

TESIS

**PERBANDINGAN *BLEEDING TIME* DAN *CLOTTING TIME*
PADA WANITA TERHADAP GOLONGAN DARAH ABO**

***COMPARISON BLEEDING TIME AND CLOTTING TIME
ON WOMEN WITH ABO BLOOD GROUPS***

HASRIMAYANA

P062201019



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023

HALAMAN PENGANTAR

**PERBANDINGAN *BLEEDING TIME* DAN *CLOTTING TIME*
PADA WANITA TERHADAP GOLONGAN DARAH ABO**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi

Disusun dan diajukan oleh

HASRIMAYANA

P062201019

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN *BLEEDING TIME* DAN *CLOTTING TIME*
PADA WANITA TERHADAP GOLONGAN DARAH ABO

HASRIMAYANA
P062201019

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

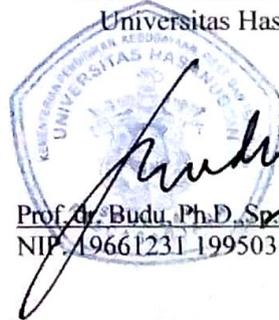


dr. M. Aryadi Arsyad, M. BiomedSc., Ph.D.
NIP. 19760820 200212 1 003

Dr. dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA., DFM
NIP. 19770409 200212 1 002

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Hasrimayana
Nim : P062201019
Jurusan/Program studi : Fisiologi/Illmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang berjudul “Perbandingan *Bleeding Time* Dan *Clotting Time* Pada Wanita Terhadap Golongan darah ABO” adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya didalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan/ditulis/diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar Pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Februari 2023

Yang membuat pernyataan

A 10,000 Indonesian postage stamp (METERAS TEMPEL) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the serial number FB9AKX201465896.

Hasrimayana

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala atas segala rahmat dan hidayah-Nya yang melimpah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul **“PERBANDINGAN BLEEDING TIME DAN CLOTTING TIME PADA WANITA BERDASARKAN GOLONGAN DARAH ABO.”** Shalawat dan salam kepada Rasulullah SAW yang telah membukakan pintu ilmu bagi kita semua. Tujuan penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar magister pada program penelitian ilmu biomedis, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Proses penyusunan karya tulis ini melewati banyak kendala, namun berkat doa, kontribusi dan bantuan dari berbagai pihak, tesis ini dapat diselesaikan. Maka dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Orang tua penulis yaitu ayah almarhum **Halib** dan ibunda **Nurlina** yang menjadi motivasi terbesar penulis dalam menyelesaikan karya ilmiah ini.
2. **dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomSc, Ph.D** selaku pembimbing utama yang telah memberi banyak kontribusi besar, terutama meluangkan waktu dan tenaganya dalam membimbing dan membantu penulis serta memberikan saran dan solusi di setiap kendala-kendala yang dihadapi penulis mulai dari awal hingga akhir penulisan tesis ini.
3. **DR. dr. Muhammad Husni Cangara., Ph.D., Sp.PA. DFM** sebagai dosen pembimbing II yang juga memiliki kontribusi besar pada penelitian penulis, banyak memberikan saran dan solusi terhadap kendala-kendala pada penelitian penulis dari awal hingga akhir penulisan tesis ini.
4. **Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K)., M.Med Ed** selaku Plt. ketua program studi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
5. **DR. dr. Ika Yustisia, M.Sc, Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si.,M.Si., M. BiomedSc., Ph.D, Apt.** dan **Pak Firzan Nainu., M.Biomed.,Sc. Ph.D** selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan bersedia memberi masukan dan saran untuk penyusunan tesis ini.
6. Bapak/Ibu dosen dan staf sekolah pascasarjana atas pelayanan, bantuan, dan

ilmu yang telah diberikan selama penulis menempuh pendidikan di pascasarjana Universitas Hasanuddin.

7. Teman-teman angkatan 2020/1 Program Studi Ilmu Biomedik khususnya konsentrasi Fisiologi yang bersedia bertukar pikiran, saling mendukung dan bekerjasama bersama peneliti selama menempuh pendidikan.
8. Keluarga, kerabat dan sahabat yang tidak tercantum namun banyak membantu dan memberi saran bagi penulis dalam penyelesaian tesis ini.

Harapan penulis semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca, tidak hanya bagi penulis sendiri. Dengan penuh kesadaran penulis mengakui bahwa tesis ini memiliki banyak kekurangan sehingga diharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis di masa mendatang.

Makassar, 15 Februari 2023

Hasrimayana

ABSTRAK

HASRIMAYANA. Perbandingan *Bleeding Time* dan *Clotting Time* pada Wanita terhadap Golongan Darah ABO (dibimbing oleh **M. Aryadi Arsyad** dan **Muhammad Husni Cangara**).

Penentuan golongan darah, waktu perdarahan dan waktu pembekuan merupakan parameter hematologi yang penting sebelum menjalani prosedur medis yang berpotensi menimbulkan perdarahan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan waktu perdarahan dan waktu pembekuan pada wanita antara golongan darah ABO yang berbeda. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 115 subjek yang ditentukan secara purposive sampling. Pemeriksaan waktu perdarahan, waktu pembekuan, dan penentuan golongan darah berturut-turut menggunakan metode *Duke*, metode *slide*, dan metode aglutinasi menggunakan antibodi monoklonal anti-A, anti-B, dan anti-AB. Penelitian ini menggunakan uji komparatif numerik dengan *one way ANOVA* dilanjutkan analisis *post hoc*. Golongan darah B secara signifikan menunjukkan waktu perdarahan lebih lama dibandingkan golongan darah lainnya ($p= 0,001$). Demikian pula, waktu pembekuan menunjukkan golongan darah B secara signifikan lebih lama dibandingkan kelompok golongan darah lainnya ($p=0,001$). Studi ini menyimpulkan bahwa golongan darah B pada wanita mempunyai waktu perdarahan dan waktu pembekuan yang secara signifikan lebih lama dibandingkan kelompok golongan darah lainnya.

Kata kunci: waktu perdarahan, waktu pembekuan, golongan darah ABO



ABSTRACT

HASRIMAYANA. Comparison Bleeding Time And Clotting Time On Women With ABO Blood Groups (Supervised by **M. Aryadi Arsyad** dan **Muhammad Husni Cangara**).

Determination of blood group, clotting time, and bleeding time are important hematological parameters before undergoing medical procedures that have the potential to cause bleeding. Therefore, this study compared bleeding and clotting time in women between different ABO blood grouping. This research is a descriptive-analytic study with a cross-sectional design involving 115 subjects determined by purposive sampling. Examination of bleeding time, clotting time, and blood group determination used the Duke method, slide method, and agglutination method using anti-A, anti-B, and anti-AB monoclonal antibodies, respectively. This study used a comparative numerical test with one-way ANOVA followed by post hoc analysis. Blood group B had a significantly longer bleeding time than other blood groups ($p=0.001$). Likewise, the clotting time showed that blood group B was significantly longer than the other blood groups ($p=0.001$). This study concluded that blood group B in women had significantly longer bleeding and clotting time than other blood groups.

Keywords: bleeding time, clotting time, ABO blood group



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GRAFIK	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Tinjauan Tentang Golongan Darah ABO.....	5
2.2. Tinjauan Tentang <i>Bleeding Time</i>	12
2.3. Tinjauan Tentang <i>Clotting Time</i>	15
2.4. Tinjauan Tentang Hubungan <i>Bleeding Time</i> dan <i>Clotting Time</i> Terhadap Golongan Darah ABO.....	27
2.5. Kerangka Teori.....	31
2.6 Kerangka Konsep	32
2.7 Hipotesis	32
2.8 Definisi Operasional	32
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1. Rancangan Penelitian.....	34
3.2. Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	34
3.3. Populasi Dan Sampel.....	34
3.4. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	35
3.5. Alur Penelitian	36
3.6. Pengumpulan Data Dan Analisa Data	37
3.7. Aspek etik	41
BAB. IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Hasil	42
4.2. Pembahasan	48
BAB. V KESIMPULAN	54
5.1. Kesimpulan	54
5.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	58

Lampiran 1 Rekomendasi Etik	58
Lampiran 2 Surat Telah Meneliti	59
Lampiran 3 Analisis Statistik	60
Lampiran 4 Dokumentasi	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Aglutinası pada eritrosıt	9
Gambar 2.2	Jalur Koagulasi (Jalur Ekstrinsik, Jalur Intrinsik Dan Jalur Bersama Dalam Proses Pembekuan Darah)	23

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sistem Golongan Darah ABO.....	6
Tabel 2.2	Interpretasi Hasil Golongan Darah Metode Slide Card	10
Tabel 2.3	Interpretasi Hasil Golongan Darah Metode Bioplate	11
Tabel 2.4	Interpretasi Hasil Golongan Darah Metode Tabung	12
Tabel 2.5	Definisi Operasional Bleeding Time Dan Clotting Time Pada wanita terhadap Golongan Darah ABO	32
Tabel 4.1	Distribusi <i>Bleeding Time</i> Dan <i>Clotting Time</i> Pada Golongan Darah ABO Berdasarkan Pengelompokkan Waktu.....	42
Tabel 4.2	Perbandingan <i>Bleeding Time</i> Dan <i>Clotting Time</i> Antar Kelompok Golongan Darah	44

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1	Analisis <i>Post Hoc</i> Perbandingan <i>Bleeding Time</i> Antar Kelompok Golongan Darah	45
Grafik 4.2	Analisis <i>Post Hoc</i> Perbandingan <i>Clotting Time</i> Antar Kelompok Golongan Darah	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Rekomendasi Etik.....	58
Lampiran 2	Surat Telah Meneliti.....	59
Lampiran 3	Analisis Statistik	60
Lampiran 4	Dokumentasi	69

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Parameter hematologi berperan penting pada semua prosedur penilaian kesehatan sehingga pemeriksaan darah secara rutin dilakukan di semua rumah sakit di dunia. Untuk mendapatkan faal hemostatis yang stabil maka komponen dari hemostasis tubuh harus berfungsi dan berkordinasi dengan baik untuk dapat menjalankan mekanisme hemostasis. Prosedur pemeriksaan darah harus dilakukan secara akurat berdasarkan standar operasional prosedur pada masing-masing laboratorium klinik atau rumah sakit (Durachim & Astuti, 2018).

Pemeriksaan darah sebagai bagian dari *medical check-up* dilakukan untuk memantau kesehatan secara umum dan memeriksa berbagai gangguan pada tubuh. Pemeriksaan darah pada fungsi hemostasis tubuh dilakukan sebagai penunjang untuk membantu mendiagnosa suatu penyakit dan mendapatkan informasi tentang status kesehatan pasien. Selain pemeriksaan darah rutin, pemeriksaan dan evaluasi pada sistem golongan darah, waktu perdarahan dan pembekuan darah sangat penting dilakukan karena komponen tersebut berperan secara fisiologis yang berkaitan dengan imunohematologi (Gupta et al., 2021).

Sistem golongan darah ABO merupakan komponen dari imunohematologi yang berperan secara klinis bagi kehidupan manusia. Golongan darah ABO memiliki efek pada hemostasis tubuh manusia. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bagaimana golongan darah ABO dapat membuat rentan terhadap penyakit, atau bahkan dapat mencegah kesalahan selama pengobatan, seperti saat menerima transfusi darah (Erigbali, P.P., et al., 2017). Sehingga ini membuktikan hubungan golongan darah ABO terkait erat dalam penanganan awal terutama kebutuhan dalam mendiagnosa, pengobatan, prosedur skrining pra operasi dan transfusi darah pada berbagai penyakit akut dan kronis seperti

karsinoma, penyakit infeksi, thrombosis vena, tukak, epistaksis (Chinara et al., 2019).

Pada prosedur skrining praoperasi dan prosedur transfusi darah, evaluasi waktu perdarahan (*bleeding time*) dan waktu pembekuan (*clotting time*) ini dilakukan dengan tujuan mendiagnosis berbagai gangguan fungsi trombosit dan faktor pembekuan. Waktu perdarahan (BT) didefinisikan sebagai waktu yang dihitung dari pungsi vaskular hingga penghentian perdarahan. Waktu perdarahan tergantung pada berbagai faktor seperti fungsi trombosit dan pembekuan biasanya membutuhkan waktu 2-6 menit (Adhana et al., 2018).

Clotting time (CT) tergantung pada mekanisme dari efektivitas pembekuan. Waktu koagulasi adalah waktu dari tusukan pembuluh darah hingga pembentukan fibrin. Waktu koagulasi cenderung meningkat karena tidak adanya atau kelainan faktor pembekuan biasanya berlangsung sekitar 3 sampai 8 menit (Adhana et al., 2018). Pembekuan darah normal mengalami serangkaian interaksi dengan lingkungan sekitar. Selama proses ini, darah membentuk gumpalan untuk menutup dan menyembuhkan luka serta menghentikan pendarahan. Faktor koagulasi saling memberi sinyal untuk memulai reaksi berantai yang mengarah pada pembekuan darah (Durachim & Astuti, 2018).

Penelitian Geetha & Benjamin (2021) menyatakan bahwa waktu perdarahan dan pembekuan memiliki hubungan yang signifikan dengan golongan darah ABO. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Nazeer et al (2018) dimana golongan darah berperan penting terhadap faktor pembekuan dan jalur koagulasi darah. Trombosit melekat dan menempel pada kolagen di jaringan dan protein yang disebut faktor Von Willebrand saat terjadi luka yang keluar melalui plasma ke jaringan yang luka. (Guyton, 2014). Faktor Von Willebrand (vWF) berperan penting dalam proses adhesi trombosit. vWF adalah glikoprotein makromolekul yang ditemukan di lapisan subendotel plasma dan vaskular. Kadar vWF dalam darah ini sangat dipengaruhi oleh faktor genetic seperti golongan

darah ABO dan polimorfisme genetic (Sari & Islam, 2016). Karena golongan darah ABO memiliki efek signifikan pada vWF maka waktu perdarahan dan pembekuan terpengaruh oleh sistem golongan darah ABO (Gupta et al., 2021). Pada penelitiannya menyatakan golongan darah O dan B memiliki waktu perdarahan > 4 menit dan waktu pembekuan yang lebih lama > 6 menit dibandingkan dengan golongan darah lain.

Durasi lamanya waktu perdarahan dan waktu pembekuan juga dinilai berdasarkan perbedaan jenis kelamin. Seperti penelitian Ekpruke (2020) yang menyatakan lama waktu perdarahan dan pembekuan secara signifikan lebih lama pada wanita dibandingkan dengan pria. Gupta et all (2021) sependapat dengan hal tersebut dengan menyatakan terdapat peningkatan durasi waktu perdarahan dan pembekuan yang lebih lama pada wanita dibandingkan pria. Hal tersebut disebabkan adanya pengaruh hormone estrogen wanita yang menurunkan level fibrinogen dalam plasma sehingga meningkatkan durasi waktu pembekuan.

Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa golongan darah sistem ABO yang berbeda dapat memberikan hasil pemeriksaan waktu perdarahan dan waktu pembekuan yang berbeda pula pada seseorang. Begitupun jenis kelamin juga dapat memberikan hasil pemeriksaan waktu perdarahan dan waktu pembekuan yang berbeda antara pria dan wanita. Dimana wanita menunjukkan waktu perdarahan dan waktu pembekuan yang lebih lama daripada pria. Akan tetapi, pada wanita itu sendiri juga memiliki variasi golongan darah berdasarkan sistem golongan darah ABO tetapi sampai saat ini belum banyak penelitian yang menunjukkan sejauh mana pengaruh variasi golongan darah dengan waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita. Oleh karena itu, peneliti ingin melihat perbandingan waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita dengan golongan darah berbeda berdasarkan sistem golongan darah ABO.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana perbandingan waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita terhadap golongan darah ABO.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis perbandingan waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita terhadap golongan darah ABO.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis lama waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita terhadap golongan darah A.
2. Menganalisis lama waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita terhadap golongan darah B.
3. Menganalisis lama waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita terhadap golongan darah AB.
4. Menganalisis lama waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita terhadap golongan darah O.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut yang membandingkan waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah dengan golongan darah ABO pada subyek penelitian dan jumlah sampel yang berbeda.

1.4.2. Manfaat Praktis

Dapat memberikan informasi bagi tenaga kesehatan dan lokasi penelitian tentang perbandingan lama waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah pada wanita dengan golongan darah ABO.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Tentang Golongan Darah ABO

2.1.1 Definisi

Kategori sistem golongan darah berdasarkan pada jenis antigen (Ag) yang terdapat pada sel darah merah dengan karakteristik yang ditentukan oleh gen yang terletak pada kromosom. Sedangkan istilah golongan darah berdasarkan pada respon sel darah merah terhadap jenis antisera tertentu (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

Golongan darah ABO ditentukan oleh keberadaan antigen A atau antigen B yang diekspresikan pada eritrosit dan keberadaan antibodi (Ab) A atau B di dalam serum/plasma (Maharani, Eva & Noviar, 2018). Karena reaksi yang terjadi antara antigen dan antibodi sehingga antigen disebut aglutinogen dan antibodi disebut aglutinin. (Arif et al., 2015).

2.1.2 Klasifikasi

Sistem golongan darah ABO dipengaruhi oleh aglutinogen A dan aglutinogen B. Antigen ini ditemukan di banyak jaringan selain darah, termasuk kelenjar ludah, air liur, pankreas, ginjal, hati, paru-paru, testis, sperma, dan air ketuban. Antigen A dan B sebenarnya adalah oligosakarida kompleks dengan gula terminal yang berbeda. Sebagian besar antigen adalah glikosfigolipid pada eritrosit dan sebagai glikoprotein pada jaringan yang lain. Aglutin anti-A akan terbentuk sebagai antibodi dalam plasma jika aglutin tipe A tidak ada dalam sel darah merah manusia. Antibodi yang disebut aglutinin anti-B terbentuk dalam plasma darah jika aglutinogen tipe B tidak ada dalam sel darah merah. (Guyton, 2014)

Sistem golongan darah ABO meliputi golongan darah A, B, AB, O. Golongan darah A, pada eritrositnya memiliki Ag A dan Ab B pada plasma darahnya. Golongan darah B memiliki Ag B serta Ab A.

Golongan darah AB memiliki Ag A, Ag B tetapi tidak memiliki Ab A ataupun B. Golongan darah O tidak memiliki Ag A serta B, tetapi mempunyai Ab A serta B. Penguraian tipe Golongan darah pada sistem ABO dapat dilihat secara komprehensif pada Tabel 2.1 berikut (Maharani, Eva & Noviar, 2018)

Tabel 2 1 Sistem Golongan Darah ABO

No	Golongan Darah	Jenis Ag	Jenis Ab	Genotip
1	A	A	Anti B	AA/AO
2	B	B	Anti A	BB/BO
3	AB	A dan B	Tidak ada	AB
4	O	Tidak ada	Anti A dan Anti B	OO

Dapat dilihat dari tabel bahwa orang dengan genotype OO tidak menghasilkan aglutinogen sehingga golongan darahnya O. Orang dengan genotype OA atau AA menghasilkan aglutinogen tipe A sehingga golongan darahnya A. Genotype OB atau BB menghasilkan golongan darah B dan Genotype AB menghasilkan golongan darah AB (Guyton, 2014)

a. Antigen

Antigen adalah zat yang secara khusus diikat oleh molekul antibodi. Dalam system golongan darah (ABO, Rh Lewis, Kell, Kid, Duffy, dll) merupakan klasifikasi antigen pada eritrosit. Antigen pada sel darah putih dikelompokkan menjadi sistem HLA (Human Leukocyte Antigen) dan HNA (Human Neutrophil Antigen). Antigen pada trombosit diklasifikasikan dalam sistem HPA (Human Platelet Antigen). Antigen adalah unsur biologis dengan struktur dan bentuk kimia yang kompleks, memiliki massa molekul yang cukup besar untuk merangsang produksi antibodi. (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

Dengan demikian, sebagian besar antigen berasal dari molekul protein. Antigen sistem golongan darah ABO (Ag)

adalah bentuk antigen dengan beberapa ikatan molekul gula sederhana. Bukan saja pada sel darah merah tetapi antigen ini terdapat pada sel dan jaringan lain seperti sel epitel paru dan cairan tubuh sebagai antigen terlarut. Antigen sistem ABO adalah keluaran dari ekspresi gen H, gen ABO, dan gen Se. Ketiga gen ini menunjukkan bentuk, karakterserta lokalisasi antigen sistem ABO yang diekspresikan (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

Jika tidak ada aglutinin tipe A dalam sel darah merah seseorang, antibodi yang disebut aglutinator anti-A akan terbentuk di dalam plasma. Demikian pula, jika tidak ada aglutinin tipe B di dalam sel darah merah, antibodi yang disebut B-aglutinin akan terbentuk di dalam plasma. Walaupun golongan darah O tidak mengandung aglutinogen, namun mengandung aglutinin anti-A dan anti-B. Golongan darah A mengandung aglutinogen tipe A dan aglutinin anti-B dan golongan darah B mengandung aglutinogen tipe B dan aglutinin anti-A. Terakhir, golongan darah AB mengandung aglutinogen A dan B tetapi tidak mengandung aglutinin sama sekali (Guyton, 2014).

b. Antibodi

Antibodi adalah bentuk protein yang diproduksi oleh limfosit akibat uraian antigen tertentu. Seperti antibodi pada umumnya, aglutinin adalah gamma globulin yang diproduksi sumsum tulang dan kelenjar getah bening yang sama yang membuat antibodi terhadap antigen lain. Sebagian besar unsur imunoglobulin IgM dan IgG (Guyton, 2014). Setelah usia 3 sampai 6 bulan, Anti A dan B yang merupakan antibodi alami dapat ditemui dalam serum. Struktur imun tubuh akan membentuk antibodi terhadap antigen lawan atau yang tidak dimiliki tubuh dan akan muncul akibat eksposisi lingkungan

atau Ab alami (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

IgM membentuk 10% dari imunoglobulin dalam darah. Antibodi tipe IgM adalah antibodi pertama yang terbentuk setelah terpapar Ag serta respons IgM umumnya singkat sekitar beberapa hari, setelah itu konsentrasinya berkurang. Partikel IgM lebih besar dari IgG, memiliki jenis pentagonal yang terdiri dari 5 subunit imunoglobulin beserta 10 tempat pengikatan Ag (tempat pengikatan antigen). Antibodi IgM bereaksi maksimal pada suhu 4°C atau di bawah 30°C yang disebut sebagai antibodi krioprotektif. Abs IgM dapat berikatan untuk melengkapi dan menginduksi lisis. Antibodi tipe IgM memiliki sifat aktivasi komplemen dan berespon optimal pada suhu 20 - 240 C. Jika ada ketidakcocokan golongan darah ABO maka tipe Ac akan menimbulkan reaksi transfusi yang berbahaya (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

Antibodi IgG adalah jenis antibodi yang memainkan peran jangka panjang dalam kekebalan. Antibodi jenis ini dapat menginduksi reaksi hemolitik pada pembuluh darah. Bentuk IgG relatif kecil menjadikan Antibodi IgG tidak dapat langsung menggumpal menjadi gumpalan darah. Ini terdiri dari satu subunit imunoglobulin (monomer) beserta 2 tempat pengikatan Ag (tempat pengikatan antigen). IgG ini yang hanya dapat melewati plasenta karena ukurannya yang kecil. Keadaan ini dapat menimbulkan reaksi pada bayi yang belum lahir. Antibodi IgG bereaksi maksimal pada suhu 37°C, sehingga sering disebut sebagai antibodi hangat (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

2.1.3 Pemeriksaan golongan darah

1) Prinsip pemeriksaan golongan darah

Antigen + antibody menghasilkan aglutinasi / homogen / sesititasi.

- 2) Tehnik reverse dan forward grouping
 - a. Pengelompokan/penyortiran sel => verifikasi antigen eritrosit dengan menambahkan anti-A, anti-B dan anti-D
 - b. Serogrouping/classifying => mencari antibodi dalam serum/plasma dengan mereaksikannya dengan sel grup A, B dan O.
 - c. Pemeriksaan Otomatis => memverifikasi sel darah merah yang bereaksi dengan antibodi dalam serum.

- 3) Metode pemeriksaan golongan darah

Metode pemeriksaan golongan darah ABO antara lain :

- a. Metode slide card
 - b. Metode bioplate
 - c. Metode tabung
 - d. Pemeriksaan WEAK D (jika hasil pemeriksaan rhesus tabung negatif)
- 4) Prosedur pemeriksaan golongan darah

- a. Metode slide card

Tujuan : Untuk menentukan antigen pada eritrosit (cell grouping)

Jika pemeriksaan sampel eritrosit terjadi sebagai berikut :

Aglutinasasi = ada antigen pada sel darah merah

Negatif aglutinasasi / Homogen = tidak ada antigen pada eritrosit

Aglutinasasi Positif

Aglutinasasi Negatif



Gambar 2. 1 Aglutinasasi pada eritrosit

Tabel 2 2 Interpretasi Hasil Golongan Darah Metode Slide Card

Anti-A	Anti-B	Gol. Darah	Anti-D	BA 6%
Aglutinas Positif	Aglutinas Negatif	A	Aglutinas Positif	Aglutinas Negatif
Aglutinas Negatif	Aglutinas Positif	B	Aglutinas Negatif	Aglutinas Negatif
Aglutinas Positif	Aglutinas Positif	AB		
Aglutinas Negatif	Aglutinas Negatif	O		

b. Metode bioplate

Tujuan : untuk menentukan keberadaan antigen pada erosit (cell grouping) dan keberadaan antibodi dalam serum/plasma (serum grouping)

Jika pemeriksaan sampel eritrosit terjadi sebagai berikut :

Aglutinas : ada antigen pada eritrosit

Homogen : tidak ada antigen pada eritrosit

Jika pemeriksaan spesimen plasma terjadi :

Aglutinas : ada antibody didalam plasma/serum

Homogen : tidak adaantobodi didalam plasma/serum

Tingkatan aglutinasi ditentukan sesuai reaksi yang dihasilkan yaitu :

4+ : semua endapan menyatu, cairan jernih

3+ : sedimen terpecah, 3 – 4 bagian, cairan jernih

2+ : banyak gumpalan dengan tekstur kasar, cairan keruh

1+ : banyak gumpalan halus, cairan keruh berwarna kemerahan

± : sepintas seperti gumpalan halus dengan cairan keruh.

Aglutinas jelas, mikroskopis.

Negatif : tidakada aglutinasi / homogen

Tabel 2 3 Interpretasi Hasil Golongan Darah Metode Bioplate

Anti –A Well 1	Anti –B Well 2	Test Sel A Well 3	Test Sel B Well 4	Test Sel O Well 5	AK Well 6	Golongan Darah
Neg	Neg	+	+	Neg	Neg	O
+	Neg	Neg	+	Neg	Neg	A
Neg	+	+	Neg	Neg	Neg	B
+	+	Neg	Neg	Neg	Neg	AB

c. Metode tabung

Tujuan : Untuk menentukan adanya antigen pada eritrosit (cell grouping) dan antibody dalam serum/plasma (serum grouping).

Pembacaan hasil :

- Perhatikan semua tabung jika terdapat hemolisis
- Bacalah satu per satu hasil reaksinya dengan menggoyang pelan serta memutar tabung dengan memperhatikan sedimennya :
 - Ciri-ciri positif : Sedimen menyatu dengan tepi yang tidak rata
 - Ciri-ciri negative : sedimen selnya keras dengan tepi bulat dan rata.
- Ditunjukkan negatif bila endapan dengan mudah tersuspensi kembali (homogen).
- Hasil positif bila sedimen tidak mudah menggumpal.
- Tingkat aglutinasi ditentukan berdasarkan hasil reaksi yang terjadi :s
 - 4+ : endapan menyatu dengan warna cairan jernih.
 - 3+ : terpecahnya endapan menjadi 3-4 segmen, berwarna jernih.
 - 2+ : banyak gumpalan dengan tekstur kasar, berwarna agak keruh.

1+ : banyak gumpalan halus berwarna kemerahan dan keruh.

± : terlihat seperti gumpalan halus yang keruh keruh. Aglutinasi jelas → mikroskopis

neg : tidak ada aglutinasi / homogen

Tabel 2 4 Interpretasi Hasil Golongan Darah Metode Tabung

Anti –A Well 1	Anti –B Well 2	Test Sel A Well 3	Test Sel B Well 4	Test Sel O Well 5	AK Well 6	Golongan Darah
Neg	Neg	+	+	Neg	Neg	O
+	Neg	Neg	+	Neg	Neg	A
Neg	+	+	Neg	Neg	Neg	B
+	+	Neg	Neg	Neg	Neg	AB

2.2. Tinjauan Tentang *Bleeding Time*

2.2.1. Pengertian

Waktu perdarahan (BT) didefinisikan sebagai interval waktu antara onset perdarahan dan penghentian perdarahan karena pembentukan gumpalan darah (Chinara et al., 2019). Fungsi trombosit dan pembekuan akan mempengaruhi hasil waktu perdarahan yang membutuhkan waktu 2-6 menit (Adhana et al., 2018).

2.2.2. Pemeriksaan *Bleeding Time*

Pemeriksaan *Bleeding Time* dilakukan dengan prosedur sebagai berikut (Durachim & Astuti, 2018) :

1) Prinsip pemeriksaan *Bleeding time*

Metode Ivy dan Duke digunakan untuk menguji waktu perdarahan. Metode Ivy dilakukan dengan membuat luka pada di telapak tangan sedangkan metode Duke dengan membuat luka di bawah daun telinga. Metode yang dianjurkan adalah metode Ivy, dengan cara lengan ditahan dengan tekanan 40 mmHg, terdapat penanganan standar untuk pembuluh kapiler yang rusak. Cara *Duke* hanya dapat dilakukan pada bayi karena penahanan tidak dapat dilakukan pada lengan. Dasar pengujian

waktu perdarahan adalah membuat sayatan pada pembuluh darah kapiler baik di telapak tangan maupun di bawah daun telinga. Waktu perdarahan ke dalam luka diukur dan dilaporkan sebagai waktu perdarahan.

2) Tujuan pemeriksaan *Bleeding time*

Dilakukan untuk mengevaluasi hemostasis pembuluh darah dan trombosit.

3) Alat pemeriksaan *Bleeding time*

Alat yang disiapkan saat pemeriksaan waktu perdarahan,:

Metode Ivy menggunakan alat pengukur tekanan darah, jarum, alcohol swab, kertas pengisap, dan timer. Sebelum digunakan, pastikan lancet steril dan stopwatch berfungsi dengan baik.

4) Prosedur uji *Bleeding time*

Metode Duke

- a. Persiapan alat
- b. Desinfeksi daun telinga dengan kapas yang dibasahi alkohol 70% sampai mengering.
- c. Di bagian bawah daun telinga, jarum ditusuk hingga kedalaman 2 mm.
- d. Timer berjalan saat ada tetesan darah dari area yang luka.
- e. Tetesan darah yang menetes diusap dengan kertas pengisap setiap 30 detik.
- f. Timer dihentikan ketika tidak ada lagi tetesan darah dari area yang luka.
- g. Waktu pada timer ditulis sebagai waktu perdarahan pasien.

Metode Ivy

- a. Persiapan bahan.
- b. Pada telapak tangan didesinfeksi dengan kapas yang dibasahi alkohol 70% sampai kering

- c. Manset sphygmomanometer diletakkan di tangan atas dan dipompa hingga 40 mm Hg (supresi dipertahankan saat pengujian).
 - d. Kencangkan kulit tangan bawah dengan tangan kiri sekitar 3 cm di bawah tekukan siku dan buat tusukan dengan jarum sedalam 3 mm.
 - e. Timer diaktifkan saat ada tetes darah dari area yang luka.
 - f. Setiap 30 detik tetesan darah diusap menggunakan kertas saring
 - g. Timer dihentikan ketika tidak ada lagi darah keluar di area yang luka .
 - h. Waktu perdarahan pasien ditulis berdasarkan waktu pada timer saat sudah tidak ada darah yang keluar.
- 5) Interpretasi hasil pemeriksaan *Bleeding time*
- a. Metode Duke : waktu perdarahan terjadi selama 1-3 menit.
 - b. Metode Ivy : waktu perdarahan terjadi selama 1-6 menit.
- 6) Berbagai hal yang berpengaruh pada output pemeriksaan *Bleeding time*

Hasil tes waktu perdarahan dapat dipengaruhi oleh persiapan yang tidak tepat pada saat pra-analisis, analisis, dan pasca-analisis. Pada tahap sebelum pemeriksaan, perhatikan persiapan instrumen, berfungsi serta akurat, pengoperasian monitor tekanan darah Ivy yang benar. Yang harus diperhatikan pada tahap analisis adalah pemilihan lokasi tusukan. Tempat tusukan pada metode Ivy harus dijamin tidak terdapat vena karena jika dimasukkan ke dalam vena maka waktu perdarahan lebih lama. Hasil tes lebih dari 10 menit harus diuji ulang karena kemungkinan penusukkan pada pembuluh vena. Jika hasil tes ulang memang lebih lama dari 10 menit, waktu perdarahan pasien memanjang. Dalam metode Ivy, diameter tetesan darah pertama harus minimal 5 mm. Jika tetesan darah pertama kurang

dari 5 mm, dikhawatirkan tusukan kurang dalam. Penggunaan stopwatch yang tepat waktu juga akan berpengaruh. Timer harus dinyalakan saat tetes darah pertama keluar dari area luka, setiap 30 detik tetes darah akan diusap dan timer dimatikan. Pencatat waktu harus tepat saat tetesan darah berhenti mengalir (tidak ada tetesan darah pada kertas saring). Kesalahan pada pasca analisis dapat terjadi ketika terdapat kesalahan pada hasil yang ditunjukkan seperti kesalahan pada penulisan hasil satuan.

2.3. Tinjauan Tentang *Clotting Time*

2.3.1. Pengertian

Jika ada luka atau jaringan rusak serta pendarahan, tubuh akan menghentikan pendarahan dengan menutup luka dengan bekuan darah (Durachim & Astuti, 2018). *Clotting time* merupakan jarak waktu yang dihitung mulai dari awal perdarahan sampai terbentuknya benang fibrin (Chinara et al., 2019). Kelainan pada faktor pembekuan akan menyebabkan *Clotting time* cenderung meningkat yang normalnya berlangsung sekitar 3 – 8 menit. Efektivitas dari mekanisme pembekuan akan mempengaruhi hasil *Clotting time* (Adhana et al., 2018).

Berbagai zat yang mempengaruhi pembekuan dalam darah dan jaringan, ada yang mempercepat pembekuan disebut zat koagulasi dan yang menghambat pembekuan disebut antikoagulan (Durachim & Astuti, 2018).

2.3.2. Faktor Pembekuan Darah

Faktor koagulasi (faktor pembekuan) adalah beberapa protein yang terlibat dalam respon pembekuan. Hasil dari pembekuan adalah terbentuknya sumbatan hemostatik, luka ditutup serta tidak ada lagi perdarahan. (Durachim & Astuti, 2018).

Faktor koagulasi atau faktor pembekuan adalah protein (misalnya fibrinogen, protrombin, faktor VIII) yang dibutuhkan untuk

pembekuan darah normal. Beberapa faktor pembekuan disintesis oleh hati dan produksinya dapat terganggu jika hati rusak. Orang yang kekurangan faktor pembekuan cenderung mengalami pendarahan berkepanjangan dan mudah memar (Durachim & Astuti, 2018).

Selain peran pembuluh darah dan trombosit untuk menghentikan pendarahan, faktor pembekuan juga berperan sangat penting dalam proses penyembuhan luka. Ada faktor pembekuan dalam tubuh manusia, yakni (Guyton, 2014):

1. Faktor I (Fibrinogen)

Fibrinogen adalah senyawa protein (polipeptida) Fibrinogen (faktor 1340 kDa) adalah glikoprotein larut plasma yang terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida non-identik ($A\alpha$, $B\beta\gamma$)₂ yang secara kovalen dihubungkan oleh jembatan disulfida. Rantai $B\beta$ dan γ mengandung oligosakarida kompleks yang terkait dengan asparagin. Fibrinogen berubah menjadi fibrin dengan bantuan enzim. Fibrin dengan sumbat trombosit ini membentuk gumpalan sekitar 200 hingga 400 mg/dl. Fibrinogen ditemukan dalam berbagai gumpalan darah melalui jalur umum (commonpath). Fibrinogen diubah menjadi filiform fibrin dengan adanya trombin. Fibrinogen diproduksi di hati dan bertindak sebagai protein fase akut (Durachim & Astuti, 2018).

2. Faktor II (Prothrombin)

Protrombin adalah proses pembekuan yang melibatkan protein plasma kemudian menjadi senyawa aktif trombin (faktor IIa) dengan teraktivasinya salah satu faktor yaitu X(Xa) terdapat pada jalur umum koagulasi progresif (Durachim & Astuti, 2018).

3. Faktor III (Thromboplastin, Tissue Thromboplastin)

Peran tromboplastin jaringan yakni mengaktifkan faktor VII untuk pembentukan trombin. Faktor pembekuan tromboplastin jaringan berasal dari sejumlah sumber yang lain di

dalam tubuh, seperti otak dan paru-paru. Prothrombin eksogen terbentuk dari Tromboplastin jaringan serta konversi utama ke jalur koagulasi eksogen yang dikenal sebagai elemen jaringan (Durachim & Astuti, 2018).

4. Faktor IV (Ion Calcium)

Faktor IV atau ion kalsium adalah ion fungsional yang digunakan dalam semua proses pada jalur koagulasi. Kalsium ini merupakan faktor koagulasi esensial pada koagulasi jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik serta jalur koagulasi bersama dalam bentuk ion yang sewaktu-waktu siap terikat pada bentuk ion lainnya. (Durachim & Astuti, 2018).

5. Faktor V (Proakselerin, Labil Factor)

Proaccelerin adalah faktor koagulasi termostabil yang terdapat dalam plasma darah, yang berfungsi baik dalam jalur koagulasi intrinsik maupun ekstrinsik. Proaccelerin mengkatalisasi pembelahan aktif protrombin dari trombin, juga dikenal sebagai akselerator globulin (Durachim & Astuti, 2018).

6. Factor VII (Prokonvertin, stabil factor)

Proconvertin adalah faktor koagulasi atau koagulasi termostabil yang terlibat dalam jalur koagulasi ekstrinsik. Proses ini melibatkan kalsium dan bersama-sama mengaktifkan factor III dan factor X. Juga dikenal sebagai faktor yang mempercepat dan menstabilkan konversi protrombin serum (Durachim & Astuti, 2018).

7. Factor VIII (factor antihemopilia, anti hemopilic globulin)

Faktor antihemofilik adalah faktor pembekuan yang tidak stabil yang berpartisipasi dalam jalur koagulasi intrinsic sebagai sebagai kofaktor dalam aktivasi faktor X. (Durachim & Astuti, 2018).

8. Factor IX (komponen tromboplastin plasma, christmas factor)

Faktor koagulasi IX bertindak menjadi sistem ekstrinsik. Komposisi tromboplastin plasma, faktor koagulasi penyimpanan yang stabil dan terlihat pada jalur koagulasi intrinsik juga dikenal menjadi faktor kongenital & faktor antihemofilik B (Durachim & Astuti, 2018).

9. Faktor X (faktor *stuart-prower*)

Faktor Stuart merupakan faktor koagulasi yang stabil, bekerja pada koagulasi internal dan eksternal dan dapat menggabungkannya untuk melakukan proses koagulasi pada jalur koagulasi umum. (Durachim & Astuti, 2018).

10. Faktor XI (Plasma Thromboplastin Antecedant factor antihemofilia C)

Faktor koagulasi XI atau tromboplastin atau riwayat plasma antihemofilik C bertindak sebagai sistem intrinsik. Pada tromboplastin plasma faktor IX akan teraktivasi melalui pengaktifan faktor koagulasi yang terlibat dalam jalur koagulasi intrinsik (Durachim & Astuti, 2018).

11. Faktor XII (Faktor Hageman, Contact faktor)

Faktor koagulasi XII atau faktor Hageman bertindak sebagai sistem intrinsik. Pengaktifan faktor XI melalui pembekuan intrinsik maka Faktor Hageman akan teraktivasi setelah terpapar oleh kaca atau permukaan asing lainnya (Durachim & Astuti, 2018).

12. Faktor fletcher (Prekalikrein)

13. Faktor Fitzgerald, HMWK (high molecular weight kininogen)

14. Platelet atau trombosit

Trombosit atau disebut juga keping darah merupakan komponen utama darah yang memiliki fungsi utama dalam pembekuan darah. trombosit manusia berukuran kecil dan bulat sehingga memungkinkan masuknya ke dalam pembuluh darah

kapiler serta memposisikan pada posisi optimal untuk menjaga bentuk pembuluh darah. (Durachim & Astuti, 2018).

Trombosit terbentuk di sumsum tulang dengan bentuk yang lebih besar yang disebut megakariosit (sel berinti besar) dan matang menjadi trombosit yang tidak lagi memiliki inti dan beredar didalam darah (Durachim dan Astuti, 2018). Dengan demikian, trombosit adalah struktur aktif. Masa hidup trombosit darah adalah sekitar 8-12 hari (Guyton, 2014).

Pada permukaan trombosit memiliki lapisan glikoprotein yang mencegah perlekatan pada lapisan endotel yang normal dan pada dinding pembuluh darah terutama sel endotel yang rusak akan diinduksi serta menempel didalam pembuluh pada jaringan kolagen yang terbuka. Selain itu pada membran terdapat fosfolipid yang banyak mengaktifkan proses pembekuan darah pada berbagai jalur (Guyton, 2014).

2.3.3. Mekanisme pembekuan darah

Tiga mekanisme utama dari tubuh untuk menghentikan perdarahan ketika pembuluh darah rusak yaitu (Durachim & Astuti, 2018) :

1) Melakukan pengkerutan (konstriksi)

Jika ada luka atau robekan pada jaringan, komponen cairan jaringan akan mengalir seperti serotonin yang merangsang penyempitan pembuluh darah atau vasokonstriksi.

2) Aktivitas trombosit.

Setelah cedera vaskular, trombosit menempel pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Mikrofibril subendotel berikatan dengan vWF makroskopik (faktor Von Willebrand), berikatan dengan membran trombosit yang berfungsi adhesi. Trombosit akan berubah menjadi aktif serta melepaskan susunan granula yang ada (reaksi pelepasan) dan salah satu granula yang terlepas adalah Tromboksan A₂. Pada bagian yang terluka, trombosit yang aktif melepaskan adenosin difosfat dalam jumlah tertentu

sehingga trombosit lain akan saling menempel (agregasi). Adhesi dan agregasi ini merupakan respons terhadap kerusakan vaskular yang sedang berlangsung.

- 3) Aktivitas komponen pembekuan darah lainnya di dalam plasma darah.

Berbagai faktor pembekuan dan trombosit akan saling memberi sinyal agar melakukan perjalanan ke area yang cedera untuk membantu menutup luka.

Di antara mekanisme yang berperan dalam hemostasis, koagulasi terjadi dalam tiga langkah utama yaitu (Guyton, 2014) :

- 1) Respon pecahnya pembuluh darah atau rusaknya darah itu sendiri, serangkaian kimia kompleks terjadi didalam darah melibatkan factor pembekuan. Aktivator prothrombin merupakan hasil akhir dari pembentukan kompleks zat aktif factor pembekuan.
- 2) Aktivator protrombin mengubah protrombin menjadi trombin.
- 3) Trombin merupakan enzim yang mengubah fibrinogen menjadi serat fibrin dan menghubungkan trombosit, sel darah, dan plasma untuk membentuk bekuan darah.

Ketika ada trauma pada dinding pembuluh darah dan jaringan sekitar maka terjadi rangkaian proses koagulasi yang kompleks yang dimulai dari trauma pada darah atau kontak darah dengan sel endotel yang rusak, kolagen atau komponen jaringan lain. Dalam setiap kejadian, mekanisme ini mengarah pada pembentukan activator protrombin (Guyton, 2014).

Aktivator protrombin biasanya terbentuk dalam dua cara yang terus berinteraksi satu sama lain melalui jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Mekanisme ekstrinsik dimulai dengan kerusakan dinding pembuluh atau jaringan ekstrasvaskular yang rusak akibat paparan darah. Jalur ekstrinsik dapat terjadi melalui (Guyton, 2014):

1) Pelepasan faktor jaringan

Jaringan yang rusak melepaskan beberapa faktor yang dikenal sebagai faktor jaringan atau tromboplastin jaringan termasuk fosfolipid dari membran jaringan serta lipoprotein kompleks sebagai enzim proteolitik.

2) Aktivasi faktor X, peranan faktor VII dan faktor jaringan.

Kompleks lipoprotein dan faktor jaringan kemudian bergabung dengan faktor VII dengan adanya ion kalsium untuk bertindak sebagai enzim melawan faktor X untuk membentuk factor aktif Xa.

3) Efek Faktor Xa dalam membentuk aktivator prothrombin, peranan faktor V.

Trombosit melepaskan Faktor Xa yang mengikat fosfolipid jaringan yang merupakan bagian dari faktor jaringan atau fosfolipid tambahan. Trombosit dan faktor V akan membentuk senyawa yang disebut aktivator prothrombin. Hanya beberapa saat dengan ion Ca, senyawa tersebut akan mengurai protrombin menjadi trombin sehingga terjadi pembekuan darah.

Mekanisme terbentuknya aktivator protrombin yang kedua dimulai dengan blood injury atau kolagen yang terpajan dari rusaknya dinding pembuluh darah pada jalur intrinsik. Proses ini terjadi melalui (Guyton, 2014) :

1) Teraktivasinya faktor XII dan pelepasan fosfolipid trombosit akibat darah yang terkena trauma

Bila factor XII terganggu misalnya berkontak dengan kolagen maka akan menyebabkan teraktivasinya faktor XIIa. Selain itu trauma terhadap darah akan mengakibatkan rusaknya trombosit karena bersentuhan dengan kolagen yang menyebabkan banyaknya pelepasan fosfolipid trombosit yang mengandung lipoprotein (factor 3 trombosit) yang berperan dalam proses pembekuan (Guyton, 2014).

2) Pengaktifan factor XI

Faktor XIIa bekerja secara enzimatik dan mengaktifkan faktor XI yang merupakan langkah kedua dari jalur intrinsik yang membutuhkan quinnogen HWMK (kininogen dengan berat molekul tinggi) dan dipromosikan oleh prekalikrein (Guyton, 2014).

3) Pengaktifan factor IX oleh factor Xa

Factor XIa bekerja secara enzimatik dan mengaktifkan faktor IX (Guyton, 2014).

4) Teraktivasinya faktor X dan peranan factor VIII.

Teraktivasinya faktor X merupakan gabungan dari Faktor IXa, faktor VIIIa dan factor trombosit III serta fosfolipid trombosit yang rusak. Jika faktor VIII dan trombosit kurang, langkah ini terhambat (Guyton, 2014).

5) Kerja factor Xa dalam pembentukan activator prothrombin peran factor V

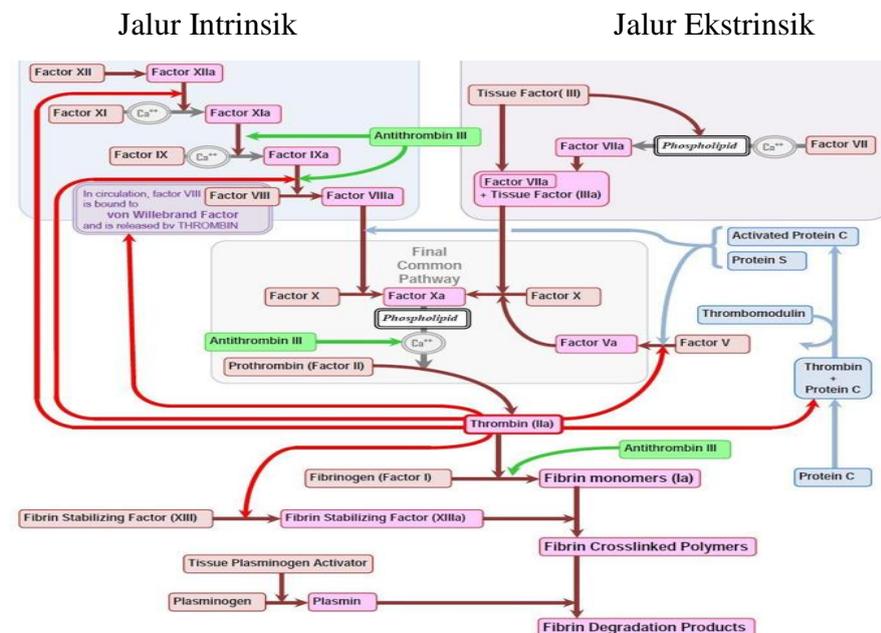
Hal ini merupakan tahap akhir jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Aktivator prothrombin akan terbentuk melalui gabungan faktor Xa dengan faktor V serta trombosit. Beberapa saat kemudian akan memecah protrombin menjadi trombin dalam proses pembekuan darah (Guyton, 2014).

Pada proses perubahan prothrombin menjadi thrombin dimulai dengan (Guyton, 2014) :

- 1) Aktivator prothrombin terbentuk sebagai akibat kerusakan pada zat-zat dalam darah.
- 2) Adanya ion Ca dalam jumlah yang mencukupi pada activator protrombin akan menyebabkan prothrombin berubah menjadi thrombin
- 3) Thrombin menyebabkan polimerisasi unsur fibrinogen menjadi benang fibrin dalam waktu 10-15 detik berikutnya.

Jadi aktivator prothrombin menyebabkan terbatasnya kecepatan pembekuan darah. Trombosit berperan merubah prothrombin menjadi thrombin yang disebabkan jumlah prothrombin yang menempel pada reseptor prothrombin pada trombosit yang berikatan dengan jaringan yang rusak (Guyton, 2014).

Thrombin merupakan enzim protein dengan kemampuan proteolitik yang lemah yang mengurai fibrinogen menjadi fibrin. Thrombin akan melepaskan 4 peptida dari setiap unsur fibrinogen yang memiliki berat molekul yang rendah sehingga membentuk satu fibrin monomer yang berpolimerisasi dengan molekul fibrin monomer lainnya secara otomatis menjadi benang fibrin yang panjang atau retikulum bekuan darah. Bekuan darah terdiri atas jaringan benang fibrin disekitar area luka yang menjerat sel-sel darah, trombosit dan plasma sehingga benang fibrin akan melekat pada permukaan pembuluh darah yang rusak. Selanjutnya, bekuan darah melekat pada lubang di pembuluh untuk mencegah kebocoran berikutnya (Guyton, 2014).



Gambar 2.2 Jalur Koagulasi (Jalur Ekstrinsik, Jalur Intrinsik dan Jalur Bersama Dalam Proses Pembekuan Darah)

2.3.4. Pemeriksaan *Clotting Time*

1) Prinsip pemeriksaan *Clotting Time*

a. **Metode Lee-white**

Metode dengan menggunakan 4 tabung, masing-masing berisi 1ml darah utuh, selanjutnya miringkan tabung secara perlahan setiap 30 detik agar darah menyentuh dinding tabung dan terbentuk gumpalan.

b. **Metode Slide**

Waktu koagulasi dihitung dari saat darah mengalir dari ujung jari setelah tusukan hingga munculnya fibrin dalam tetesan darah pada kedua tujuan.

2) Tujuan pemeriksaan *Clotting Time*

Melihat lamanya waktu yang dibutuhkan darah setiap orang membentuk bekuan darah.

3) Alat pemeriksaan *Clotting Time*

Metode Lee-white

- a. *Tourniquet*
- b. Tabung reaksi berdiameter 7-8mm
- c. *Water bath*
- d. *Stopwatch*
- e. Kapas
- f. Spuit
- g. Alkohol 70%

Metode Slide

- a. Kaca objek
- b. *Stopwatch*
- c. Kapas
- d. Spuit
- e. Alkohol 70%
- f. Jarum

4) Prosedur pemeriksaan *Clotting Time*

Metode Lee White

- a. Persiapan alat.
- b. *Waterbath* dinyalakan dengan suhu 37°C.
- c. Pengambilan darah sebanyak 3-4 cc pada vena. Saat tetes darah terlihat dispuir maka *stopwatch* dinyalakan.
- d. Darah dimasukkan ke dalam 4 buah tabung reaksi masing-masing 1 cc.
- e. Darah dalam tabung reaksi tersebut disimpan dalam *waterbath* dengan suhu 37°C.
- f. Setiap 30 detik dilihat terjadinya bekuan pada tabung 1 dengan cara dimiringkan (tabung 2,3 dan 4 jangan sampai tergoyang).
- g. Jika darah pada tabung 1 sudah membeku, dilakukan hal yang sama pada tabung 2,3 dan 4.
- h. *Stopwatch* dihentikan ketika darah pada tabung 4 telah membeku.
- i. Hitung waktu bekuan rata-rata dari tabung ke-2, ke-3 dan ke-4, dan dilaporkan sebagai masa pembekuan darah.

Metode Slide

- a. Alat dan bahan yang dibutuhkan disiapkan.
- b. Darah vena diambil sebanyak 0,5-1,0 cc, *stopwatch* dinyalakan ketika tetes darah pertama terlihat didalam ujung spuit.
- c. Darah ditetaskan pada gelas objek.
- d. Tetes darah dikail setiap 30 detik, sampai terbentuk gumpalan.
- e. *Stopwatch* dihentikan ketika sudah terbentuk benang fibrin.
- f. Waktu yang diperlukan darah membentuk benang fibrin dicatat untuk dilaporkan.

- 5) Interpretasi hasil pemeriksaan *Clotting Time*
 - a. Metode Lee and white : 9-15 menit
 - b. Metode *slide*/gelas objek : 2-6 menit
- 6) Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan *Clotting Time*

Ber macam-macam kesalahan teknik yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan, kesalahan yang dapat memperpendek masa pembekuan, seperti:

- 2 Percampuran darah dengan tromboplastin jaringan
- 3 Pungsi vena yang tidak segera berhasil baik
- 4 Adanya busa atau gelembung dalam spuit

Selain itu diameter tabung yang digunakan pada metode tabung dapat mempengaruhi hasil penelitian, dengan semakin besar diameter tabung maka waktu pembekuan darah akan semakin lama. Tabung yang tidak akan diperiksa tidak boleh dikocok, karena pengocokan mempercepat pembekuan darah. Tabung yang digunakan juga harus bersih dan kering, tabung yang kotor dapat mempercepat pembentukan bekuan darah sedangkan tabung yang basah dapat menyebabkan sampel darah terpisah. Tabung yang digunakan harus ditutup dengan silikon agar tidak mengganggu fungsi trombosit.

Waktu pembekuan pada metode slide lebih cepat karena darah menggumpal lebih cepat daripada metode Lee and White karena darah sepenuhnya menyentuh permukaan slide dan slide juga memiliki luas permukaan yang lebih besar untuk mempercepatnya. memperpanjang waktu pembekuan darah. Perhatian juga harus diberikan pada kebersihan peralatan gelas yang digunakan, karena hal ini mempengaruhi hasil pengujian.

Jika kelainan ditemukan atau waktu pembekuan memanjang, hasil ini merupakan indikasi untuk menyelidiki lebih lanjut faktor pembekuan mana yang aktivitasnya menurun,

dan tes tambahan seperti jumlah dan fungsi trombosit dapat dilakukan.

2.4. Tinjauan Tentang Hubungan *Bleeding Time* dan *Clotting Time* Terhadap Golongan Darah ABO

Darah terdiri dari dua komponen yaitu plasma darah dan sel-sel darah. Plasma darah mengandung protein yang tersusun atas albumin yang menjaga tekanan osmotik darah, fibrinogen yang berperan dalam pembekuan darah, globulin sebagai antibodi yang berperan sebagai salah satu penentu dalam sistem golongan darah manusia. Sel-sel darah terdiri atas sel darah merah (eritrosit 45%), sel darah putih (leukosit) dan trombosit (1%) (Darmawan & Irawan, 2015).

Sel darah merah mengandung antigen, yaitu unsur biologis dengan bentuk dan struktur kimiawi yang kompleks, serta berat molekul yang cukup besar untuk merangsang antibodi. Kebanyakan antigen berasal dari molekul protein. Pada leukosit terdapat 2 antigen yaitu human leucocyte antigen (HLA) dan human neutrophil antigen (HNA). HLA sangat imunogenik dan diekspresikan pada dinding sel inti, yaitu limfosit, granulosit, dan monosit. Reaksi inkompatibilitas HLA dapat menghasilkan Ab terhadap HLA. Antibodi HLA umumnya ditemukan pada wanita yang sering melahirkan. Selain HLA, terdapat pula bentuk leukosit Ag yaitu human neutrophil antigen/HNA pada neutrofil. Reaksi neutrofil Ag dan Ab dapat mengakibatkan penurunan jumlah neutrofil (neutropenia) pada bayi baru lahir (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

Trombosit merupakan partikel kecil yang berperan penting dalam mengontrol perdarahan serta mengaktifasi faktor pembekuan dalam plasma darah (Wulansari et al., 2019). Dinding trombosit pun mengandung Ag khusus yang disebut human platelet antigen (HPA). Sebanyak 33 jenis HPA yang terletak di glikoprotein membran trombosit telah diidentifikasi. inkompatibilitas HPA menyebabkan Ab menjadi HPA. Antibodi HPA (Ab) menyebabkan penurunan jumlah trombosit darah (trombositopenia) (Maharani, Eva & Noviar, 2018).

Antibodi yang terdapat dalam plasma darah merupakan jenis protein berupa gamma globulin. Kebanyakan berupa molekul immunoglobulin IgM dan IgG (Guyton, 2014). Proses imunohematologi terjadi karena reaksi antigen dan antibodi sehingga terjadi hemaglutinasi atau aglutinasi pada sistem golongan darah ABO. Oleh karena reaksi tersebut antigen disebut sebagai aglutinogen dan antibodi disebut sebagai agglutinin (Arif et al., 2015). Agregasi dapat terjadi karena sel darah merah mengandung antigen α dan β . Antigen ini akan bereaksi dengan antibodi dalam serum. Setiap golongan darah memiliki struktur antigenik yang membedakan antara golongan darah (klasifikasi darah ABO) (Oktari & Silvia, 2016). Jadi, Sistem golongan darah ABO ditentukan oleh ada tidaknya antigen A atau antigen B yang diekspresikan dalam sel darah merah dan ada tidaknya antibodi (Ab) A dan/atau B dalam serum/plasma (Maharani, Eva & Noviar, 2018). Antigen golongan darah ABO diwariskan sebagai determinan dari Mendel sehingga atas dasar itu individu dikategorikan dalam empat golongan darah yaitu A, B, AB dan O (Chinara et al., 2019).

Hemostasis ini merupakan respons terhadap penghentian kehilangan darah yang dimediasi oleh penyempitan pembuluh darah, adhesi, agregasi trombosit, dan keterlibatan aktif faktor pembekuan dalam protein plasma. Saat terluka atau cedera, pembuluh darah akan terpotong atau dinding pembuluh darah pecah sehingga terjadi pendarahan. Ketika pembuluh darah rusak, setiap komponen dari proses hemostasis menunjukkan banyak reaksi. Respon pertama yang timbul dari pembuluh darah adalah vasokonstriksi sebagai respon terhadap gangguan integritas dindingnya. (Durachim & Astuti, 2018). Trombosit mengeluarkan serotonin sebagai zat yang berperan sebagai vasokonstriktor. Kontraksi disebabkan oleh kejang miogenik lokal, faktor autosidal lokal dari jaringan dan trombosit yang trauma, dan berbagai refleks saraf. (Guyton, 2014).

Ketika trombosit bersentuhan dengan permukaan pembuluh darah yang rusak, terutama serat kolagen dinding pembuluh darah, sifat-sifat trombosit segera berubah secara drastis. Trombosit menjadi lengket dengan

menempelkan pada kolagen jaringan dan protein (vWF), yang berpindah dari plasma ke jaringan yang mengalami trauma (Guyton, 2014). Faktor *Von Willebrand* (vWF) berperan terhadap adhesi platelet atau adhesi trombosit. vWF adalah sebuah glikoprotein multimer berukuran besar yang terdapat dalam plasma dan sub endotel pembuluh darah. Golongan darah ABO dan polimorfisme genetic mempengaruhi kadar vWF dalam darah (Sari & Islam, 2016). Waktu perdarahan dan pembekuan secara signifikan dipengaruhi oleh kadar vWF dalam sistem golongan darah ABO (Gupta et al., 2021). Diketahui golongan darah non O mempunyai kadar vWF 25% lebih tinggi dibandingkan golongan darah O (Sari & Islam, 2016). Trombosit akan mengeluarkan adenosin difosfat dan tromboksan pada saat terjadi adhesi sehingga terjadi pula agregasi platelet-platelet yang membentuk sumbat trombosit atau sumbat platelet. Perdarahan hanya dapat dihentikan sementara dengan sumbat trombosit dan diperkuat dengan pembentukan bekuan melalui jalur koagulasi untuk menutup pembuluh darah yang rusak (Durachim & Astuti, 2018).

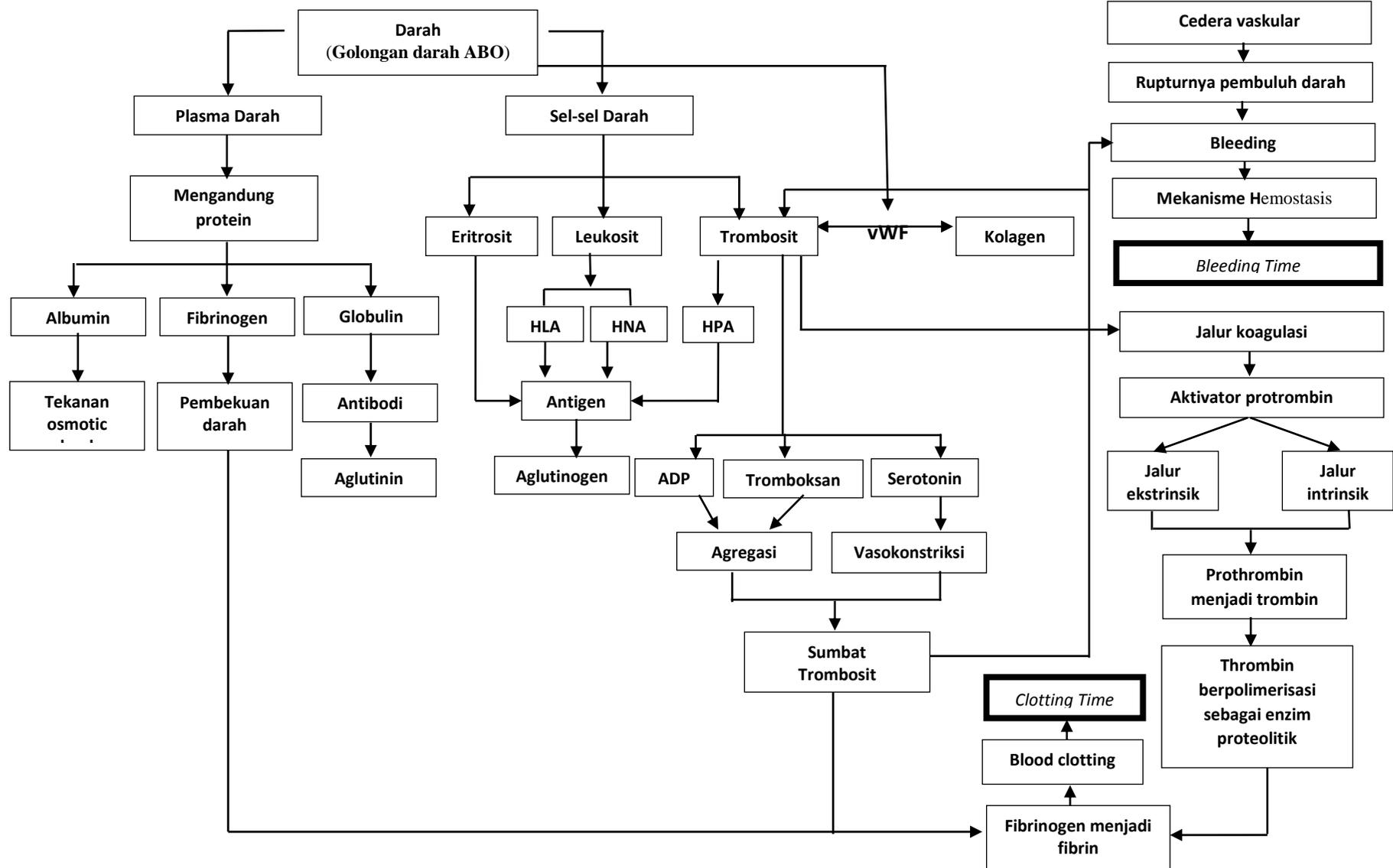
Pengaktifan jalur koagulasi sebagai respon lanjutan terhadap rupturnya pembuluh darah akan mengaktifasi substansi yang kompleks disebut aktivator prothrombin. Mekanisme ini dimulai saat terjadinya trauma hingga bereaksinya darah dengan sel endotel yang rusak atau kolagen. Ada dua alur terbentuknya aktivator prothrombin yaitu jalur yang dimulai saat terjadi trauma pada dinding pembuluh darah dan sekitarnya dikenal sebagai jalur ekstrinsik dan jalur yang menyebabkan berkontakannya faktor XII dan trombosit dengan kolagen di dinding pembuluh darah dikenal dengan jalur intrinsik. Reaksi pembekuan darah dapat dipercepat dengan mudah pada jalur ekstrinsik dan intrinsik dengan adanya kerja ion kalsium. Pembekuan darah dapat dicegah dari tubuh manusia melalui deionisasi kalsium sampai dibawah ambang pembekuan. Kerja activator prothrombin dalam mengubah prothrombin menjadi thrombin akan lebih cepat dengan bantuan ion Ca. Thrombin sendiri merupakan enzim yang mempunyai kemampuan proteolitik yang lemah yang menyebabkan polimerisasi

molekul fibrinogen dalam waktu sekitar 10 – 15 menit berubah menjadi benang fibrin (Guyton, 2014).

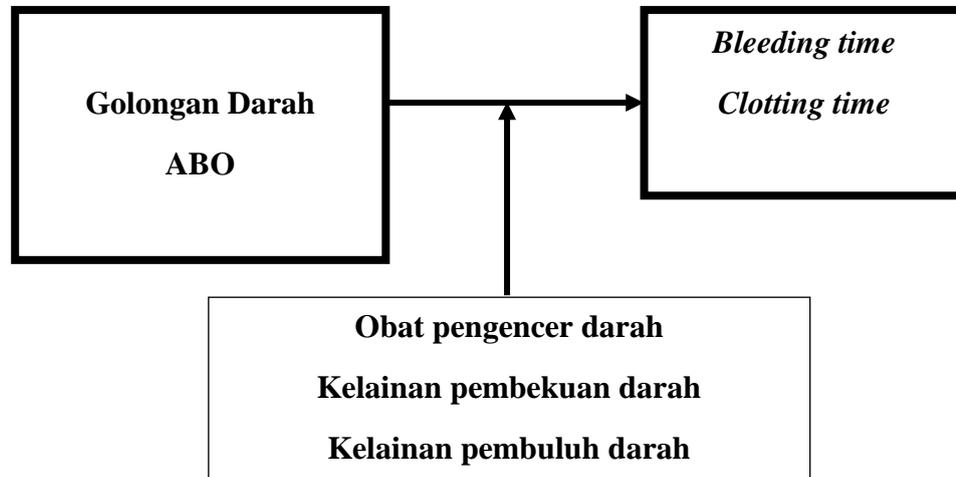
Gumpalan darah yang terdiri dari jaringan untaian fibrin berjalan ke segala arah, melibatkan sel darah, trombosit dan plasma. Untaian fibrin juga menempel pada permukaan pembuluh darah yang rusak. Oleh karena itu, bekuan darah melekat pada pembukaan vena dan mencegah pendarahan lebih lanjut (Guyton, 2014). Tes hemostatik termasuk tes skrining untuk mengevaluasi sistem koagulasi intrinsik dan ekstrinsik dan konversi pusat fibrinogen menjadi fibrin. Studi dasar hemostasis meliputi waktu perdarahan dan waktu pembekuan (Wulansari et al., 2019). Pada mekanisme hemostasis normalnya masa perdarahan (*bleeding time*) akan berlangsung sekitar 2-6 menit. *Bleeding time* merupakan interval waktu saat mulai terjadinya luka sampai terbentuknya sumbat trombosit. Fungsi trombosit dan jalur koagulasi sangat mempengaruhi hasil dari *bleeding time*. Sehingga pemeriksaan dapat digunakan sebagai petunjuk untuk mengetahui defisiensi trombosit (Arif et al., 2015). Waktu pembekuan merupakan jarak waktu saat mulai terjadi perdarahan sampai terbentuk benang fibrin (Chinara et al., 2019). Adanya kelainan pada faktor pembekuan akan membuat *Clotting time* cenderung meningkat yang normalnya berlangsung sekitar 3 – 8 menit. Efektivitas dari mekanisme pembekuan darah sangat mempengaruhi hasil *clotting time* (Adhana et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Gupta et al (2021) menemukan bahwa perempuan memiliki durasi perdarahan yang jauh lebih tinggi daripada laki-laki. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Adhana et al (2018) menyatakan perempuan memiliki nilai BT dan CT yang lebih lama dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan oleh perbedaan hormonal antara laki-laki dan perempuan. Dengan kadar estrogen yang lebih tinggi pada wanita yang menurunkan kadar fibrinogen dalam plasma darah sehingga meningkatkan waktu perdarahan dan pembekuan pada wanita dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini menyebabkan lamanya waktu perdarahan akibat terjadinya pelebaran pembuluh darah (Adhana et al., 2018).

2.5. Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis

Ada perbedaan antara *bleeding time* dan *clotting time* pada wanita terhadap golongan darah ABO.

2.8 Definisi Operasional

Tabel 2 5 Definisi Operasional *Bleeding Time* Dan *Clotting Time* Pada wanita terhadap Golongan Darah ABO

No	Variabel	Definisi Operasional	Indikator	Alat Ukur	Parameter
1	<i>Bleeding Time</i>	Waktu terjadinya luka sampai terhentinya darah yang mengalir keluar.	Dilakukan 1 kali pengukuran sekitar 2 - 6 menit	Metode duke	Cepat : < 2 menit Normal : 2-6 menit Lama : > 6 menit
2	<i>Clotting Time</i>	Waktu mulai darah mengalir keluar sampai terjadinya	Dilakukan 1 kali pengukuran sekitar 3 - 8	Metode slide (objek glass)	Cepat : < 3 menit Normal : 3-8 menit

		bekuan terdapat seperti benang jika diangkat menggunakan jarum.	menit		Lama : > 8 menit
3	Golongan Darah ABO	Golongan darah subjek diklasifikasikan sebagai golongan darah A, B, AB dan O.	Dilakukan 1 kali pengukuran sekitar 3 menit (bagi subjek yang belum mengetahui golongan darahnya). Bagi subjek yang sudah mengetahui golongan darahnya, dituliskan langsung pada catatan observasi.	Metode slide card	Kategori golongan darah : A B AB O