

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Darah

##### 2.1.1 Definisi Darah

Darah merupakan medium transpor di dalam tubuh, volume darah manusia sekitar 7%-10% berat badan normal dan berjumlah sekitar 5 liter. Keadaan jumlah darah setiap orang berbeda, tergantung usia, pekerjaan, serta keadaan jantung atau pembuluh darah (Handayani & Haribowo, 2008). Darah memiliki kekentalan atau viskositas yang besarnya 3-5 kali kekentalan air, darah memiliki Ph 7,35-7,45 dan dapat berwarna cerah (darah arteri) atau gelap (darah vena) menurut saturasi oksigen serta kadar hemoglobin (Kowalak, 2011). Empat puluh lima sampai 60% darah terdiri dari sel-sel darah (eritrosit, trombosit dan leukosit) dan sisanya merupakan plasma darah.

Fungsi utama darah dalam sirkulasi adalah sebagai media transportasi, pengatur suhu, pemelihara keseimbangan cairan dan pengatur keseimbangan asam basa. Eritrosit selama hidupnya berada di dalam darah dan berfungsi untuk transpor atau pertukaran oksigen secara efektif tanpa meninggalkan pembuluh darah serta cabang-cabangnya. Sebaliknya, leukosit melaksanakan fungsinya di dalam jaringan yaitu untuk mengatasi infeksi, sedangkan keberadaannya di dalam darah hanya melintas saja. Trombosit melakukan fungsinya pada dinding pembuluh darah yaitu

berperan dalam proses hemostasis, trombosit dalam pembuluh darah tidak mempunyai fungsi khusus (Price, 2005).

### 2.1.2 Komposisi Darah

Darah disusun oleh 2 komponen utama yaitu butir-butir darah (*blood corpuscles*) dan plasma darah. Butir-butir darah terdiri dari komponen-komponen seperti eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih) dan trombosit (*platelet*). Sedangkan plasma merupakan bagian cair dari darah yang sebagian besar terdiri dari air, elektrolit dan protein darah. Protein darah tersebut adalah albumin, globulin dan fibrinogen, serta unsur anorganik berupa natrium, kalsium, fosfor, kalium, besi dan yodium (Handayani & Haribowo, 2008).

### 2.1.3 Plasma

Plasma merupakan bagian cair dari darah yang mengandung banyak sekali ion molekul anorganik dan molekul organik yang diangkut ke berbagai bagian tubuh atau membantu transpor zat-zat lain. Volume plasma normal adalah sekitar 5% dari berat badan. Plasma akan menggumpal jika didiamkan dan akan bertahan cair jika ditambahkan antikoagulan (Ganong, 2008). Plasma diperoleh dengan cara darah yang sudah ditambah antikoagulan kemudian disentrifuge. Plasma darah mengandung fibrinogen, maka untuk mencegah terjadinya proses pembekuan, darah ditambah dengan antikoagulan. Antikoagulan yang digunakan untuk pemeriksaan hemostasis adalah antikoagulan yang mengandung sitrat, umumnya digunakan natrium sitrat. Antikoagulan Na Sitrat akan mengikat ion kalsium sehingga tidak akan terjadi proses

pembekuan. Konsentrasi sitrat yang direkomendasikan adalah 3,2% (0,109 M) dengan rasio 9 volume darah dengan 1 volume antikoagulan (Aulia D, 2007).

## 2.2 Hemostasis

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan dan mencegah perdarahan secara spontan. Ada beberapa sistem yang berperan dalam hemostasis yaitu sistem vaskuler, trombosit dan pembekuan darah (Oesman F & Setiabudi RD, 2007).

### 2.2.1 Sistem Vaskuler

Peran sistem vaskuler dalam mencegah perdarahan meliputi proses kontraksi pembuluh darah (vasokonstriksi) serta aktivasi trombosit dan pembekuan darah. Apabila pembuluh darah mengalami luka, maka akan terjadi vasokonstriksi mula-mula secara reflektoris dan kemudian akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin), dan epinefrin. Vasokonstriksi ini akan menyebabkan pengurangan aliran darah pada daerah yang terluka. Pada pembuluh darah kecil, hal ini mungkin dapat menghentikan perdarahan, sedangkan pada pembuluh darah besar masih diperlukan sistem lain seperti trombosit dan pembekuan darah (Oesman F & Setiadi Rd, 2007). Pembuluh darah dilapisi oleh sel endotel. Apabila lapisan endotel rusak maka jaringan ikat di bawah endotel seperti serat kolagen, serat elastin dan membran basalis terbuka sehingga terjadi aktivasi trombosit (Oesma F & Setiadi RD, 2007).

### 2.2.2 Trombosit

Trombosit merupakan salah satu komponen darah tepi yang berbentuk diskoid tanpa inti dan berperan dalam proses hemostasis dan pertahanan alami manusia. Trombosit bukan merupakan sel, tetapi fragmen-fragmen berbentuk granular yang berasal dari sitoplasma megakariosit. Trombosit memiliki diameter 1 sampai 4  $\mu\text{m}$  dan memiliki siklus hidup kira-kira 10 hari. Kira-kira sepertiga berada di dalam lien sebagai sumber cadangan dan sisanya berada di dalam sirkulasi, berjumlah 150.000-400.000 per  $\text{mm}^3$ . Membran trombosit mengabsorpsi faktor V, VIII dan IX, protein kontraktilektomiosin atau trombostenin dan berbagai protein serta enzim lain. Granula trombosit mengandung serotonin vasokonstriktor yang kuat, faktor agregasi adenosin difosfat (ADP), fibrinogen, faktor von Willebrand, faktor-faktor 3 dan 4 trombosit (faktor penetralisir heparin), dan kalsium serta enzim-enzim. Faktor-faktor tersebut dilepaskan dan diaktifkan akibat respon terhadap cedera (Price, 2005). Fungsi utama trombosit dalam pembentukan sumbatan mekanis selama respon hemostasis normal terhadap luka vaskuler. Tanpa trombosit, maka dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Inti fungsi ini adalah reaksi trombosit berupa adhesi, pembebasan, agregasidan fusi serta aktivitas prokoagulannya (Hoffbrand, Pettit & Moss, 2005).

### 2.2.3 Pembekuan Darah

Pembekuan darah melibatkan suatu sistem amplifikasi biologik. Sistem ini merupakan zat-zat pencetus yang relatif sedikit berurutan mengaktifkan suatu kaskade pretein perkusor yang bersikulasi (enzim-enzim faktor koagulasi) melalui

proteolisis yang memuncak pada pembentukan trombin. Trombin akan merubah fibrinogen plasma yang terlarut menjadi fibrin. Fibrin merangkap agregat trombosit pada tempat-tempat cidera vaskular dan merubah sumbat trombosit primer yang tidak stabil menjadi sumbat hemostasis akhir yang padat dan stabil. Bekerjanya kaskade enzim ini memerlukan konsentrasi lokal faktor-faktor koagulasi pada tempat cidera (Hoffbrand, Pettit & Moss, 2005).

#### 2.2.4 Faktor-Faktor Pembekuan Darah

Nomenklatur resmi yang menyatakan faktor-faktor pembekuan menggunakan angka Rumawi, beberapa diantaranya disebut juga dengan nama orang yang menemukannya. Faktor-faktor pembekuan kecuali faktor III (tromboplastin jaringan) dan faktor IV (ion kalsium) merupakan protein plasma yang berada di sirkulasi darah sebagai molekul inaktif. Bentuk aktif yang berperan dalam proses pembekuan dinyatakan dengan menambahkan huruf "a" di belakang angka Rumawi. Prakalikein dan koninogen dengan berat molekul tinggi (HMWK) bersama faktor XI dan faktor XII dinamakan faktor kontak. Aktivasi faktor-faktor koagulasi terjadi karena enzim-enzim memecahkan fragmen berbentuk prekursor yang tidak aktif, oleh karena itu disebut prokoagulan. Tiap faktor yang diaktivasi, kecuali faktor V, VIII, XIII dan I (fibrinogen) merupakan enzim pemecah protein (protease serin) yang akan mengaktivasi prokoagulan berikutnya (Price, 2005).

Faktor-faktor pembekuan terdiri dari :

Faktor I : disebut juga fibrinogen, adalah suatu glikoprotein yang dibentuk di hati. Fibrinogen meningkat pada keadaan yang memerlukan hemostasis dan pada keadaan non spesifik, misalnya inflamasi, kehamilan dan penyakit autoimun.

Faktor II : disebut juga protombin, adalah suatu glikoprotein yang erat kaitannya dengan faktor VII, IX dan X untuk membentuk faktor dependen vitamin K. Semua jenis protein ini dibentuk di hati dan untuk pembentukannya dibutuhkan vitamin K.

Faktor III : disebut juga tromboplastin jaringan, penyebutan dengan nomor untuk menyatakan protein ini tidak pernah dipakai. Faktor ini akan dibebaskan setelah terjadi cedera vaskuler. Sifat produk jaringan ini dalam proses pembekuan belum banyak diketahui, sehingga sulit untuk menyatakan bahwa protein ini merupakan faktor spesifik.

Faktor IV : merupakan ion kalsium yang diperlukan untuk mengaktifkan protombin dan pembentukan fibrin.

Faktor V : dikenal sebagai proaselerin atau faktor labil, protein ini dibentuk oleh hati dan kadarnya menurun pada penyakit hati. Faktor ini merupakan faktor plasma yang mempercepat perubahan protombin menjadi trombin.

Faktor VI : istilah ini tidak dipakai

Faktor VII : merupakan asselerator konversi protombine serum, dibuat di hati dan memerlukan vitamin K dalam pembentukannya. Faktor ini merupakan faktor serum yang mempercepat perubahan protombin.

Faktor VIII: disebut juga faktor antihemofili, tidak dibentuk di hati . Merupakan faktor plasma yang berkaitan dengan faktor III trombosit dan faktor chrismas (IX), mengaktifkan protombin.

Faktor IX : disebut dengan faktor chrismas, dibuat di hati memerlukan vitamin K. Merupakan faktor serum yang berkaitan dengan faktor III trombosit dan VII AHG mengaktifkan protombin.

Faktor X : disebut dengan faktor stuart power, dibuat di hati dan memerlukan vitamin K. Merupakan kunci dari semua jalur aktivasi faktor-faktor pembekuan.

Faktor XI : dikenal sebagai antiseden tromboplastin plasma, dibentuk di hati tetapi tidak memerlukan vitamin K.

Faktor XII : disebut faktor Hageman. Merupakan faktor plasma mengaktifkan PTA (faktor XII).

Faktor XIII : merupakan faktor untuk menstabilkan fibrin, diproduksi di hati maupun megakariosit. Faktor ini menimbulkan bekuan fibrin yang lebih kuat yang tidak larut dalam urea.

### 2.2.5 Proses Pembekuan Darah

Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan faktor XII, XI, IX, VIII, HMWK, PK, platelet faktor 3 (PF3) dan ion kalsium serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan faktor VII, ion kalsium. Kedua jalur ini akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan faktor X, V, PF 3, protombin dan fibrinogen (Oesman F & Seiabudi RD, 2007).

Jalur intrinsik meliputi fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator faktor X. Adanya kontak antara faktor XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen akan menyebabkan aktivasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Dengan adanya kofaktor HMWK, faktor XIIa akan mengubah prekalikrein menjadi kalikrein yang akan meningkatkan aktivasi faktor XII selanjutnya dengan adanya kofaktor HMWK. Disamping itu kalikrein mengubah faktor VII menjadi faktor VIIa pada jalur ekstrinsik dan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik, serta mengubah kininogen menjadi kinin yang berperan dalam reaksi inflamasi. Jadi aktivasi faktor XII disamping mencetuskan pembekuan darah baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik, juga mencetuskan sistem fibrinolitik dan kinin. Reaksi selanjutnya pada jalur intrinsik adalah aktivasi faktor XI menjadi faktor XIa oleh faktor XIIa dengan HMWK sebagai kofaktor. Faktor XIa dengan adanya ion kalsium akan mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Reaksi terakhir pada jalur intrinsik adalah interaksi non enzimatis antara faktor IXa, PF3, faktor VIII dan ion kalsium membentuk kompleks yang mengaktifkan faktor X. Walaupun faktor IXa dapat



mengaktifkan faktor X, tetapi dengan adanya PF 3, faktor VIII dan ion kalsium maka reaksi ini akan dipercepat (Oesman F & Setiabudi RD, 2007).

Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal dimana faktor VII akan diaktifkan menjadi faktor VIIa dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. Selanjutnya faktor VIIa yang terbentuk akan mengaktifkan faktor X menjadi faktor Xa.

Jalur bersama meliputi pembentukan *protombin converting complex* (protombinase), aktivasi protombin dan pembentukan fibrin. Faktor X menjadi faktor Xa oleh adanya kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik dan atau faktor VIIa dari jalur ekstrinsik. Faktor Xa bersama faktor V, PF 3 dan ion kalsium membentuk *protombin converting complex* (protombinase) yang akan mengubah protombin 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 pelepasan dan agregasi trombosit. Selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrin monomer akan berubah menjadi *soluble* fibrin dengan adanya ion kalsium. *Soluble* fibrin dengan adanya faktor XIIIa dan ion kalsium berubah menjadi *stabilized* fibrin (Oesman F & Setiadi RD, 2007).

### 2.2.6 Sistem Fibrinolisis

Sistem fibrinolisis berfungsi sebagai sistem pengendali yaitu untuk memastikan bahwa koagulasi dibawah kontrol melauai penguraian bekuan dengan melarutkan kembali trombin sehingga akan mencegah terjadinya trombosis.

Sistem fibrinolisis terdiri atas 4 komponen, yaitu :

1. Praktivator plasminogen, yang terdapat dalam sirkulasi uang kemudian diubah oleh XIIa menjadi aktivator plasminogen.
2. Aktivator plasminogen dirangsang oleh faktor Hageman aktif (XIIa) dalam sistem koagulasi, kalikrein dan aktivator plasminogen lain yang dibebaskan oleh jaringan. Aktivator plasminogen jaringan (tPA) spesifik dibebaskan tempat kerusakan pembuluh darah akan mengubah plasminogen menjadi plasmin di dalam bekuan di tempat cedera. Aktivator ini memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap fibrin, sehingga pengaktifan fibrinolisis teralokasi di dalam bekuan dan tidak dalam darah yang bersirkulasi.
3. Plasminogen diubah menjadi plasmin oleh aktivator plasminogen.
4. Plasmin adalah suatu enzim proteolitik yang dapat menghidrolisis fibrinogen dan fibrin, serta menghasilkan fibrin (produk degradasi fibrin atau FDP). Salah satu fragmen FDP dapat bereaksi dengan trombin sehingga menyebabkan fibrin rapuh. FDP juga dapat mengganggu fungsi trombosit. Selain itu plasmin juga dapat memecah faktor V, VIII, XIII, C3 dan mengaktifkan prekalikrein menjadi kalikrein untuk selanjutnya melepaskan kinin dari kininogen (Sacher, 2004).

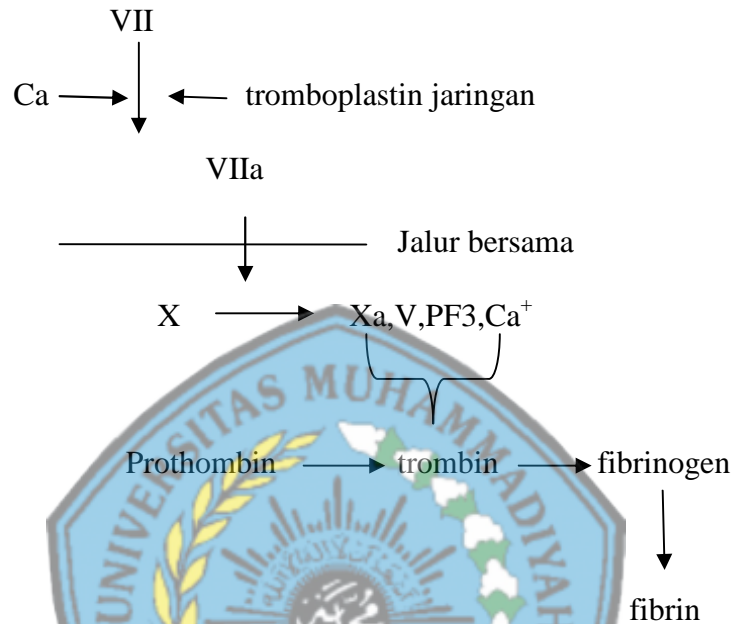
### 2.2.7 Prothombine Time

*Prothombine Time* (PT) merupakan pemeriksaan alur koagulasi ekstrinsik dengan melakukan pengukuran masa protombin plasma.

Pemeriksaan PT pertama kali ditemukan oleh Quick dan telah digunakan selama puluhan tahun sebagai pemantauan pre(sebelum ) operasi untuk menentukan faktor koagulasi tertentu dan untuk memonitor terapi antikoagulan oral. Pemeriksaan ini ditujukan untuk mengetahui ada tidaknya defisiensi aktivitas faktor pembekuan jalur ekstrinsik, yaitu faktor I, II, V, VII, dan X. Waktu pembekuan yang memanjang menunjukkan adanya defisiensi pada salah satu faktor tersebut ataupun pada pasien dengan terapi antikoagulan oral. Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila ke dalam plasma yang diinkubasi pada suhu 37°C, ditambahkan reagen tromboplastin jaringan yang mengandung ion kalsium dalam bentuk kalsium klorida. Apabila ditambahkan ke plasma yang mengandung sitrat reagen – reagen ini akan menggantikan faktor jaringan untuk mengaktifkan faktor X dengan keberadaan faktor VII tanpa melibatkan trombosit atau prokoagulan jalur intrinsik. Untuk mendapatkan hasil PT normal, plasma harus mengandung paling sedikit 100 mg/dL fibrinogen dan faktor VII, X, V dan prothombine 10%. Pemanjangan PT dapat terjadi karena defisiensi faktor koagulasi multiple, terapi antikoagulan oral, penyakit hati, defisiensi vitamin K, dan defisiensi faktor-faktor pada jalur bersama ( Horsti J, 2002 ).

Reaksi yang terjadi pada pemeriksaan *Prothombine Time*.

Jalur ekstrinsik



Gambar 1. Prinsip Pengukuran Prothombine Time

(Dikutip : Key N, Makris M 2007)

Hasil pemeriksaan PT dapat dilaporkan dalam detik, rasio, aktivitas prothombin, dan INR. Rasio yaitu nilai PT pasien dan nilai rata-rata PT plasma normal. Hasil ini dipengaruhi oleh kepekaan tromboplastin yang dipakai dan teknik pemeriksaan. Karena itu pemeriksaan ini harus selalu dilakukan dengan disertai kontrol dengan plasma normal. Nilai normal tergantung dari reagen, cara pemeriksaan, dan alat yang digunakan.

Perbedaan kepekaan reagen tromboplastin yang dipakai dan cara pelaporan hasil pemeriksaan PT menimbulkan kesulitan bila pemantauan dikerjakan di laboratorium yang berbeda-beda. Cara mengatasi masalah tersebut ICTH

(*International Committee on Thrombosis and Haemostasis*) dan ICSH (*International Committee Standardization in Haemology*) menganjurkan agar thromboplastin jaringan yang akan digunakan harus dikalibrasi terlebih dahulu terhadap thromboplastin rujukan dari WHO (*World Health Organisation*) untuk mendapatkan nilai ISI (*International Sensitivity Index*). Nilai ISI diberikan untuk reagen thromboplastin komersial untuk menentukan slope komparasi atau kepekaan relatifnya, serta perbandingannya dengan thromboplastin rujukan. Semakin rendah nilai ISI, maka semakin sensitif reagen tersebut. Adanya nilai ISI, maka hasil pemeriksaan PT dapat dilaporkan secara seragam dengan menggunakan INR (*International Normalized Ratio*) yang didapatkan dari nilai ratio dipangkatkan dengan nilai ISI dari reagen thromboplastin yang digunakan (Aulia D, 2007).

#### 2.2.8 Metode Pemeriksaan Koagulasi

Beberapa metode pemeriksaan koagulasi diantaranya adalah sebagai berikut :

1. Metode Manual

Metode ini menggunakan batang yang terbuat dari plastik atau pengait logam yang digerakkan dengan interval waktu dalam tabung yang berisi sampel. Metode Quick pada pemeriksaan masa protombine dengan dasar percobaan yaitu pada plasma diberi sejumlah tromboplastin dan ion kalsium yang optimal dan lamanya waktu untuk menyusun fibrin diukur (Gandasoebrota, 2007).

## 2. Metode Optik

Metode penggumpalan atau kekeruhan (Clotting/ Turbidity) pada alat akan memberikan hasil dengan mengkalkulasikan waktu saat terjadinya reaksi penggumpalan dan kekeruhan. Sebagai contoh pada proses pembentukan fibrin, reaksi terakhir dari jalur koagulasi adalah saat trombin mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Pembentukan fibrin menimbulkan kekeruhan sampel yang akan dideteksi oleh fotometer (Operator Manual Coatron M1,M2, M4).

## 3. Metode Turbodensitometri

Metode ini merupakan gabungan antara metode optikal dan mekanik sehingga biasa disebut juga metode opto-mechanical. Prinsip pengukuran ini meningkatkan sensitivitas dan dapat digunakan untuk sampel yang bersifat lipemik, ikterik, dan juga untuk reagen dengan kaolin (Opertor Manual CoaData 501)

### 2.2.9 Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan PT

#### 1. Pengambilan spesimen

Teknik pengambilan spesimen harus dilakukan dengan benar dan sesuai dengan standart. Sumber kesalahan yang terjadi pada saat pengambilan darah yaitu :

- a. Tekanan pada torniquet yang terlalu lama menyebabkan beberapa analit keluar dari jaringan dan masuk ke dalam darah sehingga menyebabkan hasil PT dan APTT memendek. Oleh karena itu pemasangan torniquet sebaiknya

tidak boleh lebih dari 1 menit dan digunakan lengan lainnya jika pemakaian torniquet harus berulang.

- b. Pengambilan darah terlalu lama (tidak sekali tusuk kena) dapat menyebabkan trombosit dan fibrinogen menurun, PT dan APTT memanjang dan bisa menyebabkan hemolisis.
- c. Pengambilan darah pada jalur infus dapat menyebabkan pemanjangan hasil PT dan APTT. Sebaiknya pengambilan darah dilakukan ditempat lain yang tidak terpasang infus atau diambil beberapa waktu setelah terapi infus agar spesimen tidak terdilusi oleh cairan infus.
- d. Perbandingan darah / sitrat yang tidak tepat (konsentrasi sitrat meningkat, hasil memanjang palsu).

## 2. Adanya bekuan

Terbentuknya bekuan darah dapat terjadi karena proses homogenisasi darah dengan antikoagulan yang tidak sempurna, dapat memperpendek hasil PT.

## 3. Transport spesimen

Pengiriman sampel dengan cara yang tepat menjamin kualitas sampel. Spesimen harus secepatnya dikirim ke laboratorium rujukan. Penundaan terlalu lama menyebabkan perubahan fisik dan kimiawi yang mempengaruhi hasil. Untuk pemeriksaan PT dengan sampel plasma sitrat yang disimpan pada suhu kamar harus diperiksa maksimal dalam 2 jam. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan suhu inkubasi 37 °C dan waktu inkubasi normal samapi 5 menit (Bakta, 2006).

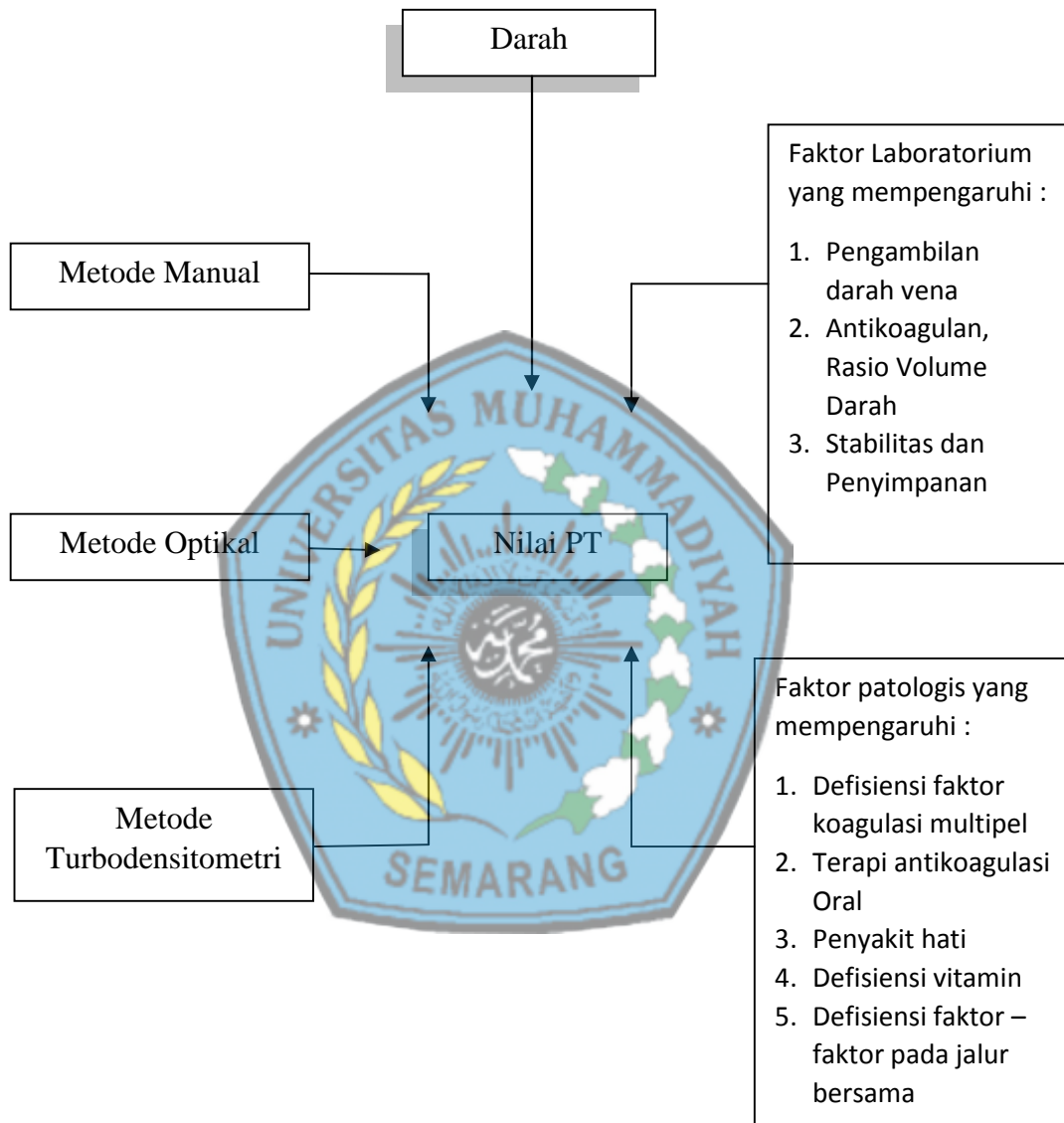
### 2.3 Antikoagulan Natrium Sitrat 3,2%

Antikoagulan Natrium Sitrat 3,2% digunakan untuk pemeriksaan koagulasi antara lain pemeriksaan *Protombin Time*. Natrium Sitrat mencegah pembekuan dengan cara mengikat ion kalsium dengan menghambat pematangan thrombin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan. Perbandingan darah sitrat terdiri dari 1 bagian Na sitrat 3,2% (0,109 M) dengan 9 bagian darah dicampur perlahan-lahan kemudian dicentrifuge 1500 – 2500 rpm selama 10 – 15 menit untuk mendapatkan *Platelet Poor Plasma* (PPP). Penampungan darah sitrat adalah tabung plastik atau tabung kaca yang telah dilapisi dengan silikon, bertutup rapat. Larutan Natrium Sitrat ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ) mempunyai pH lebih dari 8,0 (Diana,2012).

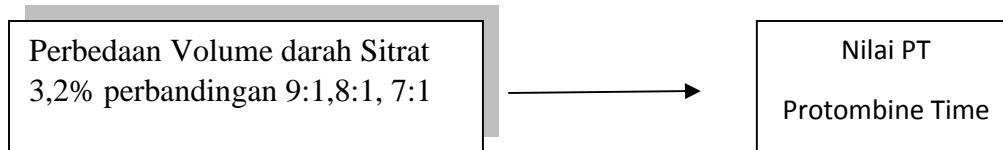
Larutan ini bila dicampur dengan darah akan menyebabkan pelepasan  $\text{CO}_2$  dan meningkatkan pH darah. Keadaan ini memudahkan terjadi denaturasi faktor V dan VIII disertai pelepasan lapisan silikon dari dinding tabung kaca. Hal tersebut dapat dihindari dengan mencampur antikoagulan Sitrat 3: 2 sehingga pH darah menjadi 5,8. Campuran darah dengan Na sitrat dan asam sitrat yang terbaik adalah pH 7,4, untuk mencapai pH tersebut didalam larutan sitrat ditambahkan larutan buffer yang mengandung N2-hydroxyethyl piperazine N-2ethane sulphonic acid. (Wirawan, 2011).



## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



## 2.6 Hipotesis

Terdapat perbedaan volume darah Sitrat 3,2% terhadap nilai PT (*Prothombine Time*).



