BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Darah

2.1.1 Definisi Darah

Darah adalah salah satu jaringan dalam tubuh yang berbentuk cair dan berwarna merah. Darah bergerak dari satu tempat ketempat yang lain sehingga dapat tersebar ke berbagai kompartemen tubuh melalui sistem kardiovaskuler, yang meliputi jantung dan pembuluh darah (Fitria, 2016). Volume total darah pada tubuh berkisar 70-100ml per kg berat badan, sedangkan volume plasma dalam tubuh berkisar 40-50ml per kg berat badan (Ariffriana DKK, 2016)

2.1.2 Komponen Darah

Darah memiliki dua komponen yaitu komponen non-seluler dan komponen non-seluler. Komponen seluler berupa cairan yang disebut plasma dan membentuk sekitar 55% bagian dari darah yang mengandung beberapa macam molekul makro dan mikro, baik yang bersifat larut dalam air (*hidrofilik*) maupun tidak larularut air (*hidrofobik*), berupa organik maupun anorganik, serta atom-atom maupun ionik. Komponen seluler sering juga disebut korpuskuli, membentuk 45% dan terdiri dari eritrosit, lekosit dan trobosit (Sari, 2018)

2.1.2.1 Eritrosit

Eritrosit merupakan sel-sel darah yang paling banyak, dalam $1mm^3$ darah terdapat sekitar 5 juta eritrosit. Pada keadaan normal eritrosit berbentuk cakram bulat bikonkaf dengan diameter sekitar 7,2 µm dan tidak memiliki inti.komposisi molokuler eritrosit menunjukkan bahwa 60% air dan sisanya merupakan substansi

padat.eritrosit mengandung protein yang sangat penting bagi fungsinya yaitu globin yang di konjugasi dengan pigmen hem membentuk hemoglobin untuk mengikat oksigen (Subowo, 2009).

2.1.2.2 Leukosit

Leukosit atau yang sering disebut sel darah putih mempunyai fungsi utama yatu sebagai pertahanan tubuh. Lekosit memiliki kelompok atau jenis lekosit itu sendiri. Lekosit terdiri dari dua jenis yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit yaitu sel darah putih yang memiliki butir-butir spesifik yang mengikat zat warna dalam sitoplasma, agranulosit dibedakan menjadi sel netrofil, sel eosinofil, sel basofil. Sedngkan agranulosit yaitu seldarah putih yang tidak memiliki butir-butir dan bedakan menjadi limfosit dan monosit (Subowo, 2009)

2.1.2.3 Trombosit

Trombosit atau keping darah merupakan sel darah yang berbentuk keping-keping berukuran 2-5 µm dan terdapat membran plasma yang mengelilinginya. Trombosit berasal dari sebuah sel yang sangat besar dalam sumsum tulang yang dinamakan megakarosit. Dalam pembentukan trombosit megakarosit mula-mula mengalami pembentukan celah-celah yang merupakan awal pembelahan menjadi keping-keping yang tetap terbungkus oleh membran (Subowo, 2009).

2.1.3 Fungsi Darah

Darah memiliki beberapa fungsi penting yaitu :

1. Mengangkut oksigen dari paru dan disebarkan keseluruh tubuh dan membawa karbondioksida dari tubuh ke paru.
2. Mengangkut nutrisi dari usus halus yang sudah diabsorpsi ke sel yang membutuhkan atau menyimpannya.

3. Mengangkut ampas metabolisme ke alat ekskresi untuk kemudian dikeluarkan oleh tubuh.
4. Mengankut hormonal dari satu organ ke organ yang lain.
5. Mengatur keseimbangan air dalam tubuh.
6. Pengatur tekanan osmotik.
7. Pengatur keseimbangan asam dan basa.
8. Pengatur keseimbangan ion.
9. Pengatur tekanan darah (Ariffriana DKK, 2016).

2.1.4 Plasma Darah

Plasma darah merupakan cairan yang ada pada darah dan sebagian besar terdiri atas air, elektrolit,dan protein darah. Plasma masih memili fibrinogen dan proses pembuatannya menggunakan antikoagulan (Kurniawan, 2018).

2.2 Antikoagulan

Antikoagulan merupakan suatu zat yang ditambahkan ke dalam darah dengan tujuan menghambat atau mencegah proses pembekuan darah dengan cara mengikat atau mengendapkan ion kalsium dan menghambat pembentukan trombin dari protombin. Antikoagulan ditambahkan pada darah berdasarkan keperluan pemeriksaan karena sifat dari zat adiktif dan bila ditambahkan memiliki pengaruh berbeda pada spesimen darah (Nugraha, 2017).

Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA), natrium sitrat, kalium oksalat, serta heparin merupakan antikoagulan yang sering digunkan (Efendi, 2015)

2.2.1 Natrium Sitrat

Antikoagulan natrium sitrat tersedia hampir di seluruh laboratorium , namun tidak jarang penggunaannya dibatasi karena masalah biaya dan sedikitnya bahan baku, terutama di laboratorium sederhana dan lingkungan pendidikan (Putri, 2017).

Natrium Sitrat antikoagulan yang biasa digunakan dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 3,2%. Natrium sitrat merupakan antikoagulan yang direkomendasikan oleh *International Committe for Standarization in Hematology* (ICSH) dan *International Society fo Thrombosis and Haematology* sebagai antikoagulan pemeriksaan koagulasi. Penggunaannya dalah 1 bagian sitrat dan 9 bagian darah (Kiswari, 2014).

Cara kerja antikoagulan ini dengan cara mengendapkan ion kalsium sehingga menjadi bentuk yang tidak aktif. Natrium sitrat dapat membantu mengembalikan kemampuan fungsional dari trombosit. Sebagai buffer sitrat antikoagulan ini dapat meningkatkan stabilitas faktor V dan faktor VIII selain itu juga dapat menstabilkan Ph (Efendi, 2015).

2.2.2 Kalium Oksalat

Kalium Oksalat atau bisa disebut Natrium Flourida merupakan antikoagulan khusus pemeriksaan glukosa darah, namun antikoagulan ini masih bisa digunakan sebagai antikoagulan untuk pemeriksaan hematologi, kalium oksalat biasanya tersedia dalam bentuk tabung vakum yang di produksi oleh pabrik. Kalium oksalat bekerja sebagai antikoagulan yang mengikat ion kalsium. Jika penambahan kalium oksalat berlebihan, maka akan menyebabkan hemolisis (Yayuningsih dkk, 2017).

Kalium oksalat mencegah koagulasi dengan mengengikat ion kalsium. Kekurangan dari oksalat bisa menyebabkan hemolisis dan pelepasan hemoglobin ke dalam plasma (Kiswari, 2014)

2.2.3 *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* (EDTA)

Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) biasanya tersedia dalam bentuk bubuk garam di-kalium (K_2) atau cair tri kalium (K_3). Kalium *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* (K_3EDTA) adalah jenis antikoagulan yang paling sering digunakan dalam pemeriksaan laboratoriu hematologi, yang mencegah koagulasi dengan mengikat kalsium (Gandasoebrata, 2010).

Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) mengikat kalsium sehingga menghambat koagulasi dan jika kalsium hilang maka proses koagulasi kalsium berhenti, baik intrinsic dan ekstrinsik yang menyebabkan pembekuan darah (Subiyono DKK, 2016)

Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) tidak digunakan untuk pengujian koagulasi karena mempengaruhi fungsi trombosit dan bisa menghambat agregasi trombosit (Kiswari, 2014). *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* (EDTA) yang berbentuk kering lebih direkomendasikan dari pada bentuk cair bisa menyebabkan hemoglobin rendah, hitung eritrosit, lekosit dan trombosit rendah, dmikian pula nilai hematokrit. Antikoagulan *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* (EDTA) bisa mempertahankan morfologi sel dan bisa menghambat agregasi trombosit dengan baik dari pada antikoagulan yang lain (Azhari, 2015)

2.3 Hemostasis

2.3.1 Pengertian Hemostasis

Hemotasis berasal dari kata hemo berarti “darah”, statis berarti “berdiri”. Jadi hemostasis dapat disimpulkan bahwa hemostasis merupakan proses penghentian perdarahan. Bila terdapat luka pada pembuluh darah, segera akan terjadi vasokontriksi pembuluh darah (Puspitasari, 2017).

Fungsi hemostasis bertujuan untuk mempertahankan keenceran darah sehingga darah tetap mengalir pada pembuluh darah sehingga mengurangi kehilangan darah pada saat terjadinya kerusakan pembuluh darah. Faal hemostasis melibatkani sistem vaskuler, sistem trombosit, sistem koagulasi, sistem fibrinolisis (Bakta, 2006)

Untuk mendapatkan faal hemostasis yang baik maka keempat sistem tersebut harus bekerja sama dalam suatu proses yang berkeseimbanagan dan saling mengontrol (Bakta, 2006)

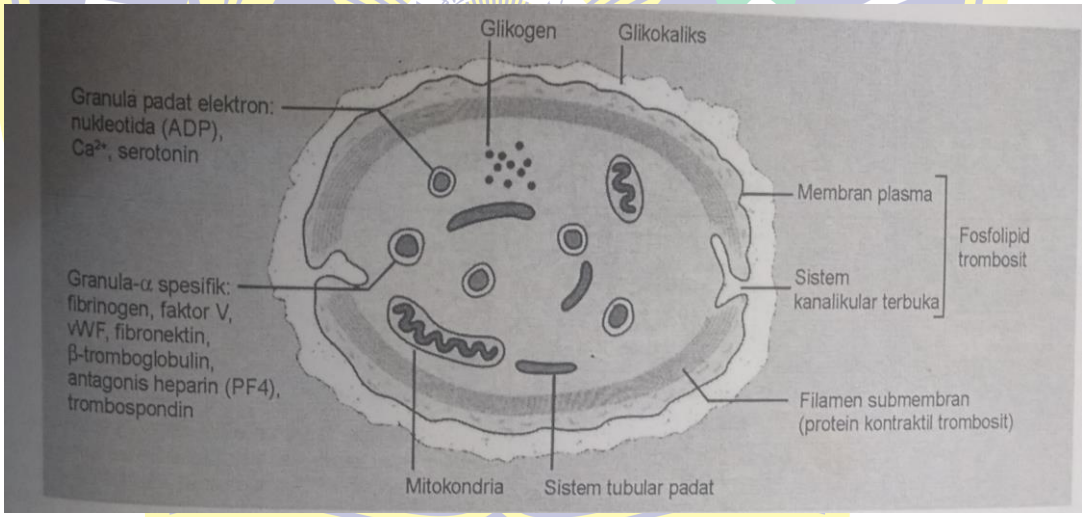
2.3.2 Sistem Vaskuler

Sistem vaskuler memiliki peran dalam mencegah perdarahan meliputi proses vasokonstraksi serta aktivasi trombosit dan pembekuan darah. Apabila pembuluh darah rusak, maka akan terjadi vasokontraksi yag mula-mula secara refleks kemudian akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) dan epinefrin (Efendi, 2015).

2.3.3 Sistem Trombosit

Trombosit memiliki peranan penting dalam hemostasis yaitu berfungsi sebagai pembentukan dan stabilisasisumbat trombosit. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosi

dan reaksi pelepasan. Adhesi trombosit terjadi apabila pembuluh darah lukamaka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat bawah endotel akan terbuka dan trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen. Adhesi ini tergantung pada faktor VIII Von Williabrands (VWF) yang merupakan jembatanantara trombosit dan jaringan sub endotel. Di samping melekat pada permukaan asing, trombosit akan melekat pada trombosit lain dan proses ini dinamakan agregasi tromboosit. Terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bentuk bulat disertai denga pembentukan psedopodi. Akibat perubahan bentuk ini maka granula trombosit akan terkumpul di tengah dan akhirnya akan melepaskan semua isinya. Proses ini disebut dengan proses pelepasan. Agregasi trombosit menyebabkan terbentuknya sumbat trombosit untuk menutup luka pada pembuluh darah (Hoffbrand DKK, 2005).



Gambar 2.1 Gambar Ultrastruktur Trombosit

Diikutip Hoffbrand DKK 2005

2.3.4 Sistem Koagulasi

Sistem koagulasi atau pembekuan darah memiliki mekanisme yang dimulai dengan dua mekanisme yang berbeda, yaitu proses aktivasi dan kerja

faktor jaringan (*tissue factor*)**.** aktivasi kontak mengawali suatu rangkaian reaksi yang melibatkan faktor XII, faktor XI, faktor IX, faktor VIII, *prekalikrein, High Moleculer Weight Kininogen* (HMWK), dan faktor trombosit 3 (PF-3). Reaksi-reaksi ini berperan dalam pembentukan enzim yang mengaktivasi faktor X (Kurniawan, 2018).

2.3.4.1 Faktor-faktor pembekuan darah

Faktor I (Fibrinogen). Fibrinogen merupakan protein globulin berukuran besar yang stabil (berat molekul 34.000). Fibrinogen merupakan prekursor fibrin yang menghasikan bekuan. Ketika fibrinogen bereaksi dengan trombin, dua peptida memisahkan diri dari molekul fibrinogen, menghasilkan fibrin monomer. Monomer-monomer agregat bersama-sama membentuk produk terpolimerisai bekuan fibrin akhir.

Faktor II (Protrombin). Protrombin merupakan protein yang stabil (berat molekul 63.000) dan dipengaruhi oleh kalsium terionisasi, protrombin diubah menjadi trombin oleh aksi enzimatik tromboplastin dari kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik. Protrombin memiliki waktu paruh hampir 3 hari dan digunakan kira-kira 70% selama pembekuan.

Faktor III (Tromboplastin Jaringan). Tromboplastin jaringan merupakan istilah yang diberikan untuk setiap substansi nonplasma yang mengandung kompleks lipoprotein jaringan. Jaringan ini dapat berasal dari otak, paru-paru, endotelpembuluh darah, hati, plasenta, atau ginjal, yang merupakan jenis jaringan yang mampu mengonversi protombin jadi trombin.

Faktor IV (Kalsium Terionisasi). Kalsium terionisasi merupakan faktor yang diperlukan untuk aktivasi tromboplastin dan untuk konversi protrombin

menjadi trombin. Kalsium terionisasi merupakan bentuk fisiologi aktif dari kalsium. Trombin (berat molekul 40.000) dari protombin, biasanya ditemukan sebagai prekursor dalam sirkulasi. Enzim proteolitik ini yang berinteraksi dengan fibrinogen, juga merangsang agregasi trombosit yang kuat.

Faktor V (Proaccelerin). Faktor V merupakan protein globulin yang sangat labil, berubah dengan cepat, memiliki waktu paruh 16 jam. Fakto V digunakan dalam proses pembekuan dan sangat penting untuk tahap selanjutnya, yaitu bentukan tromboplastin.

Faktor VII (Proconvertin). Faktor VII, beta-globulin, bukan merupakan Komponen penting dari mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur intrinsik. Faktor VII memiliki fungsi aktivasi tromboplastin jaringan da mempercepat pembentukan trombin dan protombin

Faktor VIII (Anti hemofilik). Faktor iini merupakan reaktan pada fase akut, digunakan selama proses pembentukan dan tidak ditemukan di dalam serum. faktor VIII sangat labil, dan berkurang sebanyak 50% dalam waktu 12 jam pada suhu 4˚C in vitro. Faktor VIII dapat dibagi ke dalam berbagai komponen fungsional.

Faktor IX (Plasma Tromboplastin Component). Faktor IX merupakan faktor protein yang stabil yang tidak dipakai selama pembekuan. Ini merupakan komponen penting dari sistem pembangkit tromboplastin jalur intrinsik, dimana dapat mempengaruhi laju pembentukan tromboplastin.

Faktor X (Stuart Factor). 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 intrinsik yang menghasilkan tromboplastinbergabung untuk membentuk tromboplastin akhir yang mengubah protrombin menjadi trombin. Aktivitas faktor X tampaknya terkait dengan faktor VII.

Faktor XI (Tromboplastin Plasma). Faktor XI, beta globulin, dapat ditemukan dalam serum karena hanya sebagian yang digunakan selama prosea pembenkuan. Faktor ini sangat penting untuk mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dala jalur intrinsik.

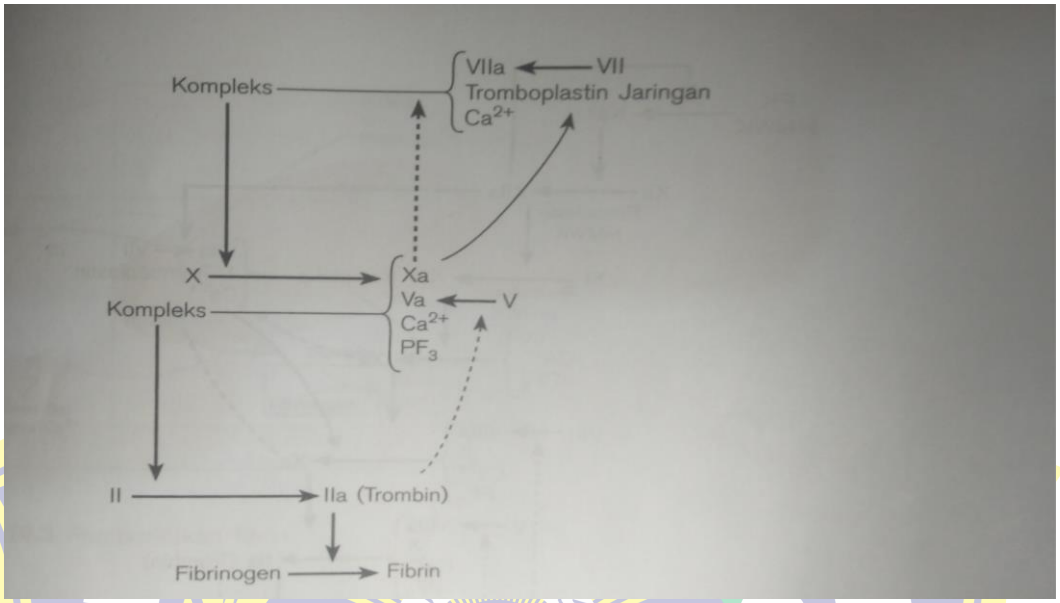
Faktor XII (Faktor Hagemen). Faktor XII merupakan faktor yang stabil. Adsorpsi faktor XII dan kininogen (dengan prekallinkrein terikt dan faoktor XI) pada permukaan pembuluh darah yang cedera akan memulai koagulasi dalam jalur intrinsik. Karena mekanisme umpan balik, kallikrein (diaktifkan faktor fletcher) memotong sebagian aktivitas molekul XIIa untuk menghasilkan bentuk yang lebih kinetik efektif XIIa.

Faktor XIII (Fibrin-Stabilizing Factor, Faktor Penstabilisasi Fibrin). Faktor XIII dengan kalsium terionisasi menghasilkan bekuan fibrin yang stabil (Kiswari, 2014).

2.3.5 Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik adalah jalur yang di prakrsai masuknya trombooplastin jaringan kedalam sirkulasi darah. Tromboplastin 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. Faktor VII akan mengikat fosfolipid dalam membran sel dan jaringan membentuk faktor VIIa, yang merupakan enzim kuat yang mampu mengaktifkan faktor X menjadi Xa bersama dengan kalsium terionisasi.

Aktivitas faktor-faktor VII jaringan adalah kompleks dan tampaknya sebagian besar tergantung pada konsentrasi tromboplastin jaringan. Faktor VII hanya berperan jalur ekstrinsik. Langkah terakhir adalah konversi menjadi fibrin oleh trombin (Kiswari, 2014)



Gambar 2.1 Gambar Jalur Ekstrinsik

Dikutip Kiswari. 2014

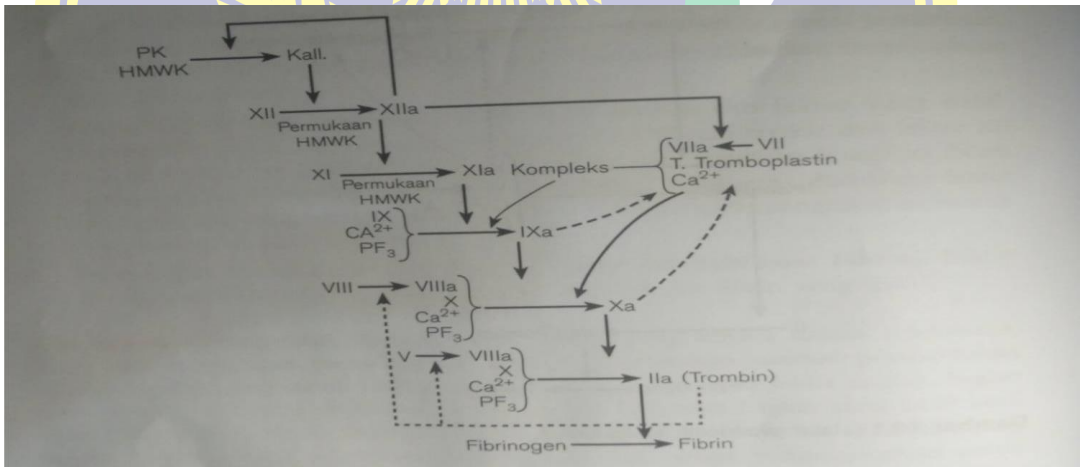
2.3.6 Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik melibatkan aktivasi faktor kontak prekallikrein, HMWK, faktor XII dan faktor XI. Faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan fktor IX menjadi Ixa. Faktor IX bereaksi dengan faktor VIII, PF3, dan kalsium untuk mengaktifkan faktor X menjadi Xa. Bersama faktor V, faktor Xa mengaktifkan protrombin menjadi trombin dan mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Kolagen yang terpapar sebab cedera pembuluh darah sangat mempengaruhi kecepatan reaksi. Faktor XIIa berinteraksi secara umpan balik untuk mengkonversi prekallikrein menjadi kallikrein tambahan. Reaksi ini difasilitasi oleh aktivitas HMWK. Dengan tidak adanya prekallikrein , faktor koagulasi

tertentu dalam jalur intrinsik. Kalsium tidak diperlukan untuk aktivasi faktor XII, prekallikrein, atau faktor XI, tetapi diperlukan untuk aktivasi faktor IX oleh faktor IX oleh faktor XIa (Kiswari, 2014).

2.3.7 Jalur Bersama

Setelah faktor X diaktifakan menjadi Xa, jalur ekstrinsik dan intrinsik maka setelah itu memasuki jalur bersama,faktor II diaktifkan dari protrombin menjadi trombin atau faktor IIa, yang biasanya beredar dalam darah sebagai faktor yang aktif. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan peptida dlam jaringan fibrin terpolimerisasi. Reaksi silang ini membentuk fibrin yang lebih elastis dan kurang rentan terhadap lisi oleh agen fibrinolitik. Fibrin membentuk penutup yang longgar di daerah luka, yang akan memperkuat sumbat trombosit dan menutup luka. Setelah dalam waktu yang singkat gumpalan menjadilebih kecil dan lebih padat. Filamen fibrin berkumpul di sekitar agregat trombosit. Trombosit yang menempel akan menarik serat lebih dekat. Ketika menjadi bekuan dalam tabung reaksi, terjadinya reaksi bekuan yang dapat diamati (Kiswari, 2014)



Gambar 2.3 Gambar Jalur Bersama

Dikutip Kiswari. 2014

2.3.8 Pengertian *Activated Partial Tromboplastin Time*

Activated Partial Tromboplastin Time (APTT) atau bisa disebut juga Indonesia masa tromboplastin parsial teraktif. Merupakan pemeriksaan skrining untuk mengetahui kelainan koagulasi. Pemeriksaan ini digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu F.X II,prekallikrei, HMWK, F.XI, VII, X, V, protombin dan fibrinogen bilamana *Activated Partial Tromboplastin Time* memanjangmenujukkan adanya inhibisi pada proses koagulasi (Nugraha dan Badrawi, 2018).

Prinsip pemeriksaan *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT) ialah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila dalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan activator serta ion kalsium pada suhu 37˚C. Reagen Tromboplasma parsial merupakan fosfolipid sebagai pengganti trombosit 3 (PF-3). Nila normal berkisar 25-40 detik (Efendi, 2015).

Pemeriksaan *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT) sebagai titik awal untuk menyelidiki perdarahan yang berlebihan atau gangguan pembekuan, dengan mengevaluasi hasil *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT) bersama-sama, dokter dapat memperoleh petunjuk tentang penyebab gangguan pembekuan atau perdarahan. Tes ini bermakna sebagai diagnosa dalam memberikan informasi apakah diperlukan pemeriksaan lebih lanjut atau tidak (Atmojo, 2017).

3.4 Hipotesa

Ada perbedaan Hasil Pemeriksaan Activated Partial Tromboplastin Time pada pemberian antikoagulan natrium sitrat kalium okslat dan Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA)