

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gambaran Umum Darah

1. Pengertian Darah

Darah merupakan suatu cairan yang berada di dalam tubuh yang berfungsi mengalirkan oksigen ke seluruh jaringan tubuh, mengirim nutrisi yang dibutuhkan sel-sel, menjadi benteng pertahanan terhadap virus dan infeksi serta sebagai alat transportasi.

Darah adalah cairan berwarna merah pekat. Warnanya merah cerah didalam arteri (sudah dioksigenasi) dan berwarna merah ungu gelap didalam vena (deoksigenasi), setelah melepas sebagian oksigen ke jaringan (menyebabkan perubahan warna) dan menerima produk sisa dari jaringan. Darah bersifat sedikit alkali dan pHnya hanya sedikit bervariasi sepanjang kehidupan karena sel-sel badan hanya hidup bila pH dalam batas normal. Jumlah darah sekitar 5% berat badan, sehingga volume rata-ratanya adalah 3-4 liter (Watson, 2002).

Darah terdiri dari dua komponen besar, yaitu :

1. Plasma darah, adalah bagian cairan darah yang sebagian besar terdiri atas air, elektrolit dan protein darah.
2. Komponen darah, terdiri atas 3 jenis sel darah utama yaitu
 - a. Sel darah merah (eritrosit)

Sel darah merah adalah sel yang tidak memiliki inti, mitokondria atau ribosom. Sel darah merah mengandung protein hemoglobin yang

mengangkut sebagian besar oksigen yang diambil dari paru ke seluruh ke sel-sel diseluruh tubuh. Sel darah merah dikeluarkan dari sumsum tulang dan hidup sekitar 120 hari.

b. Sel darah putih (leukosit)

Sel darah putih dibentuk disumsum tulang dari sel-sel bakal. Peranan dari sel darah putih adalah untuk mengenali dan melawan mikro organisme pada reaksi imun, dan untuk membantu proses peradangan dan penyembuhan.

c. Sel pembeku darah (trombosit)

Trombosit berperan penting dalam proses pembentukan bekuan darah.

2. Fungsi Darah

Menurut M. Sofro (2012), Fungsi dari darah antara lain :

a. Fungsi Respirasi

Sebagai makhluk aerob memerlukan molekul oksigen yang harus dibawa dari luar kedalam tubuh. Oksigen diangkut mulai dari alveoli paru-paru keseluruh jaringan tubuh yang dibantu oleh darah.

b. Fungsi Nutrisi

Nutrisi merupakan faktor penting dalam kehidupan manusia dan makhluk hidup lainnya. Dalam sistem pencernaan, komponen nutrisi dibawa dan dibagikan keseluruh jaringan sel dan organ tubuh melalui darah.

c. Fungsi Ekskresi

Sel-sel tubuh mampu bertahan hidup karena adanya proses metabolisme yang melibatkan berbagai bahan nutrisi dari luar tubuh dan berbagai enzim yang dibuat dan ada didalam sel. Sebagai hasil metabolisme terbentuklah senyawa sampah yang jika terakumulasi dalam sel atau tubuh akan mengganggu kesehatan sel atau individu. Oleh karena itu, sampah metabolik harus dikeluarkan dari sel kemudian diangkut oleh darah ke organ-organ ekskresi.

d. Fungsi Penyeimbang Asam-Basa Dalam Tubuh

Darah mengandung dan sekaligus mengangkut elektrolit yang diperlukan dalam metabolisme sel setelah berinteraksi dengan paru-paru dan ginjal lewat vaskularisasi kedua organ tersebut. Darah juga menjangkau organ-organ ekskresi selanjutnya akan membuang elektrolit yang mengganggu keseimbangan asam basa atau mempertahankan elektrolit yang diperlukan untuk mempertahankan pH fisiologis.

e. Fungsi Penyeimbang air dalam tubuh

Darah merupakan cairan ekskresi sel yang berada di intravascular yang sangat penting karena darah mampu mengangkut semua bahan yang digunakan untuk mempertahankan kehidupan sel-sel diseluruh bagian tubuh.

f. Fungsi Pengaturan suhu tubuh

Pada keadaan demam dan penurunan suhu tubuh, pembuluh darah akan mengalami penyempitan atau pelonggaran pembuluh darah. Darah akan mengalir dibawah kulit yang akan mengendalikan suhu tubuh.

g. Fungsi pertahanan terhadap infeksi

Darah secara khusus mampu berinteraksi dengan antigen yang masuk kedalam tubuh. Adanya sel darah putih dan antibodi dalam darah mampu menangkal penyakit yang menunjukkan peran darah dalam fungsi pertahanan tubuh terhadap penyakit.

h. Fungsi transport hormon dan pengaturan metabolisme

Dalam darah beberapa jenis hormon diangkut molekul pembawa yang bersifat spesifik yang terdapat dalam fraksi protein plasma darah.

B. Koagulasi

Koagulasi adalah proses kompleks pembentukan bekuan darah (David L dkk, 2009). Koagulasi sendiri merupakan bagian dari system hemostasis. Sistem hemostasis tersebut terdiri dari sistem vaskuler, trombosit dan pembekuan darah (Gastineau, 2002).

Koagulasi dimulai dengan terdapatnya kerusakan pembuluh darah pada lapisan endothel. Trombosit kemudian membentuk gumpalan untuk menutup daerah yang rusak, hal ini disebut hemostasis primer. Hemostasis sekunder terjadi secara simultan dengan adanya protein dalam plasma disebut faktor koagulasi

untuk membentuk benang – benang fibrin yang memperkuat gumpalan dari trombosit.

Proses pembekuan darah di bagi dalam tiga jalur yaitu jalur intrinsik, ekstrinsik dan jalur bersama. Jalur intrinsik (*contact activation pathways*) dan jalur ekstrinsik (*tissue factor*), keduanya mengaktivasi jalur bersama dari faktor X, trombin dan fibrin. Disamping itu juga membutuhkan kofaktor seperti vitamin K, ion kalsium dan phospholipid untuk menjaga fungsi pembekuan darah. Selain itu ada mekanisme penghambatan proses koagulasi oleh inhibitor yaitu protein C (sebagai kofaktor inhibitor), anti trombin dan TFPI (*tissue faktor pathway inhibitor*). Bila terdapat abnormalitas dari inhibitor mengakibatkan peningkatan trombosis. Dan proses yang tak kalah penting adalah fibrinolisis. Fibrinolisis adalah proses degradasi dan penyerapan dari bekuan darah (produk dari koagulasi). Enzim utama yang berperan adalah plasmin yang mengatur bermacam – macam aktivator dan inhibitor (David L, 2009).

Jalur intinsik meliputi fase fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator F.X. Kontak antara F.XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen akan menyebabkan aktivasi F.XII menjadi F.XIIa. F.XIIa dengan kofaktor HMWK akan mengubah prekalikrein menjadi kalikrein yang akan meningkatkan aktivasi F.XII. kalikrein akan mengubah F.VII menjadi F.VIIa pada jalur ekstrinsik dan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik, serta mengubah kininogen menjadi kinin yang berperan dalam reaksi inflamasi. Aktivasi F.XII disamping mencetuskan pembekuan darah baik jalur intrinsik maupun jalur jalur ekstrinsik, juga mencetuskan sistem fibrinolitik dan kinin.

Reaksi selanjutnya pada jalur intrinsik adalah aktivasi F.XI menjadi F.XIa oleh FXIIa dengan HMWK sebagai kofaktor. F.XIa dengan adanya ion kalsium akan mengubah F.IX menjadi IXa. Reaksi terakhir pada jalur intrinsik adalah interaksi non-enzimatik antara F.Ixa, PF.3, F.VIII dan ion kalsium akan mengubah F.IX menjadi IXa. Reaksi terakhir pada jalur intrinsik adalah interaksi non enzimatik antara F.IXa, PF.3, VIII dan ion kalsium membentuk kompleks yang mengaktifkan F.X. PF.3, F.VIII dan ion kalsium akan mempercepat pengaktifan F.X (Setyabudi R, 2007).

Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal dimana F.VII akan diaktifkan menjadi F.VIIa dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. F.VIIa yang terbentuk akan mengaktifkan F.X menjadi F.Xa (Setyabudi R,2007).

Jalur bersama meliputi pembentukan *protrombin converting complex*, aktivasi protrombin dan pembentukan fibrin. F.X menjadi F.Xa oleh adanya kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik dan atau F.VIIa dari jalur ekstrinsik F.Xa bersama F.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 F.XIII menjadi F.XIIIa, meningkatkan aktivitas F.V dan F.VIII, merangsang reaksi pelepasan dan agregasi trombosit. Trombin selanjutnya akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrin monomer akan berubah menjadi *soluble* fibrin dengan adanya ion kalsium berubah menjadi *stabilized* fibrin (Setyabudi R, 2007).

Kerja enzim ini membutuhkan pemekatan setempat faktor-faktor pembekuan yang beredar pada tempat luka. Faktor III dan faktor jaringan bereaksi melalui permukaan yang terjadi pada kolagen yang terpapar. Dengan pengecualian fibrinogen, yang merupakan sub unit bekuan fibrin, faktor- faktor pembekuan adalah prekursor enzim maupun kofaktor, yaitu kemampuan menghidrolisa ikatan peptide tergantung pada asam amino serin pada inti aktifnya.

Pembekuan menyatakan serangkaian kompleks reaksi yang mengakibatkan pengawasan pendarahan melalui pembentukan bekuan trombosit dan fibrin ditempat cedera. Pembekuan disusul oleh resolusi atau lisis bekuan dan regenerasi endotel (Sylvia AP. Dkk, 2005).

Faktor – faktor pembekuan darah

Pembagian faktor-faktor pembekuan adalah sebagai berikut :

Faktor I : disebut fibrinogen, adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul 330.000 dalton, tersusun atas 3 pasang rantai polipeptida. Kadar fibrinogen meningkat pada keadaan yang memerlukan hemostasis dan pada keadaan nonspesifik, misalnya inflamasi, kehamilan, dan penyakit autoimun.

Faktor II : disebut dengan protrombin, dibentuk di hati dan memerlukan vitamin K. Faktor ini merupakan prekursor enzim proteolitik trombin dan mungkin aselerator konversi protrombin lain.

Faktor III : merupakan tromboplastin jaringan yang berupa lipoprotein jaringan activator protrombin. Sifat produk jaringan ini dalam

kaitannya dengan aktivitas pembekuan belum banyak diketahui, sehingga sulit dinyatakan sebagai faktor spesifik.

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

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

Faktor VI : istilah ini tidak dipakai.

Faktor VII : merupakan aselerator konversi protrombin serum, dibuat dihati dan memerlukan vitamin K dalam pembentukannya. Faktor ini merupakan faktor serum yang mempercepat perubahan protrombin

Faktor VIII : dikenal sebagai faktor anti hemofili, tidak dibentuk di hati merupakan faktor plasma yang berkaitan dengan faktor III trombosit dan faktor christmas (IX), mengaktifkan protrombin.

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

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 : sebagai antisenden tromboplastin plasma, dibuat 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 di megakariosit. Faktor ini menimbulkan bekuan fibrin yang lebih kuat yang tidak larut dalam urea.

Faktor-faktor pembekuan dengan pengecualian faktor III (tromboplastin) dan faktor IV (ion Ca), merupakan protein plasma. Mereka bersirkulasi dalam darah sebagai molekul non aktif. Prekalikrein dan koninogen berat molekul besar, bersama-sama dengan faktor XI dan faktor XII dinamakan faktor kontak.

Pengaktifan faktor pembekuan diduga terjadi karena enzim memecahkan fragmen. Bentuk prekursor yang tidak aktif karena alasan ini dinamakan "prokoagulan". Tiap faktor yang sudah diaktifkan, kecuali V, VIII, dan XIII serta fibrinogen (faktor I), adalah enzim pemecah protein (protease seri), yang dengan demikian mengaktifkan prokoagulan berikutnya.

Hati adalah tempat sintesis semua faktor pembekuan kecuali faktor VIII atau mungkin XI dan XIII. Vitamin K mempertahankan kadar normal atau sintesis faktor-faktor protrombin (faktor II, VII, IX, dan X).

C. Pengertian APTT

APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*) adalah test saring terhadap jalur intrinsik dan bersama yang digunakan untuk mendeteksi defisiensi terhadap semua faktor dari jalur intrinsik dan bersama (faktor V, VII, IX, XII, prekalikren,

kininogen, protrombin dan fibrinogen). Nilai rujukan normal aPTT adalah 20 – 40 detik. Hal – hal yang dapat mempengaruhi hasil test ini adalah heparin, kepekaan reagen tromboplastin, kadar kalsium dan tehnik pemeriksaan yang salah (Suliarni, 2003)

Interprestasi memanjang pada :

1. Defisiensi satu atau lebih dari faktor – faktor koagulasi intrinsik dan jalur bersama (F.XII, XI,IX,VIII,X,V, Protrombin dan fibrinogen)
2. Penyakit hati
3. Hemofilia

D. Faktor Yang Mempengaruhi Hasil APTT

1. Pengambilan Spesimen

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

- a. Tekanan pada torniquet yang terlalu lama menyebabkan beberapa analit keluar dan jaringan masuk kedalam darah sehingga menyebabkan hasil 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 atau 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 APTT.
 3. Transport spesimen
Pengiriman sampel dengan cara tepat menjamin kualitas sampel spesimen harus secepatnya dikirim ke laboratorium rujukan. Penundaan terlalu lama dapat menyebabkan perubahan fisik dan kimiawi yang akan memperpanjang hasil APTT (Tahono, et al. 2012).
 4. Ketepatan pipetasi
 5. Adanya kontaminasi
 6. Salah transkrip hasil

E. Hemostasis

Hemostasis adalah mekanisme untuk menghentikan dan mencegah perdarahan, Apabila terdapat luka pada pembuluh darah, maka segera akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah sehingga aliran darah ke pembuluh darah yang terluka berkurang. Kemudian trombosit akan berkumpul dan melekat pada bagian pembuluh darah yang terluka untuk membentuk sumbat trombosit faktor pembekuan darah yang diaktifkan akan membentuk benang – benang fibrin yang akan membuat sumbat trombosit menjadi non permeable sehingga pendarahan dapat dihentikan.

Pemeriksaan hemostasis penting untuk dilakukan dengan tujuan membantu para klinisi mendiagnosa dan memantau kelainan hemostasis. Gangguan hemostasis dengan perdarahan abnormal dapat terjadi akibat kelainan vaskular, trombositopenia atau gangguan fungsi trombosit dan gangguan pembekuan darah (Sacher, 2011).

F. Trombosit

Trombosit terdiri dari bungkus permukaan mukopolisakarida yang memiliki kepentingan khusus dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang membentuk kejadian awal pembentukan sumbatan trombosit selama hemostasis, membran plasma dan membran terbuka yang merupakan dasar struktur faktor 3 trombosit. Pada bagian dalam trombosit kalsium, nukleotida (khusus ADP), dan serotonin dikandung oleh granula padat-elektron.

Granula spesifik (alfa) mengandung antagonis heparin (faktor 4 trombosit), faktor pertumbuhan trombosit, tromboglobulin, fibrinogen dan faktor pembekuan

darah lain. Kemudian sistem membran tertutup trombosit menunjukkan retikulum endoplasma sisa. Trombosit berperan penting dalam hemostasis. Fungsi utama trombosit adalah pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan. Adhesi trombosit terjadi apabila pembuluh darah luka, maka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat bawah endotel akan terbuka sehingga trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen adhesi ini tergantung pada faktor VIII von Willebrands (Vwf) yang merupakan jembatan antara trombosit dan jaringan sub endotel.

Disamping melekat pada permukaan asing, trombosit akan melekat pada trombosit lain dan proses ini disebut agregasi trombosit. Terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat disertai dengan pembentukan pseudopodi. Akibat perubahan bentuk ini maka granula trombosit akan terkumpul ditengah dan akhirnya akan melepaskan semua isinya. Proses ini disebut sebagai reaksi pelepasan. Agregasi trombosit menyebabkan terbentuk sumbat trombosit untuk menutup luka pada pembuluh darah (Ganda Soebrata, 2007).

G. Sistem vaskuler

Sistem vaskuler berperan dalam mencegah perdarahan meliputi proses kontraksi pembuluh darah (vasokonstriksi) serta aktivasi trombosit dan pembekuan darah. Pembuluh darah yang mengalami luka akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi yang mula-mula secara reflektoris dan kemudian akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin), dan epinefrin. Vasokonstriksi mungkin dapat menghentikan perdarahan pada pembuluh

darah kecil, sedangkan pada pembuluh darah besar masih diperlakukan sistem lain seperti trombosit dan pembekuan darah (Sacher, 2004).

H. Antikoagulan

Antikoagulan adalah zat atau bahan yang digunakan untuk mencegah penggumpalan atau pembekuan darah. Antikoagulan ini bekerja dengan cara mengikat kalsium atau dengan menghambat pembentukan trombin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan.

Jenis antikoagulan yang dipakai untuk pemeriksaan APTT adalah natrium sitrat. Natrium sitrat adalah antikoagulan yang baik digunakan untuk pemeriksaan koagulasi, di gunakan dengan perbandingan antikoagulan yang sudah ditetapkan yaitu 9 : 1, 9 adalah sampel yang akan digunakan atau sampel darah dan 1 adalah antikoagulan plasma sitrat, dilarutkan darah dengan antikoagulan harus dihomogenkan dengan segera 3-4 kali (Tahono, 2012).

1. Plasma sitrat

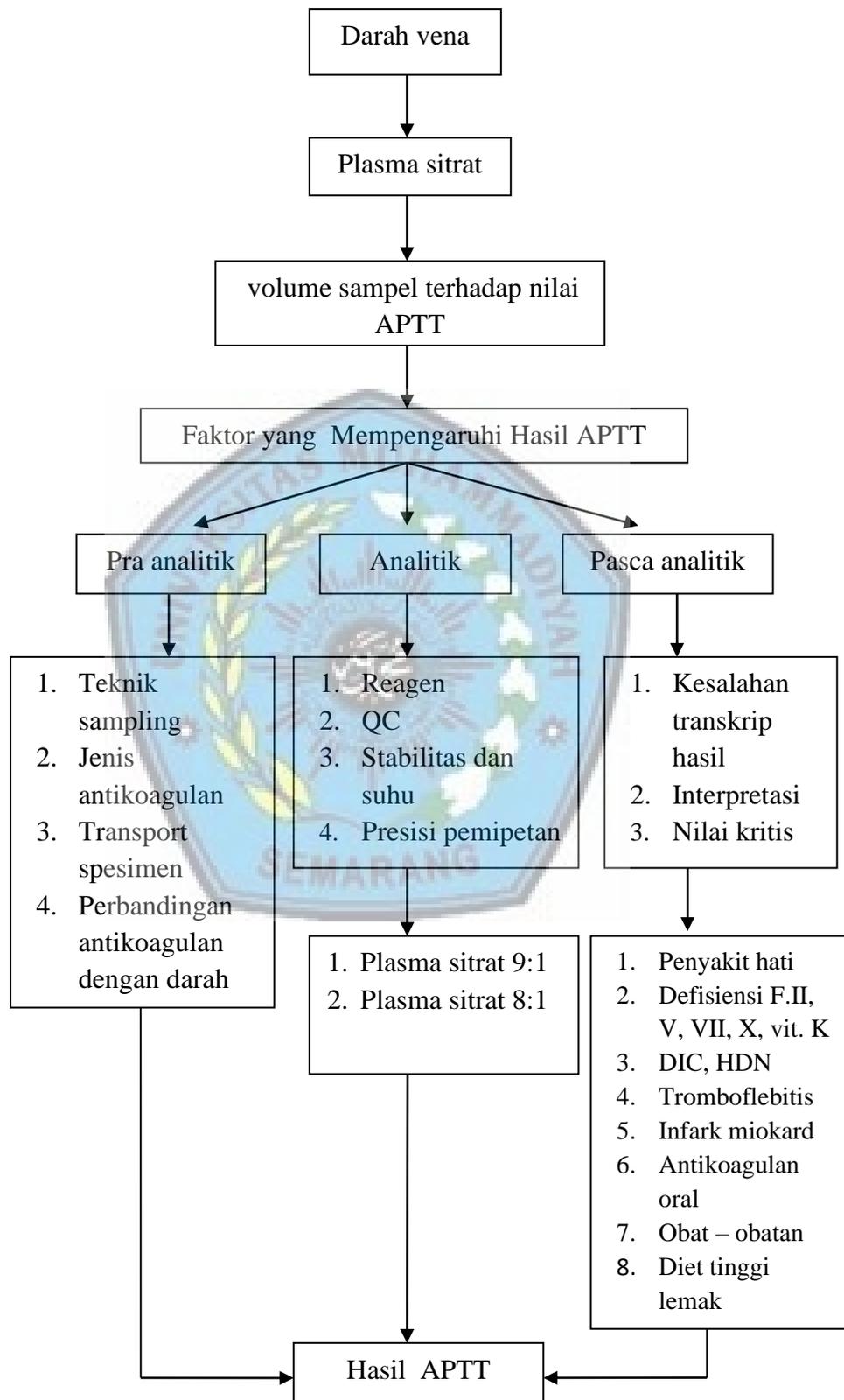
plasma sitrat adalah plasma yang diperoleh dari darah yang telah dicampur dengan antikoagulan natrium sitrat. Nama lain dari natrium sitrat adalah Trisodium citrate dengan rumus molekul $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Trisodium citrate merupakan kristal atau serbuk putih yang tidak berbau dengan berat molekul 294,10. Antikoagulan ini mencegah pemebejukan dengan mengikat kalsium dari darah membentuk kompleks kalsium sitrat yang laru, sehingga menghambat aktifitas fibrinogen menjadi fibrin, dan juga membantu platelet mempertahankan kemampuan fungsi mereka (Pollack B,2001).

Sitrat digunakan untuk pemeriksaan koagulasi karena memiliki pH netral. Spesimen untuk pemeriksaan koagulasi didapatkan dari 9 volume darah ditambah dengan 1 volume antikoagulan natrium sitrat 3,2%. Plasma sitrat didapat dari darah dicentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1500 rpm (Mannig R, 2006).

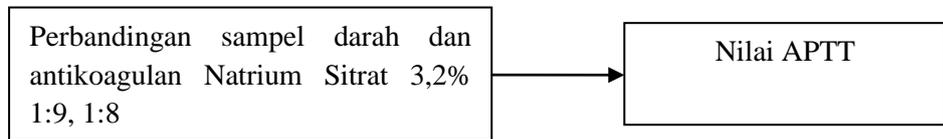
2. Natrium sitrat

Natrium sitrat digunakan dalam bentuk larutan pada konsentrasi 3,2%. Natrium sitrat adalah jenis antikoagulan yang direkomendasikan oleh *Internasional Committee for Thrombosis and Haematology* (ICSH) dan *International for Thrombosis and Haematology* sebagai antikoagulan yang terpilih untuk tes koagulasi. Cara kerjanya dengan mengendapkan ion kalsium, sehingga menjadi bentuk yang tidak aktif. Selain untuk pemeriksaan koagulasi, natrium sitrat juga digunakan untuk pemeriksaan laju endap darah metode westergren dengan takaran 3 bagian natrium sitrat dengan 9 bagian darah (Kiswari, 2014).

I. Kerangka teori



J. Kerangka konsep



Variabel bebas (independent)

Variabel terikat (dependent)

K. Hipotesis

Terdapat perbandingan volume darah dan antikoagulan natrium sitrat 3,2% terhadap nilai APTT

