

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hemostasis

Hemostasis adalah suatu mekanisme alami pembuluh darah dalam menghentikan perdarahan secara spontan. Hemostasis berasal dari kata “haima” yang berarti darah dan “statis” yang berarti berhenti. Hemostasis berfungsi mencegah terjadinya kehilangan darah dalam jumlah yang besar saat terjadi luka pada pembuluh darah sehingga darah tetap mengalir secara lancar dalam vaskuler (Rosita et al., 2019).

Kelangsungan hemostasis dipertahankan melalui keseimbangan antara faktor prokoagulan dan antikoagulan, serta kecenderungan terjadinya perdarahan (*bleeding*) dan pembentukan thrombosis. Pada kondisi fisiologis normal, aktivitas antikoagulan bekerja lebih dominan sehingga tidak terjadi pembentukan bekuan darah. Namun, ketika terjadi kerusakan pada pembuluh darah, prokoagulan akan teraktivasi melebihi aktivitas antikoagulan yang memicu terbentuknya bekuan darah (Favaloro *et al.*, 2022).

Secara kompleks proses hemostasis berlangsung pada empat fase yang mencakup tiga mekanisme utama yaitu fase vasokonstriksi vaskuler dan fase pembuatan sumbat trombosit pada proses hemostasis primer, fase pembentukan benang-benang fibrin pada proses hemostasis sekunder, dan fase penghancuran trombus atau fibrin pada proses hemostasis tersier (Hadiatun dkk., 2025). Ketika terjadi luka atau penyakit yang merusak lapisan endotel pembuluh darah, tubuh akan segera mengaktifkan respon hemostasis untuk melokalisir kerusakan dan mencegah kehilangan darah. Kerusakan pada pembuluh darah dapat menyebabkan

tekanan intravaskular lebih tinggi dibandingkan tekanan di luar sehingga darah terdorong keluar melalui area luka. Dalam kondisi normal, mekanisme hemostasis bekerja cepat untuk menutup kebocoran pembuluh darah, baik pada cedera luas maupun cedera ringan yang melibatkan kapiler, arteriol, dan venula, yang merupakan jenis pembuluh darah yang paling rentan mengalami pecah (*rupture*) akibat aktivitas sehari-hari (Durachim & Dewi Astuti, 2018).

B. Mekanisme Hemostasis

Mekanisme hemostasis merupakan suatu rangkaian proses kompleks dari pembuluh darah yang mengalami trauma dan bertujuan mencegah terjadinya perdarahan. Rangkaian mekanisme hemostasis terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan hemostasis tersier (Mackman, 2025).

1. Hemostasis primer

Hemostasis primer merupakan tahap awal penghentian darah saat terjadi kerusakan vaskuler. Proses ini terjadi dalam beberapa detik setelah endotel mengalami kerusakan dan berlanjut dengan pembentukan *platelet plug* dalam waktu 5 menit. Namun, tahap ini hanya menutup luka sementara bukan permanen dan tidak dapat sepenuhnya mencegah keluarnya darah secara berkelanjutan (Hadiatun dkk., 2025). Tahap ini memiliki dua fase utama yaitu,

a) Vasokonstriksi vaskuler

Pada fase ini terjadi penyempitan pembuluh darah saat mengalami trauma. Hal ini berfungsi untuk menghambat aliran darah keluar secara berlebihan. Penyempitan pembuluh darah menyebabkan dinding pembuluh saling menekan dan menjadi lekat satu sama lain, kemudian menutup area luka (Tabarestani *et al.*, 2023).

b) Pembentukan sumbatan trombosit

Saat pembuluh darah mengalami kerusakan, kolagen dan matriks sub endotel akan terpapar sehingga memicu adanya interaksi antara dinding pembuluh darah dan trombosit. Fase ini dimulai dengan adhesi trombosit, yaitu melekatnya trombosit pada serat kolagen subendotel melalui pembentukan pseudopodia. Tahap adhesi membutuhkan bantuan faktor *Von Willebrand Factor* (vWF), yaitu protein plasma yang terbentuk oleh sel endotel dan megakariosit, yang berfungsi sebagai jembatan penghubung antara trombosit dan jaringan sub endotel. Proses adhesi ini terjadi selama 1-2 menit setelah pembuluh darah mengalami kerusakan (Umar & Sujud, 2020).

Trombosit yang telah teradhesi kemudian mengalami aktivasi yang ditandai dengan perubahan bentuk trombosit dan peningkatan aktivitas matriks. Aktivitas ini melibatkan sintesis prostaglandin yang selanjutnya menghasilkan tromboksan A₂, yang berperan dalam memperkuat respons trombosit. Proses aktivasi ini menyebabkan pelepasan berbagai komponen matriks dan protein prokoagulan dari sitoplasma trombosit yang berkontribusi terhadap peningkatan adhesi dan penarikan trombosit lainnya di area cedera (Fitzridge and Thompson, 2017).

Terakhir proses agregasi trombosit, proses ini dipicu oleh ADP yang dilepaskan selama proses adhesi disebut agregasi trombosit primer. Selanjutnya, pelepasan ADP dan tromboksan A₂ akan meningkatkan perlekatan antar trombosit dengan menarik trombosit lain, menempel, dan memperkuat perlekatan pada endotel sehingga membentuk agregat (*platelet plug*) yang cukup besar untuk mencegah kehilangan darah dalam jumlah besar. Proses ini disebut agregasi trombosit sekunder (Favaloro *et al.*, 2022).

2. Hemostasis sekunder

Hemostasis sekunder merupakan tahap penghentian perdarahan yang bekerja secara bertahap untuk menutup luka serta menstabilkan sumbat trombosit melalui faktor koagulasi. Proses ini dikenal dengan sebutan *blood clotting*, bersifat *delayed* dan *long term response*. Proses hemostasis sekunder berlangsung melalui tiga tahapan yaitu aktivasi faktor-faktor pembekuan, proses konversi protrombin menjadi trombin, serta konversi fibrinogen menjadi fibrin oleh trombin (Hadiatun dkk., 2025).

Faktor-faktor pembekuan darah atau disebut faktor koagulasi merupakan sekelompok protein plasma yang bekerja dalam suatu kaskade kompleks, secara berurutan mengaktifkan satu sama lain melalui dua jalur utama, yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik, yang kemudian mengaktifasi faktor X dan memulai jalur bersama (*common pathway*) (Durachim dan Dewi Astuti, 2018). Berikut faktor-faktor koagulasi di dalam tubuh (Tabel 1).

Tabel 1
Faktor-Faktor Koagulasi

Nomor Faktor	Nama Faktor	Sumber	Jalur Pengaktifan
1	2	3	4
I	Fibrinogen	Hepar	Bersama
II	Protrombin	Hepar	Bersama
III	<i>Tissue Factor</i> (Tromboplastin Jaringan)	Jaringan yang rusak dan trombosit yang teraktivasi	Ekstrinsik
IV	Ion Kalsium	Makanan dan tulang	Semua Jalur
V	Proakselerin (Faktor Labil)	Hepar dan trombosit	Ekstrinsik dan Intrinsik
VII	Prokonvertin	Hepar	Ekstrinsik
VIII	<i>Antihemophilic Factor</i> (AHF)/ <i>Antihemophilic Factor A</i>	Hepar	Intrinsik

1	2	3	4
IX	Tromboplastik Plasma (<i>Christmas Factor</i>)/ <i>Antihemophilic Factor B</i>	Hepar	Intrinsik
X	Trombokinasase/ Faktor <i>Stuart Power</i>	Hepar	Ekstrinsik dan Intrinsik
XI	<i>Plasma Thromboplastin Antecedent</i> (PTA)/ <i>Antihemophilic Factor C</i>	Hepar	Intrinsik
XII	Faktor Hageman	Hepar	Intrinsik
XIII	Faktor Stabilitas Fibrin	Hepar dan trombosit	Bersama

Sumber : Rosita, Cahya dan Arfira, 2019

Jalur koagulasi intrinsik adalah cedera pada bagian dalam pembuluh darah dan dipengaruhi oleh paparan kolagen dan aktivitas kallikrein. Jalur ini meliputi faktor VIII, IX, XI, XII. Mekanisme jalur ini dimulai ketika Faktor XII berikatan dengan kolagen sub endotel dan menjadi aktif (FXIIa) dengan bantuan HMW kininogen serta kallikrein. Faktor XIIa kemudian mengaktifkan faktor XI menjadi (FXIa), yang selanjutnya mengaktifkan faktor IX menjadi (FIXa). Faktor IXa bekerja sama dengan (FVIIIa) membentuk kompleks FIXa-FVIIIa yang berfungsi untuk mengaktifkan faktor X menjadi (FXa). Selanjutnya, faktor Xa akan berikatan dengan faktor V, ion kalsium, dan fosfolipid untuk membentuk enzim protrombinase dan proses koagulasi berlanjut ke jalur bersama (Pablo-Moreno *et al.*, 2022).

Sedangkan jalur koagulasi ekstrinsik merupakan proses pembentukan bekuan fibrin yang dipicu oleh kerusakan jaringan di luar pembuluh darah. Komponen utama jalur ini, yaitu *tissue factor* (Faktor III) dan faktor VII. Jalur ini diawali dari pelepasan faktor III dari jaringan yang rusak, yang kemudian mengubah faktor VII menjadi (VIIa). Pembentukan FIII–(FVIIa) ini mengaktifkan faktor X menjadi (FXa). Selanjutnya, faktor Xa akan berikatan dengan faktor V, ion kalsium, dan

fosfolipid untuk membentuk enzim protrombinase dan proses koagulasi berlanjut ke jalur bersama (Pablo-Moreno *et al.*, 2022).

Pembentukan enzim protrombinase merupakan awal terjadinya jalur bersama. Enzim protrombinase yang berfungsi mengubah protrombin (FII) menjadi trombin (FIIa). Trombin dengan bantuan ion kalsium mengubah fibrinogen (Faktor I) menjadi fibrin monomer yang selanjutnya membentuk jaring fibrin. Agar bekuan fibrin menjadi kuat, aktivasi trombin juga bekerja melalui enzim protease serin untuk memicu aktivasi faktor XIII menjadi (FXIIIa). Faktor XIIIa berikatan silang (*cross-linking*) dengan benang-benang fibrin dan membentuk bekuan darah yang stabil yang mampu menutup luka lebih permanen (Rosita et al., 2019).

3. Hemostasis tersier

Hemostasis tersier merupakan tahap terakhir dalam proses penghentian perdarahan. Proses ini berfungsi mencegah pembekuan darah secara berlebihan dengan cara menghancurkan fibrin yang telah terbentuk, sehingga aliran darah tetap mengalir lancar dan tidak adanya sumbatan. Penghancuran fibrin dilakukan oleh sistem fibrinolisis. Sistem ini terdiri dari tiga komponen utama, yaitu aktivator plasminogen, proses aktivasi plasmin dari plasminogen, serta inhibitor plasmin. Aktivator plasminogen dibedakan menjadi aktivator intrinsik, ekstrinsik, dan eksogen (Durachim dan Dewi Astuti, 2018).

Aktivator intrinsik terdiri dari komponen yang berada dalam darah, seperti faktor XIIa yang berperan mengaktifkan kallikrein. Kallikrein bertugas mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Sementara itu, aktivator ekstrinsik terdapat *tissue plasminogen activator* (t-PA) pada faktor III, yang dilepaskan oleh endotel dalam jumlah besar saat terjadi kerusakan pembuluh darah dan memiliki

kecocokan tinggi saat berikatan dengan fibrin, ikatan ini mampu meningkatkan aktivasi plasminogen menjadi plasmin. Kemudian, plasmin akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen kecil yang disebut *fibrin degradation products* (FDP) (Fitridge and Thompson, 2017).

Sementara, aktivator eksogen merupakan aktivator berasal dari luar tubuh dan dapat digunakan untuk tujuan terapeutik. Aktivator eksogen terdiri dari urokinase dan streptokinase. Urokinase disintesis oleh ginjal dan diekskresi ke dalam urin, sedangkan streptokinase diproduksi oleh bakteri streptokokus beta hemolitikus. Kedua zat ini memiliki sifat *non-fibrin specific*, yaitu tidak memerlukan keberadaan fibrin untuk mengaktivasi plasminogen menjadi plasmin sehingga dapat meningkatkan aktivitas fibrinolisis secara sistemik, bukan hanya terfokus pada lokasi kerusakan saja (Umar dan Sujud, 2020).

Inhibitor plasmin merupakan substansi yang bertujuan menghentikan aktivitas plasmin agar fibrinolisis tidak bekerja secara berlebihan dan disebut antiplasmin. Ketika plasminogen diaktifkan menjadi plasmin, sebagian plasmin akan terikat pada fibrin dan sebagian lagi bebas di dalam plasma. Plasmin yang bebas akan dinetralkan oleh antiplasmin untuk mencegah kerusakan fibrinogen ataupun jaringan sehat jika tidak dikontrol. Adapun beberapa antiplasmin di dalam plasma, yaitu alfa-1 antitripsin, alfa-2 makroglobulin, antitrombin (AT), dan alfa-2 plasmin inhibitor (Hadiatun dkk., 2025).

C. Pemeriksaan Hemostasis

Pemeriksaan hemostasis adalah suatu pemeriksaan yang bertujuan membantu menetapkan diagnosis, mengevaluasi kemampuan hemostasis, serta memantau pengobatan dan perkembangan penyakit pasien yang mempunyai komplikasi

terhadap perdarahan. Selain itu, pemeriksaan hemostasis biasanya dilakukan juga pada pasien yang akan menjalani keperluan operasi (Munawaroh dkk., 2024).

Pemeriksaan hemostasis di laboratorium terdiri dari pemeriksaan skrining dan pemeriksaan khusus. Pemeriksaan skrining bertujuan mendeteksi atau memberikan gambaran awal gangguan hemostasis (Durachim & Dewi Astuti, 2018). Sementara, pemeriksaan khusus dilakukan ketika hasil skrining menunjukkan kelainan. Pemeriksaan khusus merupakan pemeriksaan lanjutan untuk mendeteksi hemostasis secara spesifik, seperti pemeriksaan D-dimer dan kadar fibrinogen (Umar dan Sujud, 2020). Adapun pemeriksaan skrining hemostasis yang umum digunakan di laboratorium meliputi,

1. Pemeriksaan *Activated Partial Thromboplastin Time*

Pemeriksaan APTT adalah pemeriksaan hemostasis yang berperan dalam menguji faktor koagulasi jalur intrinsik yaitu, faktor VIII, IX, XI, dan XII dan jalur bersama yaitu, faktor I, II, V, X, dan XIII. Selain itu, berperan dalam mendeteksi keberadaan inhibitor koagulasi, seperti lupus antikoagulan dan sebagai alat kontrol terapi antikoagulan heparin tidak terfraksinasi (Durachim dan Dewi Astuti, 2018).

Prinsip kerja pemeriksaan APTT adalah mengukur lama terbentuknya bekuan fibrin bila plasma sitrat ditambahkan reagen tromboplastin parsial (fosfolipid) dan aktivator plasma, seperti kaolin, *ellagic acid*, *micronized silica* atau *celite koloidal*. Aktivator plasma bertujuan memicu teraktivasinya jalur intrinsik, sedangkan fosfolipid berfungsi sebagai pengganti trombosit. Campuran larutan kemudian diinkubasi pada suhu 37°C dan ditambahkan *calcium chloride* (CaCl₂). Waktu terbentuknya bekuan (koagulasi) dicatat sebagai APTT (Durachim dan Dewi Astuti, 2018).

Nilai rujukan pemeriksaan APTT bervariasi antar laboratorium tergantung alat dan reagen. Menurut Kemenkes Nomor HK.01.07/Menkes/2011/2022 Tentang Standar Akreditasi Laboratorium Kesehatan, (2022), nilai rujukan untuk APTT kisaran 27,5-40,3 detik. Pada laboratorium patologi klinik RSUD Bali Mandara menggunakan alat *Sysmex CA-600*, nilai rujukan APTT berkisar 21.8-28.0 detik. Perpanjangan nilai APTT dapat menunjukkan adanya defisiensi atau gangguan faktor koagulasi pada jalur intrinsik ataupun jalur bersama, serta kondisi lain yang dapat menghambat pembekuan darah (Umar & Sujud, 2020). Sebaliknya, APTT yang lebih pendek daripada nilai normal menunjukkan peningkatan faktor koagulasi yang bisa berkaitan dengan hiperkoagulabilitas dan peningkatan risiko trombotik (Do *et al.*, 2022).

2. Pemeriksaan *Prothrombin Time*

Pemeriksaan PT merupakan pemeriksaan untuk menilai aktivitas koagulasi pada jalur ekstrinsik yaitu, faktor III dan VII dan jalur bersama yaitu, faktor I, II, V, X, dan XIII. Prinsip pemeriksaan PT adalah mengukur lamanya waktu yang dibutuhkan dalam satuan detik untuk terbentuknya fibrin dari plasma sitrat yang telah diinkubasi pada suhu 37°C setelah penambahan tromboplastin jaringan dan ion kalsium. Penambahan reagen tersebut berperan dalam menggantikan fungsi faktor jaringan (Faktor III) untuk mengaktifkan faktor X melalui peran kompleks faktor FIII-FVII dan selanjutnya mengaktifkan jalur bersama, tanpa melibatkan trombosit maupun faktor koagulasi jalur intrinsik (Pertiwi dkk., 2025)

Nilai rujukan pemeriksaan PT bervariasi antar laboratorium. Menurut Kemenkes Nomor HK.01.07/Menkes/2011/2022 Tentang Standar Akreditasi Laboratorium Kesehatan, (2022), nilai rujukan pemeriksaan PT kisaran 11,3 – 13,8

detik. Pada laboratorium patologi klinik RSUD Bali Mandara menggunakan alat *Sysmex CA-600*, nilai rujukan APTT berkisar 9.9-11.8 detik. Pemanjangan pada nilai PT dapat terjadi karena defisiensi faktor multiple, terapi antikoagulan oral, gangguan fungsi hati, defisiensi vitamin K, dan defisiensi faktor-faktor pada jalur koagulasi (Rosita, 2018).

D. Metode Pemeriksaan Hemostasis

1. Metode elektromekanik

Pemeriksaan dengan pendekatan elektromekanik melibatkan instrumen yang bekerja dengan mendeteksi perubahan fisik atau viskositas dalam plasma selama terjadinya proses koagulasi. Metode ini menggunakan alat dengan sensor mekanik untuk memonitor perubahan resistensi saat fibrin mulai terbentuk. Prinsip kerja metode ini adalah di dalam kuvet, dimana terdapat bola tahan karat yang bergerak akibat adanya medan elektromagnetik disekitarnya. Ketika darah sampel dihomogenkan dengan reagen untuk mengaktifkan jalur koagulasi. Alat tersebut akan menggunakan elektromagnetik untuk mendeteksi perubahan dalam viskositas. Akibatnya, ketika terjadi gumpalan saat mengalami pembekuan, viskositasnya akan meningkat, bola akan terhambat dan berhenti bekerja. Perubahan tersebut akan dideteksi oleh sensor elektromagnetik. Dengan demikian, waktu dari saat bola bergerak hingga berhenti dicatat sebagai waktu pembekuan (Ramadhani dan Notopuro, 2021).

Kelebihan metode elektromagnetik ini tidak dipengaruhi oleh warna plasma, sehingga sampel ikterik dan lipemik tidak mengganggu hasil pemeriksaan. Oleh karena itu, metode ini dianggap lebih stabil terhadap interferensi optik. Namun, metode ini memiliki kekurangan karena masih melibatkan pemipetan manual,

sehingga keakuratannya dapat dipengaruhi oleh keterampilan analis dalam memipet volume sampel dan reagen (Ramadhani dan Notopuro, 2021).

2. Metode foto-optik

Metode foto-optik bekerja dengan mendeteksi perubahan kekeruhan plasma melalui pengukuran absorbansi cahaya selama proses pembekuan darah. Sistem optik dalam analyzer akan mengukur perubahan intensitas cahaya yang diterima oleh sensor foto (fotodetektor), sehingga waktu pembekuan dapat dihitung secara otomatis. Prinsip kerja metode foto-optik adalah perubahan intensitas cahaya yang dipantulkan oleh sampel selama proses berlangsung. Sampel plasma yang awalnya jernih dapat melewati cahaya dengan mudah. Namun, ketika reaksi pembekuan dimulai dan bekuan fibrin mulai terbentuk, sampel menjadi semakin keruh dan semakin padat secara optik. Akibatnya, jumlah cahaya yang jatuh atau ditransmisikan pada detektor fotosensitif akan berkurang. Perubahan penurunan transmisi cahaya ditentukan sebagai titik akhir koagulasi. Dengan demikian, waktu yang dibutuhkan untuk titik akhir koagulasi dihitung sebagai waktu pembekuan (Ramadhani dan Notopuro, 2021).

Metode foto-optik merupakan metode menjadi pilihan paling sering digunakan di laboratorium karena efisien, mudah digunakan, cepat, dan hasil lebih teliti serta konsisten. Namun, karena ketergantungan pada deteksi optik, maka kondisi sampel yang hemolisis, lipemik, dan ikterik dapat mengganggu hasil pemeriksaan dengan memunculkan nilai APTT dan PT yang tidak akurat (Ramadhani dan Notopuro, 2021).

E. Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)

Pemeriksaan APTT merupakan pemeriksaan mengukur waktu pembentukan bekuan fibrin yang bergantung pada aktivitas faktor koagulasi yaitu jalur intrinsik dan jalur bersama, sehingga setiap gangguan pada faktor-faktor tersebut akan berdampak langsung pada hasil pemeriksaan. Menurut Durachim dan Dewi Astuti, (2018) pemeriksaan APTT dapat dipengaruhi oleh dua faktor yaitu faktor laboratoris dan faktor kondisi pasien.

1. Faktor laboratoris

a) Jenis dan konsentrasi antikoagulan

Antikoagulan sering digunakan dalam pemeriksaan hematologi di laboratorium. Adapun beberapa jenis antikoagulan yang sering digunakan, seperti EDTA, heparin, oksalat, dan sitrat. Namun, penggunaan antikoagulan ini harus berdasarkan tujuan pemeriksaan yang akan dilakukan.

Menurut *International Council for Standardization in Hematology* (ICSH), natrium sitrat sebagai antikoagulan untuk pemeriksaan koagulasi. Natrium sitrat bekerja mengendapkan ion kalsium menjadi bentuk tidak aktif, sehingga ketika darah dihomogenkan dengan natrium sitrat, ion kalsium (Ca^{2+}) yang bebas akan terikat oleh sitrat dan membentuk sitrat-kalsium. Hal ini yang menyebabkan darah tidak membeku selama berada dalam tabung (Kitchen *et al.*, 2021).

Sebaliknya, antikoagulan EDTA dan kalium oksalat tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan koagulasi karena kedua antikoagulan tersebut bekerja dengan cara mengikat kalsium secara permanen, sehingga ion kalsium tidak dapat

diaktifkan kembali saat proses berlangsung. Hal tersebut membuat pembekuan tidak akan terjadi, sehingga waktu pembekuan memanjang (Sari dkk., 2022).

Antikoagulan natrium sitrat terdapat dalam tabung vakum tertutup berwarna biru. Konsentrasi dan rasio standar menurut *World Health Organization* (WHO) adalah 3,2 % (0,109 M) dengan rasio 9:1, dimana 9 untuk darah dan 1 untuk natrium sitrat. Rasio ini bertujuan memastikan bahwa jumlah sitrat cukup untuk menonaktifkan kalsium dalam darah tanpa menyebabkan over dilusi plasma (Yuniarty dkk., 2024). Jika pengisian volume darah kurang (*underfilling*), maka dapat meningkatkan pengenceran sampel, sehingga ion kalsium akan terikat seluruhnya oleh sitrat dan tidak ada kalsium bebas yang cukup untuk mengaktifkan kembali proses pembekuan. Akibatnya, waktu pembekuan menjadi lebih panjang. Sebaliknya, jika antikoagulan yang kurang maka jumlah kalsium dalam sampel akan lebih banyak daripada yang dapat diikat oleh sitrat. Akibatnya masih ada kalsium bebas yang dapat memulai proses pembekuan, sehingga waktu pembekuan menjadi lebih pendek daripada nilai sebenarnya (Rosita, 2018).

b) Waktu dan suhu penundaan sampel

Waktu dan suhu antara pengambilan darah hingga proses pemeriksaan harus dikontrol karena berpengaruh terhadap faktor-faktor koagulasi, terutama faktor V dan VIII yang bersifat mudah rusak. Menurut CLSI H21-A5 pemeriksaan koagulasi darah harus segera dikerjakan idealnya dalam waktu 1 jam setelah pengambilan darah. Sampel darah sitrat yang disimpan pada suhu ruang harus segera dipisahkan dalam waktu 30 menit setelah pengambilan darah (Lailiyah dkk., 2024).

Jika diperlukan penundaan, plasma sitrat dapat disimpan pada suhu (20-25 °C) dan diproses maksimal dalam waktu 4 jam setelah pengambilan darah. Untuk

penyimpanan lebih lama, plasma sitrat dapat disimpan pada suhu (2-8°C) hingga 24 jam dan dapat dibekukan pada suhu -20°C atau lebih rendah selama 2-5 hari. Menyimpan darah sitrat pada suhu (2-8 °C) sebelum pengujian tidak disarankan karena dapat menurunkan faktor-faktor koagulasi, seperti faktor V dan VIII (Pertiwi dkk., 2025). Selain itu, kondisi suhu ekstrim juga harus dihindari untuk menjaga kualitas sampel plasma yang akan diperiksa. Pemeriksaan APTT lebih sensitif terhadap paparan suhu tinggi karena dapat mempercepat degradasi protein koagulasi (Munawaroh dkk., 2024).

Menurut penelitian Ningsih, Handayati dan Syamsul Arifin, (2024), pengaruh waktu tunda dan paparan suhu ekstrem terhadap pemeriksaan APTT menunjukkan hasil pemanjangan. Hal ini terjadi akibat penurunan stabilitas faktor koagulasi yang bersifat labil, yaitu faktor VIII pada jalur intrinsik dan faktor V pada jalur bersama. Salah satu penyebab utama adalah degradasi vWF, yaitu glikoprotein darah yang berperan dalam melindungi dan mempertahankan kestabilan faktor VIII di dalam sirkulasi. Ketika faktor vWF mengalami penurunan, faktor VIII ikut mengalami penurunan karena tidak ada yang melindunginya. Penurunan faktor VIII akan memperlambat aktivasi di jalur intrinsik. Sementara, faktor V mengalami penurunan aktivitas akibat proses proteolisis dan degradasi enzimatik selama penyimpanan. Hal ini mengakibatkan pembentukan protrombinase menjadi kurang optimal, sehingga pembentukan bekuan darah menjadi lebih lambat dan nilai APTT akan tampak memanjang (Munawaroh dkk., 2024).

c) Proses sentrifugasi

Sentrifugasi merupakan suatu proses pemisahan plasma sitrat dari sel darah sebelum pemeriksaan hemostasis. Tujuan utama sentrifugasi adalah menghilangkan

sel-sel darah yang dapat mengganggu proses koagulasi, terutama untuk mendapatkan plasma rendah trombosit (*platelet poor plasma*). Maka dari itu, sentrifugasi merupakan syarat paling penting dalam pemeriksaan hemostasis (Prihandono dkk., 2025).

Kecepatan dan waktu sentrifugasi sampel darah sitrat dapat mempengaruhi kondisi plasma. Jika proses sentrifugasi kurang optimal, seperti kecepatan terlalu rendah atau waktu yang terlalu singkat, maka masih terdapat trombosit residu dalam plasma. Sebaliknya, sentrifugasi yang terlalu keras dapat menyebabkan hemolisis. Dengan demikian, proses sentrifugasi yang tidak optimal dapat menyebabkan hasil APTT menjadi memendek akibat percepatan proses koagulasi (Quirke and Koohestani, 2020). Menurut CLSI, *platelet poor plasma centrifuge* 2000 g (3500 rpm) selama 10 menit atau dengan kecepatan lebih rendah selama 10-30 menit.

Selain itu, menurut ICSH waktu penundaan sebelum dan sesudah proses sentrifugasi dapat menentukan kualitas sampel plasma sitrat. Penundaan sebelum sentrifugasi (*pre-centrifuge delay*) dapat menghasilkan nilai tidak stabil dibandingkan penundaan plasma sitrat yang telah dipisahkan (*post-centrifuge delay*) (Kitchen *et al.*, 2021). Saat kondisi *pre-centrifuge delay*, darah yang masih dalam keadaan utuh dapat menyebabkan sel darah merah dan trombosit melepaskan fosfolipid prokoagulan yang memicu percepatan reaksi pembekuan, sehingga nilai APTT dapat mengalami pemendekan secara artifisial. Sebaliknya, *post-centrifuge delay* dapat mengurangi risiko aktivitas trombosit dalam melepaskan fosfolipid secara signifikan sehingga metode ini dapat memberikan nilai yang lebih stabil dibandingkan *pre-centrifuge delay* (Nafitri, 2020).

Namun, *post-centrifuge delay* dapat mengalami degradasi seiring tertundanya proses pemeriksaan. Hal ini karena faktor VIII dan V yang bersifat labil akan menurun aktivitasnya saat disimpan terlalu lama dengan suhu yang tidak terkontrol. Akibatnya, nilai APTT akan memanjang secara artifisial (Kitchen *et al.*, 2021). Oleh karena itu, penundaan plasma sebelum maupun sesudah sentrifugasi harus dilakukan dalam batas waktu optimal dan suhu yang terkontrol agar hasil pemeriksaan APTT tetap akurat dan representatif terhadap kondisi klinis pasien.

d) Kondisi sampel

Kualitas sampel merupakan faktor penting dalam pemeriksaan hemostasis. Sampel yang mengalami hemolisis dapat mengganggu hasil pemeriksaan karena dengan pecahnya membran eritrosit, hemoglobin dan fosfolipid dari membran sel akan tercampur ke dalam plasma. Fosfolipid berperan sebagai aktivator pada jalur intrinsik bersama faktor VIII untuk mengaktifkan faktor X, sehingga ketika fosfolipid tercampur ke dalam plasma, fosfolipid akan bersifat sebagai prokoagulan yang mempercepat aktivitas faktor pada jalur intrinsik. Hal ini mengakibatkan percepatan faktor koagulasi, sehingga hasil APTT memendek secara artifisial (Hernaningsih *and* Akualing, 2017).

Selain itu, ciri khas sampel hemolisis adalah memberikan rona warna merah yang terlihat pada plasma sampel. Sebaliknya ciri khas plasma lipemik, berwarna putih keruh seperti susu karena adanya peningkatan kandungan lipoprotein, sedangkan ciri khas plasma ikterik berwarna kuning coklat akibat hiperbilirubinemia. Ketiga kondisi ini dapat memberikan efek kekeruhan pada sampel yang mempengaruhi hasil pemeriksaan, khususnya pada instrumen dengan metode foto-optik karena dapat mempengaruhi absorbansi cahaya ketika membaca

hasil pemeriksaan dan menimbulkan hasil pemeriksaan yang tidak akurat (Prihandono dkk., 2025).

2. Faktor kondisi klinis

a) Kontrasepsi oral

Kontrasepsi oral atau pil KB merupakan salah satu jenis kontrasepsi hormonal yang digunakan untuk mencegah kehamilan. Kontrasepsi oral umumnya mengandung kombinasi estrogen dan progestin yang dapat mempengaruhi sistem hemostasis secara signifikan. Estrogen mampu meningkatkan produksi faktor koagulasi, seperti faktor I, II, VII, VIII, dan X serta mampu menurunkan aktivitas antikoagulan secara alami. Perubahan ini dapat menyebabkan kondisi hiperkoagulabilitas sehingga menyebabkan waktu koagulasi memendek (Tekle *et al.*, 2022).

b) Kehamilan

Kehamilan merupakan suatu kondisi fisiologis yang dapat menyebabkan perubahan signifikan pada sistem hemostasis tubuh. Selama kehamilan, tubuh secara alami akan memasuki fase hiperkoagulabel, yaitu fase dimana tubuh memberikan mekanisme perlindungan untuk mencegah perdarahan hebat selama proses persalinan. Perubahan ini terjadi karena adanya peningkatan kadar faktor koagulasi, khususnya fibrinogen, sehingga aktivitas fibrinolisis cenderung menurun dan proses pembekuan menjadi lebih cepat. Kondisi ini menyebabkan wanita hamil lebih sering mendapatkan hasil APTT yang lebih pendek atau berada di batas bawah nilai normal dibandingkan saat tidak hamil (Wang *et al.*, 2021).

c) Terapi antikoagulan

Terapi antikoagulan dapat memberikan pengaruh terhadap sistem hemostasis. Salah satu terapi antikoagulan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan APTT, yaitu heparin yang tidak terfraksinasi (*Unfractionated Heparin*/UFH). Heparin tidak terfraksinasi ini bekerja dengan cara meningkatkan aktivitas antitrombin III sehingga menghambat trombin dan faktor Xa, serta beberapa faktor pada jalur intrinsik seperti faktor IXa, faktor XIa, dan faktor XIIa. Akibatnya, proses pembentukan fibrin menjadi lebih lambat dan hasil APTT dapat memanjang secara signifikan (Suryoputri dkk., 2025).

d) Gangguan fungsi hati

Hati merupakan organ utama yang sebagian besar mensintesis faktor-faktor koagulasi. Hati berperan dalam metabolisme vitamin K, yaitu vitamin yang dibutuhkan dalam pembentukan aktivasi sebagian besar faktor koagulasi, seperti faktor II, VII, IX, dan X, serta protein antikoagulan seperti protein C dan protein S. Kondisi gangguan fungsi hati dapat menyebabkan penurunan sintesis faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K, sehingga memperlambat proses koagulasi dan cenderung menyebabkan pemanjangan nilai APTT. Pada stadium lanjut, penurunan faktor prokoagulan dan antikoagulan alami secara bersamaan menimbulkan ketidakseimbangan hemostasis, yang meningkatkan risiko perdarahan maupun trombosis (Yunfu *et al.*, 2023).

e) *Disseminated intravascular coagulation (DIC)*

Menurut *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, DIC adalah suatu sindrom yang ditandai aktivasi koagulasi yang meningkat dan tidak terkontrol di dalam vaskuler. Kondisi ini terjadi karena pembentukan trombus mikrovaskuler yang lebih luas sehingga faktor koagulasi dan trombosit digunakan secara berlebihan dan dikenal dengan sebutan *consumption coagulopathy*. Kondisi ini dapat didasari karena infeksi berat, keganasan hematologi, trauma, atau gangguan obstetrik. Pada fase awal, aktivasi koagulasi yang berlebihan dapat memicu pembentukan fibrin, namun seiring berjalannya proses, persediaan faktor koagulasi dan trombosit semakin habis dan diikuti oleh aktivasi fibrinolisis. Hal ini mengakibatkan, kemampuan tubuh dalam membentuk bekuan menjadi menurun sehingga pasien berisiko tinggi mengalami perdarahan masif yang berakibat hasil pemeriksaan APTT menjadi memanjang (Umar dan Sujud, 2020).