

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Umum Darah

2.1.1 Definisi Darah

Darah adalah jaringan tubuh yang berbedah dengan jaringan tubuh yang lain. berada dalam konsistensi cair, berdar dalam suatu sistem tertutup yang dinamakan sebagai pembuluh darah dan menjalankan fungsi transport serta fungsi hemostasis (Sadikin M, 2014) darah adalah medium dalam tubuh transport didalam tubuh (Handayani & Wibowo, 2008) manusia rata-rata mempunyai kurang lebih 70 ml darah perkilogram berat badan, atau kurang lebih 3,5 L untuk orang yang memiliki berat badan 50 kg (Kiswari R, 2014). Darah memiliki viskositas 3-5 kali lebih besar di bandingkan kekantalan air, pH darah 7,35-7,45 dapat berwarna cerah (darah arteri) dan darah gelap (darah vena) sesuai dengan denaturasi oksigen dan kadar hemoglobin (kowalak, 2011) sel darah memiliki rantan waktu yang terbatas sehingga secara terus menerus melakukan proses pembentukan proses sel darah yang di sebut proses hemopoisis (Eroschenko PV,2012)

2.1.2 Komponen Darah



Gambaran 1. Komposisi darah (Dikutip. D'Hiru, 2014)

Darah terdiri dari atas dua komponen, yaitu komponen seluler atau cairan dan dan komponen sel-sel darah (kiswari R,2014).

a. Komponen seluler

Komponen seluler di sebut plasma/serum mengandung 90% air dan sisanya adalah bahan-bahan terlarut, misalnya ion-ion, glikosa, asam amino, tetapi tidak mengandung fibrinogen (merupakan factor kagulasi/ pembekuan darah

b. Komponen sel darah

Komponen sel darah, terdiri atas : Eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (keping darah)

2.1.3 Plasma Darah

Plasma merupakan komponen cairan dalam darah yang volumenya kurang dari lebih dari berat badan 5% dari berat badan (Ganon, 2008) apabila sejumlah volumenya ditambah dengan antikoagulan kemudian *di sentrifuge* selama 20 menit dengan kecepatan 2500 rpm, cairan yang berada pada bagian atas di sebut plasma (Depkes RI, 2004).

Plasma berfungsi men-suport protein yang diperlukan untuk pembentukan jaringan, mendistribusikan cairan sehingga semua sel tubuh menerima kebutuhan esensial, dan merupakn transportasi bahan buagan (sisa metabolisme) keberbagai organ ekskresi untuk dibuang. cairan darah juga berfungsi mengatur keseimbangan asam-basa darah untuk menghindari kerusakan jaringan. Hal ini dikerenakan adanya senyawa peyangga (*buffer*) berupa hemoglobin, oksihemoglobin, bikarbonat, fosfat, dan protein dalam plasma darah terdiri atas (D`Hiru, 2013).

- a. *Antihemofilik*, berguna mencegah anemia
- b. *Tromboplastin, protombin, dan fibrinogen* yang berguna dalam proses pembekuan darah (factor pembekuan darah)
- c. *Albumin*, berguna dalam pemeliharaan tekanan osmosis darah
- d. *Gammaglobulin*, berguna dalam senyawa antibody

Antikogulan yang di gunakan untuk membuat plasma berbeda-beda, sesuai dengan kebutuhaban pemeriksaan kougulasi, antikoagulan yang digunakan adalah natrium sitrat 3.8%.

Natrium sitrat merupakan larutan isotonik deangan darah, sering digunakan pada pemeriksaan laju endap darah. Plasma sitrat tidak mengandung ion Ca^{2+} karena telah diikat oleh sitrat pada saat proses *sentrifuge*, jangka waktu penyimpanan sampel berupa plasma sitrat pada suhu kamar, pemeriksaan maksimal harus dilakukan 2jam (Santosa B,2008).

2.2. Tinjauan Umum aPTT

2.2.1. Hemostasis

Hemostasis adalah proses tubuh yang secara simultan menghentikan pendarahan dari temapt cedera, sekaligus mempertahankan darah dalam keadaan cair didalam kompertemen vaskuler. Kegagalan hemostatis menimbulkan pendarahan, kegagalan mempertahankan darah dalam keadaan cair menyebabkan trombosit baik pendarahan maupun trombosit sangat sering terjadi dan merupakan masalah klinis

yang berbahaya. Hemostatis melibatkan kerja sama akan terjadi pada permukaan fosfolipid trombosit mengalami agregasi (D`Hiru, 2013).

Trombosit berjumlah kurang lebih 10^5 samapi 5.10^6 /mL darah, umur trombosit setelah pecah dari sel asalnya dan masuk kedalam peredaran darah adalah 8-14 hari, trombosit mempunyai bentuk bulat cakram dengan garis tengah 0,75-2,25 mm, trombosit tidak memiliki inti, namun dapat melakukan sintesis protein, meskipun sangat terbatas, karena didalam sitoplasma masih memiliki RNA dan juga mitokondria (Sadikin M,2014).

Ketika terjadi cedera maka akan terjadi respon aktivitas factor-faktor pembekuan yang dilepaskan: berbagai enzim, protein kontraktil aktomiosin atau trombastenis, faktor V , VII dan faktor IX yang di apsorpsi oleh membran trombosit (D`Hiru,2013)

2.2.2. Faktor –Faktor Pembekuan Darah

Nomenklatur factor pembekuan darah (kiswari R, 2014)

1. Factor 1 (Fibrinogen): precursor fibrin (protein polimer)

Fibrinogen adalah protein globulin berukuran besar yang stabil (berat molekul 341,000) fibrinogen adalah prekursor fibrin yang menghasilkan bekuan ketika fibrinogen beraksi dengan trombin, dua peptida memisahkan diri dari molekul fibrinogen, menghasilkan fibrin monomer . Fibrinogen trombin – fibrin monomer – bekuan fibrin

2. Factor II (Protombin) : protombin adalah protein yang stabil (berat molekul 63,000) dengan dipengaruhi oleh kalsium terionisasi, protombin di ubah menjadi trombin oleh aksi enzimatis tromboplastin dan kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik protombin memiliki waktu paruh hampir 3 hari dan digunakan selama pembekuan
3. Factor III (Tromboplastin jaringan): 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, plasma atau ginjal, yang merupakan jenis jaringan mampu mengonversi protombin menjadi trombin
4. Factor IV (Kalsium) diperlukan untuk pengaktifan protombin dan pembentukan fibrin
5. Factor V (proaccelerina /plasma akselator globulin): suatu factor plasma yang mempercepat perubahan protombin menjadi trombin, memiliki waktu paruh 16 jam factor v digunakan dalam proses pembekuan sangat penting untuk tahap selanjutnya, yaitu pembentukan tromboplastin
6. Factor VI: Istilah ini tidak digunakan
7. Factor VII (Proconvertin /akselator konversi protombin serum): factor VII beta globin. Bukan merupakan komponen penting dari mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur intrinsik. factor VII berfungsi mengaktifkan tromboplastin jaringan dan mempercepat pembentukan trombin dan protrombin jaringan dan

percepatan pembentukan trombin dan protombin factor ini dihambat oleh antagonis vitamin K

8. Factor VIII (Factor Antihemolitik): faktor ini adalah reaksi pada fase akut selama proses pembekuan dan tidak ditemukan dalam serum vaktor VIII sangat labil, dan berkurang sebanyak 50% dalam waktu 12 jam pada suhu 4⁰C in vitro. Vaktor VIII dapat di bagi kedalam berbagai komponen fungsional.
9. Faktor IX (*Plasma Thromboplastin Component*): faktor protein yang stabil yang digunakan selama pembekuan, merupakan komponen penting dari system pembangkit tromboplastin jalur intrinsik yang dapat mempengaruhi laju pembekuan tromboplastin.
10. Faktor X (Faktor Stuart): merupakan alfa-globulin, faktor yang relative stabil. Bersama dengan faktor V, faktor X beraksi dengan ion kalsium membentuk jalur akhir yang umum dimana produk-produk dari kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik yang menghasilkan tromboplastin bergabung nntuk membentuk tromboplastin akrrir yang mengubah protombin menjadi trombin, aktivitas faktor x tampaknya berkaitan dengan faktor VII
11. Faktor XI (Tromboplastin Plasma) :beta-globin dapat ditemukan dalam serum karena hanya sebagian yang digunakan selama proses pembekuan faktor ini sangat penting untuk mekanisme menghasilkan tromboplastin dan jalur intrinsic
12. Faktor XII (Faktor Hageman): faktor yang stabil. Adsorpsi faktor XII dan kininogen (dengan prekalikren terikat dengan faktor XI). Pada permukaan

pembuluh darah yang cidera akan memulai koagulasi dalam jalur intrinsik. Karena mekanisme umpan balik, kalikrein (diaktifkan faktor Fletcher) memotong sebagian aktivitas XIIa untuk menghasilkan bentuk yang lebih kinetik efektif XIIa

13. Faktor XIII (Fibrin-Stabilizing) faktor/faktor yang menstabilkan fibrin):

14. Faktor plasma menimbulkan bekuan fibrin yang lebih kuat dan tidak larut dalam urea.

15. Faktor Fletcher (prekalikrein): faktor pengaktifasi kontak,

16. Faktor Fitzgerald (kinnogen berat molekul tinggal): faktor pengaktifasi kontak

Faktor pembekuan semuanya diproduksi di hati, kecuali faktor VII, faktor XI dan XIII. Vitamin K (sintesis di usus besar) diperlukan untuk mempertahankan kadar normal dari faktor-faktor protombin darah atau sintesis faktor-faktor (II, IX, dan X)

Saat cedera, faktor-faktor kontak (prekalikrein dan kinnogen) bersama-sama dengan faktor XI dan XII). Akan diaktifkan karena terjadi kontak dengan permukaan jaringan. Setelah terbentuk faktor tersebut juga berperan dalam melarutkan bekuan.

Aktifasi faktor-faktor pembekuan juga dikarenakan enzim memecahkan fragmen bentuk precursor yang tidak aktif. Oleh karena itu dinamakan prokoagulan tiap faktor yang sudah diaktifkan, kecuali V, VII, dan XIII serta I (fibrinogen), adalah enzim pemecah protein (protease serin) sehingga mengaktifkan prokoagulan berikutnya (D'Hiru 2013).

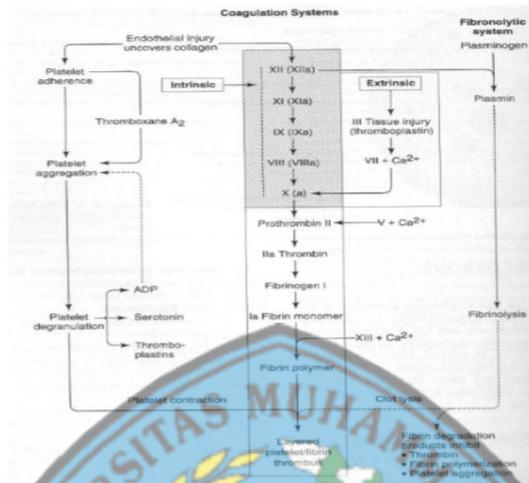
2.2.3. Mekanisme Koagulasi

Pembekuan darah memiliki reaksi berdasarkan yaitu perubahan protein plasma yang larut, dimana terjadi pembentukan fibrin yang tidak larut dari fibrinogen (Ganong, 2000) inisiasi proses koagulasi dapat terjadi melalui salah satu dari jalur satu dari dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Terlepas dari jalur mana yang merupakan proses awal, dua jalur tersebut akan menyatu akan menjadi jalur bersama merupakan jalur akhir. Hasil dari proses ini merupakan perubahan faktor koagulasi terlarut yang beredar membentuk bekuan fibrin menyerupai agar-agar dengan sel darah yang terperangkap, sehingga terbentuk bekuan setelah perbaikan jaringan yang rusak, maka sebagian gumpalan itu akan memusnakan oleh system fagositik monokuler (Kiswari R, 2014).

2.2.4 Fase-Fase Pembekuan

Pembekuan akan terjadi karena adanya cedera vaskuler dalam keadaan hemostasis. Diawali dengan *vasokonstriksi* (penyempitan pembuluh vaskuler) yang merupakan respon langsung terhadap cedera kemudian diikuti oleh adhesi trombosit pada kolagen dinding pembuluh yang terkena cedera. ADP (adenine difosfat) dilepaskan oleh trombosit yang menyebabkan mereka mengalami agregasi. Sejumlah kecil trombin juga merangsang agregasi trombosit yang berguna mempercepat reaksi. Faktor III dari membrane trombosit yang berguna untuk mempercepat pembekuan plasma. Dengan cara lain, terbentuk sumbat trombosit yang kemudian segera diperkuat oleh protein filamentosa yang dikenal sebagai fibrin. Produksi fibrin

dimulai dengan perubahan faktor x menjadi x_2 sebagai bentuk aktif faktor X. faktor X dapat diaktifkan melalui dua jalur reaksi (D' Hiru 2013)



Gambaran 2. Mekanisme pembekuan darah (Dikutip. Saap E, 2014)

a. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik dipicu oleh tromboplastin dan melibatkan faktor VII dan ion kalsium kedua jalur akan bergabung menjadi jalur bersama akan melibatkan faktor X, V, platelet, faktor III, protombin, dan fibrinogen (D'Hiru 2014) jalur ekstrinsik merupakan jalur yang diprakarsai oleh masuknya tromboplastin jaringan kedalam sirkulasi darah. tromboplastin jaringan berasal dari fosfolipoprotein dan membrane organel dari sel-sel jaringan yang terganggu, fosfolipid trombosit tidak diperlukan untuk aktivitas pada jalur ekstrinsik karena faktor jaringan mempunyai pasokan fosfolipid sendiri (Kiswari R, 2014)

Mekanisme pembekuan pada jalur intrinsik di picu oleh pelepasan terkinin jaringan atau tromboplastin jaringan yaitu suatu campuran protein fosfolipid yang mengaktifkan faktor VII. Tromboplastin jaringan dan faktor VII

mengaktifkan faktor IX dan X. Faktor X yang telah aktifkan oleh trombosit Ca^{2+} dan faktor mengkatalisis perubahan protombin menjadi trombin.

b. Jalur Intrinsik

Rangkaian lainnya yang mengaktifkan faktor X adalah jalur intrinsik. Nama itu diberikan karena ia menggunakan faktor-faktor yang terdapat dalam system vaskuler atau plasma. Dalam rangkain ini terdapat reaksi pengaktifan salah satu prokoagulan akan mengakibatkan pengaktifan bentuk penerus berikutnya. Jalur intrinsic diawali dengan keluarnya plasma atau kolagen melalui pembuluh yang rusak dan mengenai kulit (D' Haru, 2014)

Jalur intrinsic melibatkan faktor kontak prekalikrein, HMK,W, faktor XII dan faktor XI faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IX_a , faktor IX_a bereaksi dengan faktor VIII, PF3, kalsium untuk menghasilkan faktor X menjadi X_a bersama faktor V, faktor X_a mengaktifkan protombin (faktor II) menjadi trombin. Yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin (Kiswari R,2014).

c. Jalur Bersama

Mekanisme pembekuan ukuran pada jalur bersama berawal dari pengaktifan faktor X menjadi faktor X_a akibat dari reaksi pada jalur ekstrinsik dan jalur intrinsic (Pratiwi D T, 2016) Baik jalur intrinsik maupun ekstrinsik dan akan bertemu pada untuk membentuk jalur bersama, yang pada akhirnya membentuk protein plasma protombin (II) menjadi bentuk aktifnya, trombin (II_a) (Sacher A R

& McPherson A R,2014). Faktor XII_a menyebabkan ikatan peptida dalam jaringan fibrin terpolimerisasi. Reaksi silang ini menyebabkan fibrin semakin elastis dan kurang kencang terhadap lisis oleh agen fibrinolitik. Fibrin terbentuk penutup yang longgar didaerah luka, yang memperkuat sumbat trombosit dan menutup luka, setelah dalam waktu yang singkat,gumpalan menjadi lebih kecil dan lebih padat. Plasma fibrin berkumpul disekitar agregat trombosit. Trombosit yang menempel pada fibrin akan menarik serat lebih dekat ketika terjadi bekuan dalam tabung reaksi, terjadinya reaksi bekuan yang dapat diamati, cairan diperas dari belum menghasilkan serum (Kiswarin R,2014)

2.2.5. Tes Koagulasi

Saat ini jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik diduga berfungsi saling terkait. Tes yang telah dikembangkan untuk menentukan diagnosis kelainan pembekuan,baik kelainan kongenital maupun yang dapat. Beberapa diantara tes tersebut memerlukan teknik –teknik khusus atau reagent-reagent yang hanya Terdapat di laboratorium-laboratorium lengkap tes-tes lainnya lebih mudah dilakukan dengan diterapkan untuk kasus-kasus akut, tetapi kurang spesifik.beberapa tes yang layak digunakan antara lain: beberapa tes yang layak digunakan antara lain; masa pembekuan menurut Lee-white, masa protombin, aPTT ,masa pembekuan trombin, titer fibrinogen,produk degradasi fibrinogen (FDP) (Kiswari R, 2014).

2.2.6. aPTT

aPTT adalah uji yang dilakukan pada spesimen darah yang telah diberi sitrat. Plasma dikeluarkan dan dimasukkan kedalam tabung sampel, tempat zat ini direkalsifikasi, ditambahkan suatu reagen yang mengandung faktor aktif permukaan seperti kaolin dan fosfolipid. Uji ini dapat dilakukan secara manual, namun sering dievaluasi dengan menggunakan instrument otomatis dengan menggunakan reagen yang bersangkutan. aPTT menilai jalur koagulasi intrinsik dan jalur bersama (Sacher A R & McPherson A R, 2004)

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sensitif terhadap kelainan dalam jalur intrinsik (XII, XI, dan VIII) dan kurang sensitif terhadap pemeriksaan defisiensi protombin dan fibrinogen. Pemeriksaan aPTT ini ditunjukkan untuk mengetahui adanya defisiensi faktor pembekuan atau adanya inhibitor dalam jalur intrinsik. Bilamana aPTT memanjang menunjukkan adanya dari satu atau beberapa faktor pembekuan (prekalikrein, HMWK, faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, II atau fibrinogen) atau adanya inhibisi pada proses koagulasi (Pediani S, 2004)

Prinsip dari pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya bekuan yang terbentuk bila ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan activator serta 100 kalsium dalam plasma pada suhu 37⁰C. Reagen tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti *platelet faktor 3* (Suryaningrum WA, 2013).

Dalam jurnal Santosa B (2008), disebut bahwa normal aPTT adalah 35-45 detik, juga dalam penelitian Suryaningrum WA (2013) disebut nilai normal aPTT

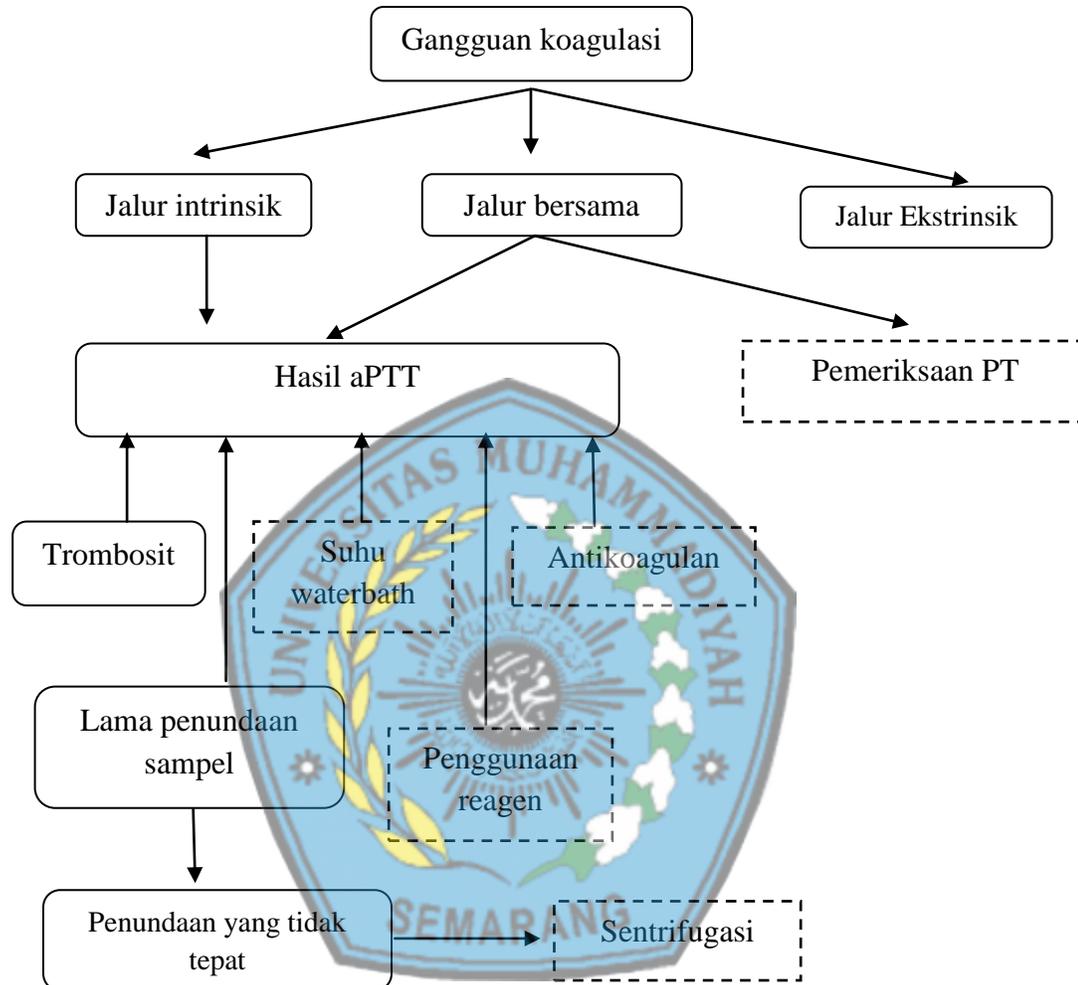
berkisar 23,7-32,5 detik. Namun nilai normal ditentukan dari reagensia cara pemeriksaan dan alat yang digunakan.

2.2.7. Faktor –Faktor Pra-Analitik Yang Mempengaruhi Nilai aPTT

Beberapa faktor faktor pra-analitik yang sering mempengaruhi nilai aPTT pengambilan sampel, antikoagulan yang tidak sesuai, kontaminasi, kaolin dengan sisa thromboplastin, penundaan analisis sampel, dengan cara pemipetan yang tidak akurat, malfungsi alat, suhu *waterbath* tidak tepat, kalsium klorida yang tidak tepat konsentrasinya atau tidak segar, waktu dan faktor penyimpanan yang tidak tepat (Adiyanti SS, 2014)



2.3. Kerang Teori



Keterangan:



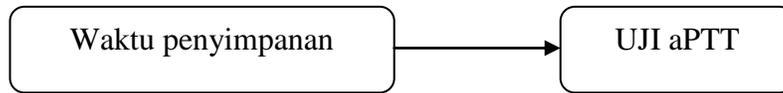
:Diteliti



:Tidak diteliti/dikendalikan

Gambar 3. Kerangka Teori

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.5. Hipotesis

Terdapat perbedaan antara variasi waktu penyimpanan terhadap nilai aPTT.

