulan yang ada pada jalur intrinsik. Plasma harus mengandung sedikitnya 100 mg/dL fibrinogen dan kadar faktor X, VII, V dan protrombin secara adekuat untuk menghasilkan masa protombin (PT) yang normal. Jaringan otak dalam bentuk reagen sering digunakan sebagai reagen baku PT untuk menimbulkan bekuan fibrin dalam waktu 11-13 detik yang merupakan nilai normal dari pemeriksaan PT (Kiswardi, 2014).



Gambar 1. Reaksi Pemeriksaan masa protrombin (PT)

Hasil dari protrombin dapat dilaporkan dalam bentuk (1) waktu dalam detik, (2) prosentase aktivitas normal, dan (3) jika digunakan untuk memonitor obat-obatan jenis coumarin (misal : *warfarin coumadin*) dalam bentuk INR. Detik menunjukkan lama yang dibutuhkan sample darah untuk melakukan pembekuan zat penambah bahan kimia. Untuk memperoleh suatu tingkat kontrol, juga

menguji sample normal darah yang diketahui dengan tehnik yang sama. setiap laboratorium perlu membuat tingkat kontrol karena banyak variabel lingkungan yang dapat mengubah PT dalam waktu beberapa detik jika sample darah kekurangan protrombin atau faktor-faktor pembekuan lain yang mempengaruhi uji, maka PT pasien dalam detik akan lebih tinggi dibandingkan PT kontrol dalam beberapa detik. Pertambahan waktu selalu berarti penurunan prosentase aktivitas dan demikian pula sebaliknya. Hal ini berlaku karena dengan berkurangnya aktivitas pembekuan darah, maka darah akan memerlukan waktu lebih lama untuk membeku.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi temuan laboratorium :

1. Sampel darah membeku
2. Diet tinggi lemak dapat menyebabkan hasil PT memendek
3. Penggunaan alcohol dapat menyebabkan perubahan endogen dari produksi PT dan mengakibatkan hasil PT memanjang.

Hasil PT memanjang terjadi pada : Penyakit hati (sirosis hati, hepatitis, abses hati, kanker hati, jaundice), afibrinogenemia, defisiensi faktor koagulasi (II, V, VII, X), disseminated intravascular coagulation (DIC) dan fibrinolisis. Hasil memendek dapat terjadi pada tromboflebitis, infark miokardial, embolisme pulmonal, serta pengaruh obat : barbiturate, digitalis, diuretic, difenhidramin (Benadryl), kontrasepsi oral, dan rifampin.

Pemeriksaan masa protrombin tidak melibatkan prokoagulan plasma, jadi tes ini tidak dapat mendeteksi kelainan kongenital utama faktor VIII dan defisiensi faktor IX. Defesiansi kongenital faktor X, VII dan V, atau fibrinogen sangat

jarang dijumpai, tetapi pada defisiensi faktor-faktor ini, masa protrombin akan memanjang. Masa protrombin sering memanjang pada penderita penyakit hati yang menyebabkan gangguan pembekuan faktor II, VII, IX, X (Kiswardi, 2014).

2.5 Penggunaan Torniket

Sampel yang digunakan dalam pemeriksaan masa protrombin (PT) adalah sampel darah vena yang diberikan antikoagulan sitrat. Pengumpulan darah vena terdapat beberapa kesalahan dalam pengambilan darah vena. Beberapa kesalahan dalam pengambilan darah vena antara lain:

1. Mengenakan torniket terlalu lama dan terlalu keras sehingga mengakibatkan terjadi hemokonsentrasi.
2. Kulit yang ditusuk masih basah oleh alkohol
3. Jarum dilepaskan sebelum tabung vakum terisi penuh, sehingga mengakibatkan udara masuk ke dalam tabung dan merusak sel darah merah
4. Mengocok tabung dapat menyebabkan hemolisis (Depkes RI, 2008).

Kesalahan dalam pengambilan darah vena ini termasuk kesalahan pra analitik. Kesalahan pada tahap pra analitik harus sangat diperhatikan karena berkontribusi 61% kesalahan untuk keseluruhan pemeriksaan (Menko R, 2013).

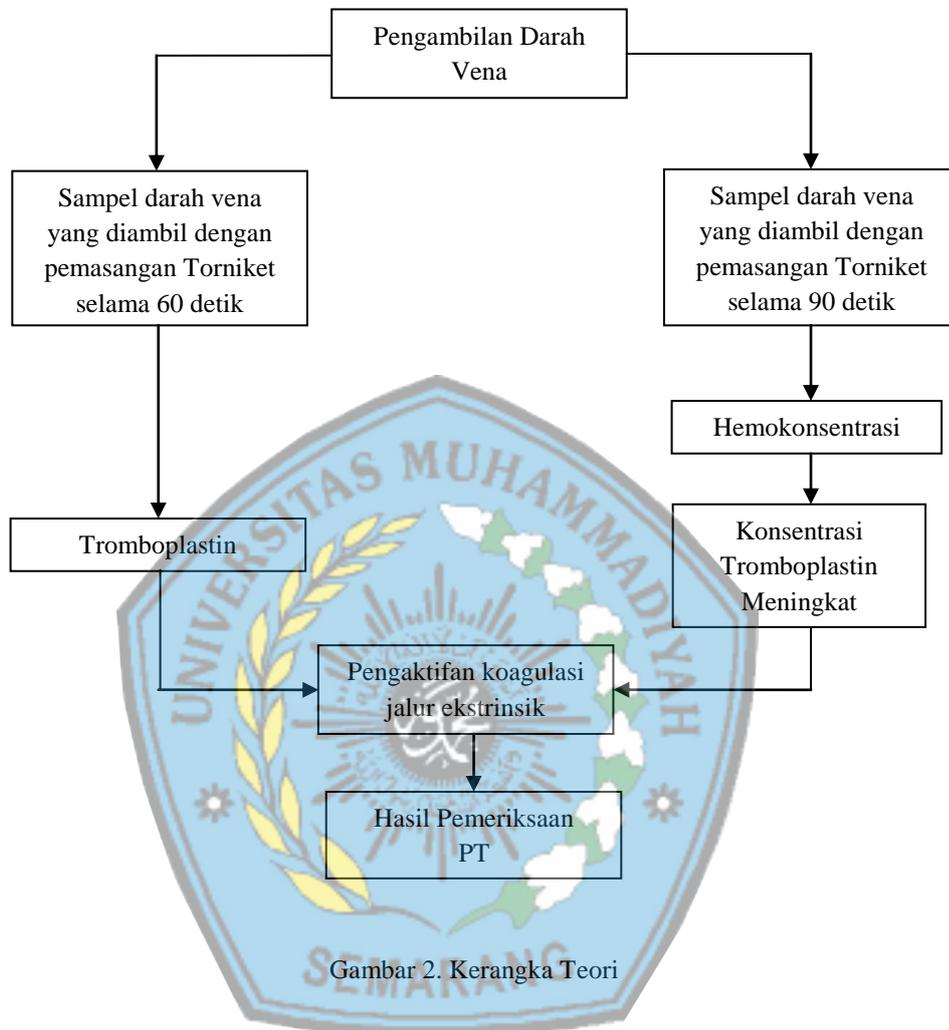
Torniket merupakan suatu alat yang diikat pada lengan pasien sebelum pungsi vena yang berguna untuk membatasi atau menahan aliran darah. Penggunaan torniket yang benar adalah cukup ketat untuk membatasi atau menahan aliran darah vena, tetapi tidak membatasi atau menghalangi aliran darah arteri. Tujuan dari penggunaan torniket agar pembuluh darah vena tampak melebar

dan menonjol karena pembendungan, serta dindingnya menjadi lebih tipis sehingga lebih mudah ditembus oleh jarum. Pemakaian torniket lebih dari 1 menit dapat mengubah komponen darah, sehingga torniket harus dipasang sedemikian rupa sehingga dapat dengan mudah dilepas pada saat jarum telah menusuk dinding vena, atau pada saat kondisi darurat, seperti ketika pasien menunjukkan tanda-tanda akan pingsan. Ada beberapa jenis torniket dan sebagian besar tersedia dalam berbagai ukuran baik untuk dewasa maupun untuk anak. jenis yang paling umum digunakan adalah bentuk pita, yang elastic terbuat dari bahan seperti lateks, nitril, atau vinil yang cukup murah dan digunakan sekali pakai (kadang-kadang dapat digunakan lebih dari sekali, tetapi harus dibuang jika terjatuh atau terkontaminasi darah atau kontaminan lain). Tekanan dipertahankan 40 mmHg, atau tidak boleh melebihi tekanan diastolik (Kiswardi, 2014).

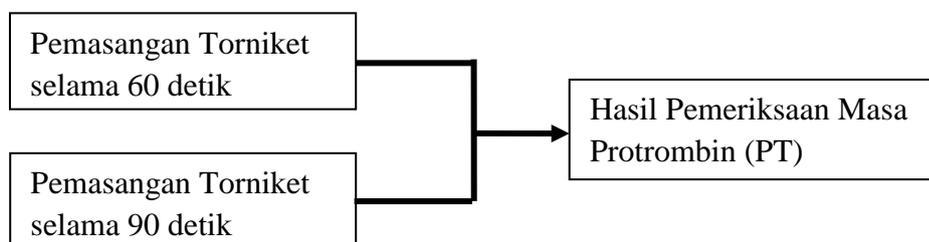
2.6 Kesalahan Proses Flebotomi yang Mempengaruhi Pelepasan Tromboplastin

Selain penggunaan torniket, terdapat beberapa kesalahan lainnya pada proses flebotomi yang dapat mempengaruhi pelepasan tromboplastin jaringan antara lain penusukan jarum yang terlalu dalam dan sudut kemiringan pada penusukan jarum yang terlalu kecil. Penusukan jarum yang terlalu dalam dapat menyebabkan perdarahan yang lebih banyak, hal ini dikarenakan banyaknya jaringan yang terluka. Sudut kemiringan pada penusukan jarum yang terlalu kecil atau dibawah 15° dapat membuat luka atau robekan pada kulit yang lebih besar. Luka yang ditimbulkan dari kedua proses ini, dapat memungkinkan terjadinya pelepasan tromboplastin jaringan lebih banyak dan dapat mempengaruhi sampel.

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Ada pengaruh lama pemasangan torniket pada pengambilan darah vena terhadap pemeriksaan masa protrombin (PT)

