

BAB II

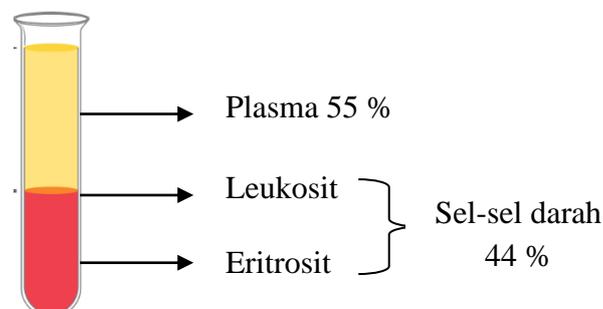
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Darah

Darah merupakan komponen esensial makhluk hidup. Dalam keadaan fisiologik, darah selalu berada dalam pembuluh darah sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai pembawa oksigen, mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi dan mekanisme hemostasis. Darah terdiri atas dua komponen utama, yaitu plasma darah dan butir-butir darah. Plasma darah yaitu bagian cair darah yang sebagian besar terdiri atas air, elektrolit, dan protein darah. Butir-butir darah yang terdiri atas eritrosit, leukosit, dan trombosit (Bakta, 2006).

Darah memiliki viskositas 3-5 kali lebih besar dibanding kekentalan air, pH darah 7,35-7,45 dapat berwarna cerah (darah arteri) atau gelap (darah vena) sesuai dengan saturasi oksigen dan kadar hemoglobin (Kowalak, 2011). Sel darah memiliki rentang waktu yang terbatas, sehingga secara terus menerus akan dilakukan proses pembentukan sel darah yang disebut proses hemopoiesis (Eroschenko PV, 2012).

2.1.1. Komponen Darah



Gambar 1. Komponen-komponen darah (Dikutip: Prawirohartono, 2000).

Darah terdiri atas dua komponen, yaitu komponen seluler atau cairan dan komponen sel-sel darah

a. Komponen Seluler

Komponen seluler disebut plasma/serum. Plasma mengandung 90% air, dan 10% sisanya adalah bahan-bahan terlarut, misalnya ion-ion, glukosa, asam amino, hormon, dan berbagai macam protein. Serum pada dasarnya sama dengan plasma, tetapi tidak mengandung fibrinogen yang merupakan faktor koagulasi.

b. Komponen Sel Darah

Komponen sel darah, terdiri atas : Eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (Kiswari R, 2014).

2.1.2. Plasma Darah

Plasma darah adalah komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel-sel darah, dimana sel darah ditutup. 55% dari jumlah/volume darah merupakan plasma darah. Volume plasma darah terdiri dari 90% berupa air dan 10% berupa larutan protein, glukosa, faktor koagulasi, ion mineral, hormon dan karbon dioksida. Plasma darah juga merupakan medium pada proses ekskresi.

Plasma darah berfungsi mendukung protein yang diperlukan untuk pembentukan jaringan, mendistribusikan cairan nutrisi sehingga semua sel tubuh menerima kebutuhan esensial, dan merupakan transportasi bahan buangan (sisa metabolisme) ke berbagai organ ekskresi untuk dibuang. Cairan darah juga berfungsi mengatur keseimbangan asam-basa darah untuk menghindari kerusakan jaringan. Hal ini dikarenakan adanya senyawa penyangga (*buffer*) berupa

hemoglobin, oksihemoglobin, bikarbonat, fosfat, dan protein plasma. Protein dalam plasma darah terdiri atas :

- a. *Antihemofilik*, berguna mencegah anemia
- b. *Tromboplatin, protrombin, dan fibrinogen* yang berguna dalam proses pembekuan darah (faktor pembekuan darah)
- c. *Albumin*, berguna dalam pemeliharaan tekanan osmosis darah
- d. *Gammaglobulin*, berguna dalam senyawa antibodi (D'Hiru, 2013).

Plasma darah dapat dipisahkan di dalam sebuah tabung berisi darah segar yang telah ditambahkan antikoagulan kemudian diputar sampai sel darah merah jatuh ke dasar tabung, sel darah putih akan berada di atasnya dan membentuk lapisan *buffy coat* dan plasma darah berada di atas lapisan tersebut. Plasma darah adalah cairan darah yang masih mengandung fibrinogen.

2.2. Hemostasis

Hemostasis berasal dari kata haima (darah) dan stasis (berhenti), hemostasis adalah usaha tubuh agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah dan darah tetap cair serta mengalir dengan lancar (Sudoyo A.W, 2009). Faal hemostasis adalah suatu fungsi tubuh yang bertujuan untuk mempertahankan keenceran darah sehingga darah tetap mengalir dalam pembuluh darah dan menutup kerusakan dinding pembuluh darah sehingga mengurangi kehilangan darah pada saat terjadinya kerusakan pembuluh darah (Suhartono, 2009).

Kegagalan hemostasis menimbulkan perdarahan, kegagalan mempertahankan darah dalam keadaan cair menyebabkan trombosis. Baik perdarahan maupun trombosis sangat sering terjadi dan merupakan masalah klinis yang berbahaya. Hemostasis melibatkan kerja sama antara beberapa sistem fisiologik yang berkaitan (McPherson AR & Sacher AR, 2004). Terdapat empat komponen utama yang terlibat dalam hemostasis, yaitu sistem vaskuler, trombosit, pembekuan darah, dan fibrinolisis.

2.2.1. Sistem Vaskular

Pembuluh darah yang normal dilapisi oleh sel endotel. Sel endotel yang utuh bersifat antikoagulan dengan menghasilkan inhibitor trombosit (*nitrogen oksida, prostasiklin, ADP-ase*), inhibitor bekuan darah/lisis (*trombomodulin, heparan, tissue plasminogen activator, urokinase plasminogen aktivator*, inhibitor jalur faktor jaringan) (Sudoyo A.W, 2009). Jika lapisan endotel rusak, maka jaringan ikat dibawah endotel seperti serat kolagen, serat elastin dan membran basalis terbuka, sehingga dimulainya aktivasi trombosit (Ramadhani I, 2010).

Endotel pembuluh darah yang tidak utuh akan bersifat prokoagulan dengan menyebabkan vasokonstriksi lokal, menghasilkan faktor koagulasi (*tromboplastin, faktor von Willebrand*, aktivator dan inhibitor protein C, inhibitor aktivator plasminogen tipe 1), terbukanya jaringan ikat subendotel (serat kolagen, serat elastin dan membran basalis) yang menyebabkan aktivasi dan adhesi trombosit serta mengaktifkan faktor XI dan XII (Jansson P, 2007).

2.2.2. Trombosit

Trombosit mempunyai peran penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit. Trombosit akan teraktivasi jika terpapar dengan berbagai protein prokoagulan yang dihasilkan oleh sel endotel yang rusak. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit, dan reaksi pelepasan (D'Hiru, 2013).

Adhesi trombosit melibatkan suatu interaksi antara glikoprotein membran trombosit dan jaringan yang rusak. Adhesi trombosit sangat tergantung pada faktor protein plasma yang disebut faktor von Willebrand yang disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. Adhesi trombosit berhubungan dengan peningkatan daya lekat trombosit sehingga trombosit berlekatan satu sama lain serta dengan jaringan subendotel yang cedera. Dengan demikian, terbentuk sumbat hemostatik primer atau inisial (Setiabudy, 2007).

Agregasi trombosit adalah kemampuan trombosit melekat satu sama lain untuk membentuk sumbat. Agregasi trombosit mula-mula dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada jaringan subendotel. Disamping ADP, untuk agregasi trombosit diperlukan ion kalsium dan fibrinogen (Setiabudy, 2007).

Reaksi pelepasan terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat disertai dengan pembentukan pseudopodi selama reaksi agregasi trombosit. Akibat perubahan bentuk maka granula trombosit akan berkumpul di tengah dan melepaskan isinya proses yang terjadi memerlukan adanya energi. Zat

yang akan dilepaskan tergantung pada zat yang merangsang, seperti trombin dan kolagen yang merangsang isi granula padat, alfa, dan lisosom (Setiabudy, 2012).

2.2.3. Faktor Koagulasi

Proses pembekuan darah terdiri dari serangkaian reaksi enzimatis yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya untuk menjadi enzim. Jadi mula-mula faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrat dan kemudian sebagai enzim (Suhartono, 2009).

Nomenklatur faktor pembekuan darah (Kiswari R, 2014) :

- a. Faktor I (Fibrinogen) : Fibrinogen adalah protein globulin berukuran besar yang stabil (berat molekul 341.000). Fibrinogen adalah prekursor fibrin yang menghasilkan bekuan. Ketika fibrinogen bereaksi dengan trombin, dua peptida memisahkan diri dari molekul fibrinogen, menghasilkan fibrin monomer.
- b. Faktor II (Protrombin) : Protrombin adalah protein yang stabil dipengaruhi oleh kalsium terionisasi, protrombin diubah menjadi trombin oleh aksi enzimatis tromboplastin dan kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik protrombin memiliki waktu paruh hampir 3 hari dan digunakan selama pembekuan.
- c. Faktor 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 yang mampu mengonversi protrombin menjadi trombin.

- d. Faktor IV (Kalsium) : Diperlukan untuk pengaktifan protrombin dan fibrin
- e. Faktor V (Proaccelerin/Plasma akselator globulin) : Suatu faktor plasma yang mempercepat perubahan protrombin menjadi thrombin. Faktor V digunakan dalam proses pembekuan dan sangat penting untuk tahap selanjutnya, yaitu pembentukan tromboplastin.
- f. Faktor VI : Istilah ini tidak digunakan.
- g. Faktor VII (Proconvertin/Akselator konversi protrombin serum): Faktor VII berfungsi aktivasi tromboplastin jaringan dan percepatan pembentukan trombin dan protrombin. Faktor ini dihambat oleh antagonis vitamin K.
- h. Faktor VIII (Faktor Antihemolitik): Faktor ini adalah reaksi pada fase akut digunakan selama proses pembekuan dan tidak ditemukan dalam serum. Faktor VIII sangat labil, dan berkurang sebanyak 50% dalam waktu 12 jam.
- i. Faktor IX (*Plasma Thromboplastin Component*) : Faktor protein yang stabil, yang digunakan selama pembekuan, merupakan komponen penting dari sistem pembangkit tromboplastin jalur instrinsik yang dapat mempengaruhi laju pembentukan tromboplastin.
- j. Faktor X (Faktor Stuart) : merupakan alfa-globulin, faktor yang relatif stabil bersama dengan Faktor V, Faktor X bereaksi dengan ion kalsium membentuk jalur akhir yang umum dimana produk-produk dari kedua jalur ekstrinsik dan instrinsik yang menghasilkan tromboplastin bergabung untuk

membentuk tromboplastin akhir yang mengubah protrombin menjadi trombin. Aktivitas Faktor X tampaknya berkaitan dengan Faktor VII.

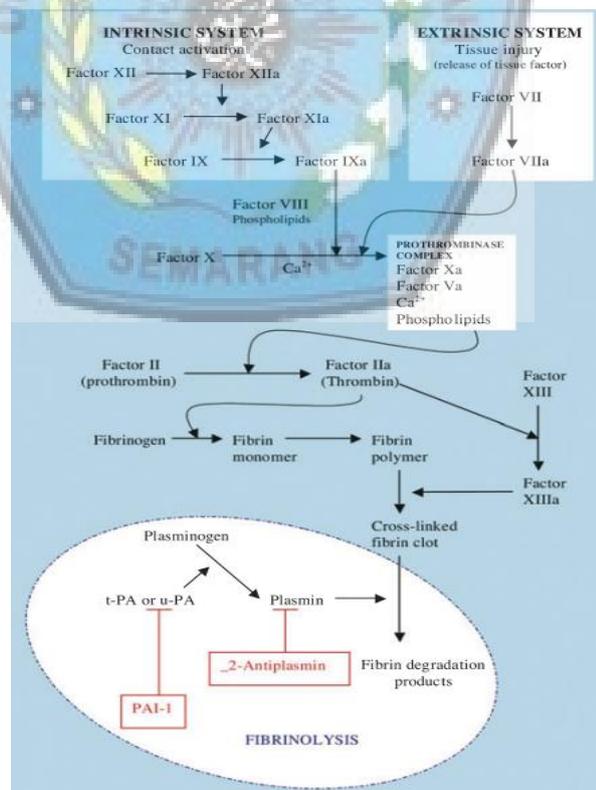
- k. Faktor XI (Tromboplastin Plasma) : Ditemukan dalam serum karena hanya sebagian yang digunakan selama proses pembekuan. Faktor ini sangat penting untuk mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur intrinsik.
- l. Faktor XII (Faktor Hageman): Faktor yang stabil adsorpsi Faktor XII dan kininogen. Permukaan pembuluh darah yang cedera akan memulai koagulasi dalam jalur intrinsik.
- m. Faktor XIII (Fibrin-Stabilizing faktor/ Faktor yang menstabilkan fibrin) : Faktor plasma menimbulkan bekuan fibrin yang lebih kuat dan tidak larut dalam urea.

2.2.4. Faktor Fibrinolisis

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin, sehingga aliran darah akan terbuka kembali. Sistem fibrinolisis mulai bekerja sesaat setelah terbentuknya bekuan fibrin (Sudoyo A.W, 2009). Deposisi fibrin akan merangsang aktivasi plasminogen menjadi plasmin oleh aktivator plasminogen seperti *tissue plasminogen activator* (t-PA), *urokinase plasminogen activator* (uPA), Faktor .XIIa dan kallikrein (Bakta I. M, 2006). Plasmin yang terbentuk akan memecah fibrinogen dan fibrin menjadi *fibrinogen degradation product* (FDP). Dengan proses ini fibrin yang tidak diperlukan dilarutkan sehingga hambatan terhadap aliran darah dapat dicegah (Ramadhani I, 2010).

2.3. Mekanisme Koagulasi Fibrinolisis

Pembekuan darah memiliki reaksi mendasar yaitu perubahan protein plasma yang larut, dimana terjadi pembentukan fibrin yang tidak larut dari fibrinogen (Ganong, 2008). Inisiasi proses koagulasi dapat terjadi melalui salah satu dari dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Terlepas dari jalur mana yang merupakan proses awal, dua jalur tersebut akan menyatu menjadi jalur bersama yang merupakan jalur akhir. Hasil dari proses ini adalah perubahan faktor koagulasi terlarut yang beredar membentuk bekuan fibrin menyerupai agar-agar dengan sel darah yang terperangkap, sehingga terbentuk bekuan darah setelah perbaikan jaringan yang rusak, maka sebagian gumpalan itu akan dimusnahkan oleh sistem fagositik mononuklear (Kiswari R, 2014).



Gambar 2. Sistem koagulasi dan fibrinolisis (Grant P J, 2007).

2.3.1. Jalur Instrinsik

Jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan faktor VIII, faktor IX, faktor X, faktor XI, faktor XII dan memerlukan prekalikrein dan HMWK, begitu juga ion kalsium dan fosfolipid yang disekresi dari trombosit. Mula- mula jalur intrinsik terjadi apabila prekalikrein, HMWK, faktor XI dan faktor XII terpapar ke permukaan pembuluh darah adalah stimulus primer untuk fase kontak (Setiabudy R.D, 2012).

Jalur intrinsik meliputi fase kontak dan pembentukan kompleks activator faktor X. Adanya kontak antara faktor XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen akan menyebabkan aktivasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Dengan adanya kofaktor *high molecular weight kinogen* (HMWK), faktor XIIa akan mengubah prekalikrein menjadi kalikrein yang akan meningkatkan aktivasi faktor XII selanjutnya dengan adanya kofaktor HMWK. 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 nonenzimatik antara faktor faktor IXa, *platelet factor 3* (PF 3), 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 (Setiabudy R.D, 2012).

2.3.2. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik dipicu oleh tromboplastin dan melibatkan faktor VII dan ion kalsium. Kedua jalur akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan

faktor X, V, platelet, faktor III, protrombin, dan fibrinogen (D'Hiru, 2014). Jalur ekstrinsik merupakan jalur yang diprakarsai oleh masuknya tromboplastin jaringan ke dalam sirkulasi darah. Tromboplastin jaringan berasal dari fosfolipoprotein dan membran organel dari sel-sel jaringan yang terganggu, fosfolipid trombosit tidak diperlukan untuk aktivasi pada jalur ekstrinsik karena faktor jaringan mempunyai pasokan fosfolipid sendiri (Kiswari R, 2014).

Mekanisme pembekuan pada jalur ekstrinsik dipicu oleh pelepasan faktor 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 diaktifkan oleh Trombosit, Ca^{2+} , dan faktor V akan mengkatalisis perubahan protrombin menjadi trombin. Jalur ekstrinsik dihambat oleh inhibitor jalur faktor jaringan (*tissue factor pathway inhibitor*) yang membentuk suatu karakter TPL, faktor VIIa, dan faktor IXa (Pratiwi D T, 2016).

2.3.3. Jalur Bersama

Jalur bersama meliputi pembentukan prothrombin converting complex (protrombinase), aktivasi protrombin dan pembentukan fibrin. Reaksi pertama pada jalur bersama adalah perubahan faktor X menjadi faktor Xa oleh adanya kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik dan atau jalur faktor VIIa dari jalur ekstrinsik. Faktor Xa bersama faktor V, PF 3 dan ion kalsium membentuk prothrombin converting complex yang akan mengubah protrombin menjadi trombin. Reaksi selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin untuk selanjutnya mengalami proses fibrinolisis (Setiabudy R.D, 2012).

2.4. Tes Koagulasi

Pemeriksaan laboratorium yang menguji kelainan dalam plasma disebut sebagai pemeriksaan koagulasi. Pemeriksaan koagulasi menilai aktifitas faktor pembekuan seperti uji masa protrombin, uji *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *thrombin time* dan kadar fibrinogen. Pemeriksaan penting dilakukan pada pasien untuk mengetahui penyebab perdarahan atau untuk mengetahui kelainan pada pasien yang cenderung mengalami perdarahan sebagai tes skrining pra operasi. Berbagai prosedur laboratorium berarti dalam menilai faktor koagulasi. Prosedur yang lebih khusus termasuk uji produk degradasi fibrin, studi pencampuran, tes faktor-faktor tertentu dan berbagai tes untuk inhibitor dan antikoagulan yang beredar.

Banyak tes yang telah dikembangkan untuk menentukan diagnosis kelainan pembekuan, baik kelainan kongenital maupun yang didapat. Beberapa diantara tes tersebut memerlukan teknik-teknik khusus atau reagent-reagent yang hanya terdapat di laboratorium-laboratorium lengkap. Tes-tes lainnya lebih mudah dilakukan dan diterapkan untuk kasus-kasus akut, tetapi kurang spesifik. Beberapa tes yang layak digunakan antara lain: Masa pembekuan menurut Lee-White, masa protrombin, aPTT, masa pembekuan trombin, titer fibrinogen, produk degradasi fibrinogen (FDP) (Kiswari R, 2014).

2.5. aPTT (*activated Partial Tromboplastin Time*)

aPTT (*activated Partial Tromboplastin Time*) merupakan pemeriksaan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu faktor pembekuan XII, prekalkrein, kininogen, XI, IX, VIII, X, V, protrombin

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 (heparin, lupus anti koagulan, fibrin-k fibrinogen degradation product) atau karena adanya faktor inhibitor spesifik (Pediatri S, 2004).

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

Prinsip pemeriksaan adalah mengukur lama terbentuknya bekuan bila kedalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37° C. Reagen tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti PF-3 (Setiabudy R. D, 2012).

Nilai rujukan aPTT adalah antara 20-40 detik. Hasil memanjang bila didapatkan defisiensi faktor jalur instrinsik yaitu faktor V, fibrinogen dan jalur bersama faktor VIII dan fibrinogen atau didapatkan inhibitor yaitu *fibrin degradation product (FDP)*. Jika terjadi peningkatan fibrinogen dan faktor VIII

maka aPTT memendek. Pemeriksaan aPTT dapat digunakan untuk memantau pemberian heparin (Astiawanti P, 2008).

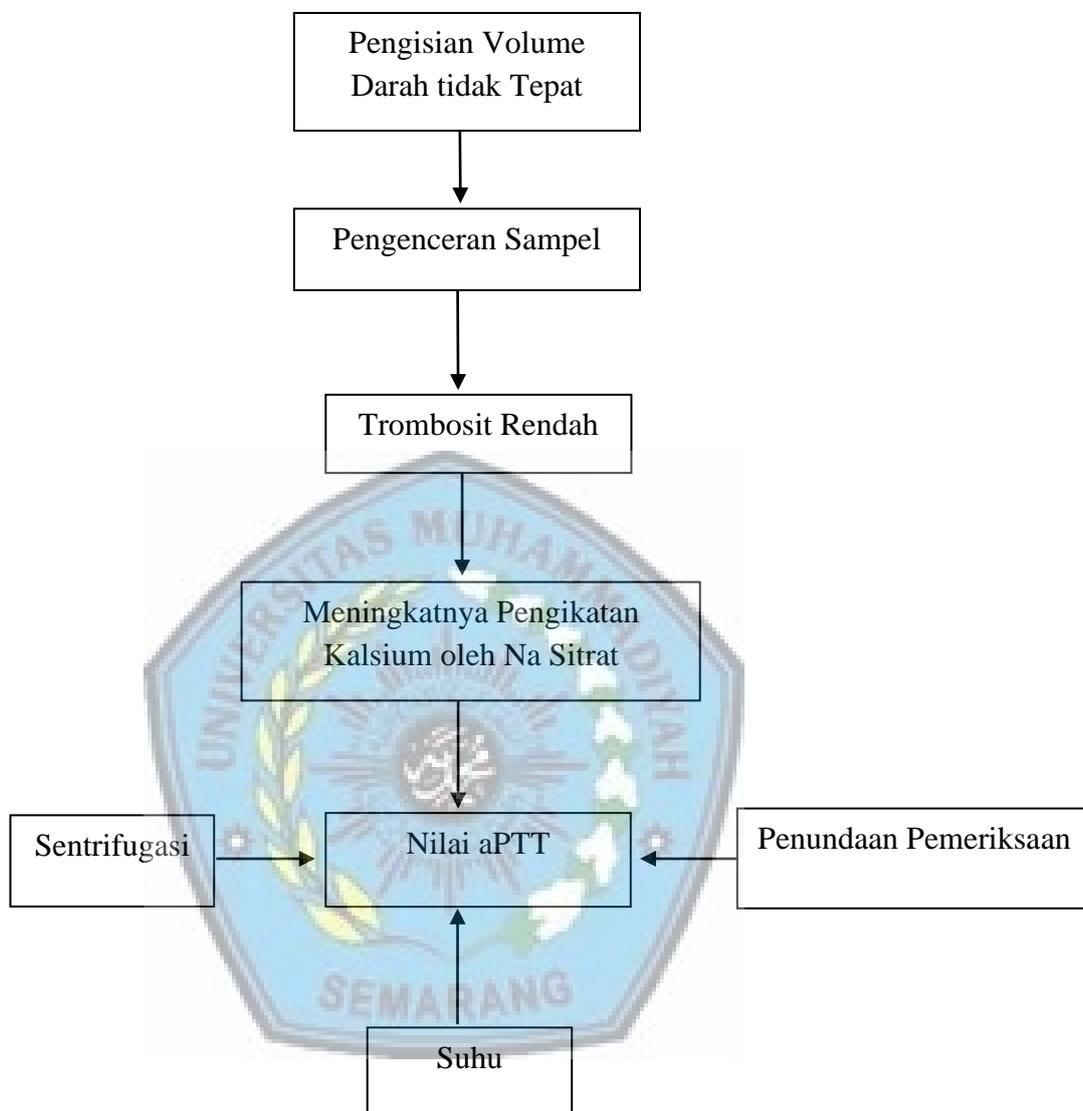
2.6. Faktor-Faktor Pra-Analitik yang Mempengaruhi Nilai aPTT

Faktor-faktor pra-analitik yang seringkali mempengaruhi nilai aPTT yaitu pengambilan sampel, antikoagulan yang tidak sesuai, kontaminasi kaolin dengan sisa thromboplastin, penundaan analisis sampel, cara pipetasi yang tidak akurat, malfungsi alat, suhu *waterbath* tidak tepat, kalsium klorida tidak tepat konsentrasinya atau tidak segar, waktu dan kecepatan sentrifugasi yang tidak tepat (Adiyanti SS, 2014).

Pemeriksaan koagulasi melibatkan reaksi kompleks enzimatis yang berpengaruh tinggi oleh faktor pra-analitik. Salah satu faktor pra-analitik yang mempengaruhi pemeriksaan koagulasi adalah kurangnya pengisian volume darah pada tabung, terutama pada pemeriksaan *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) yang secara signifikan mempengaruhi hasil (Wirawan, 2002).

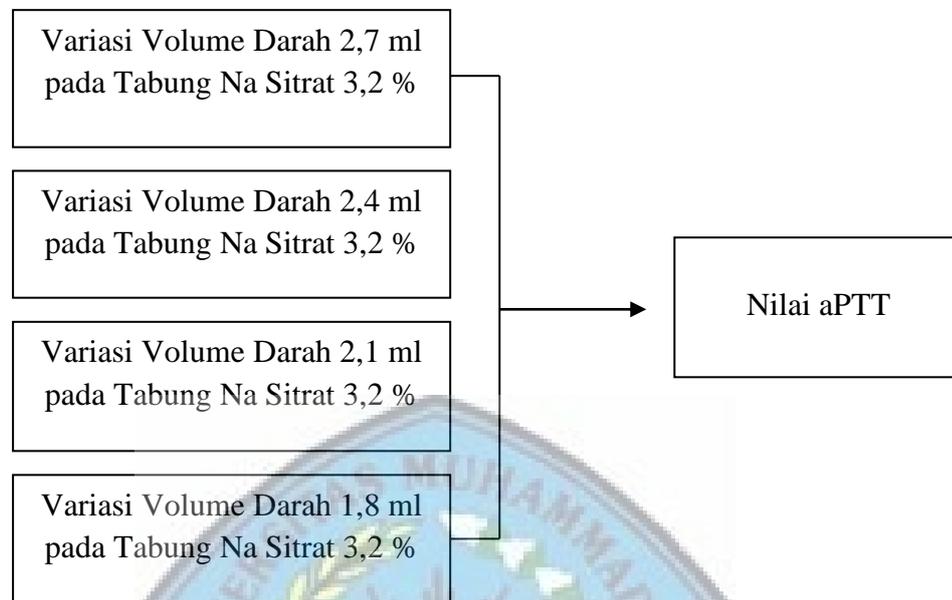
Pemeriksaan aPTT telah banyak yang menggunakan tabung vakum untuk memudahkan saat pengambilan darah. Tabung vakum untuk pemeriksaan koagulasi didesain untuk mengaspirasi volume darah yang dibutuhkan untuk mencapai perbandingan 9:1. Namun permasalahan yang sering terjadi saat pengambilan darah, tabung vakum berhenti mengisap sebelum volume darah yang dikehendaki tercapai, sehingga perbandingan volume darah dengan antikoagulan menjadi tidak sesuai akan terjadi pengenceran sampel sehingga jumlah trombosit rendah, dan jumlah sitrat yang berlebihan akan mengikat lebih banyak ion kalsium, sehingga mengakibatkan nilai aPTT memanjang (Adcock DM, 2007).

2.7. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Terdapat perbandingan variasi volume darah pada tabung Natrium Sitrat 3,2 % terhadap Nilai aPTT.