

Dinamika Fase Pra-Analitik dan Transformasi Teknologi Fraksinasi Serum serta Plasma Darah: Dari Sentrifugasi Makro hingga Platform Mikrofluida Mutakhir

Muhammad Fakhri Ramadhan, S.Si., M.Biomed.
Fakultas Kedokteran dan Gizi
IPB University

Urgensi Fraksinasi Spesimen dalam Validitas Diagnostik Klinik

Pemisahan komponen darah menjadi fraksi serum dan plasma merupakan salah satu determinan paling krusial dalam rantai pemrosesan spesimen di laboratorium klinik. Secara fisiokimia, serum diisolasi dari sampel darah yang telah mengalami kaskade koagulasi spontan secara sempurna, sedangkan plasma diperoleh dengan menginhibisi proses pembekuan melalui penambahan agen antikoagulan spesifik sebelum dilakukan pemisahan fisik. Kedua matriks biologis berspesifikasi tinggi ini diaplikasikan secara luas sebagai substrat utama dalam berbagai evaluasi diagnostik, meliputi kuantifikasi kadar glukosa, profil lipid (kolesterol), aktivitas kinetika enzim, fraksinasi protein, bioindikator hormonal, konstituen elektrolit, hingga penanda biokimia (*biomarker*) patologis spesifik. Oleh karena itu, efisiensi dan keberhasilan pada tahapan separasi ini memegang peranan absolut dalam menentukan akurasi analitis serta akurasi interpretasi klinis hasil laboratorium (Al-Aqbi et al. 2021).

Modalitas Standar Emas: Mekanisme Gaya Sentrifugal dan Variabilitas Operasional

Hingga saat ini, protokol standar yang paling dominan diimplementasikan untuk memisahkan fase serum dan plasma adalah metode sentrifugasi. Prinsip mekanis modalitas ini bertumpu pada penerapan gaya sentrifugal relatif (RCF) melalui akselerasi putaran, yang memaksa komponen-komponen darah terfraksinasi berdasarkan gradien densitas massa masing-masing elemen. Elemen seluler yang memiliki densitas lebih tinggi (eritrosit, leukosit, trombosit) akan terendapkan membentuk pelet di kompartemen dasar tabung, sementara fase supernatan jernih berupa serum atau plasma akan terisolasi secara sempurna di lapisan atas. Keberterimaan metode ini dalam jangka panjang didasarkan pada efektivitas mekanisnya, simplisitas prosedur, serta kapabilitasnya dalam memproduksi volume spesimen dengan tingkat kemurnian (*purity*) yang tinggi (Sebayang et al. 2021).

Meski demikian, efisiensi pengendapan ini sangat dipengaruhi oleh multi-variabel teknis yang kompleks. Parameter-parameter kritis seperti:

- Kecepatan angular (RPM) dan durasi waktu pemutaran berpengaruh langsung pada pembentukan pelet seluler.
- Regulasi termal (suhu) dan spesifikasi material tabung menentukan stabilitas fisik komponen sampel.

- Formulasi kimia antikoagulan serta interval waktu *post-venipuncture* (jarak waktu antara flebotomi dan pemrosesan) memengaruhi integritas biokimia darah.

Deviasi pada parameter separasi, seperti laju pemutaran yang terlalu lambat, dapat memicu degradasi komponen darah atau alterasi kadar analit akibat perpanjangan kontak seluler. Sebaliknya, paparan gaya mekanis yang berlebih akibat kecepatan putaran yang melampaui ambang batas toleransi fisik sel akan menginduksi hemolisis, sehingga terjadi kebocoran konstituen intraseluler eritrosit yang mengkontaminasi supernatan dan merusak akurasi data analitik (Sebayang et al. 2021).

Kerentanan Fase Pra-Analitik: Dampak Temporal dan Stabilitas Preservasi Sampel

Kajian literatur kontemporer mengidentifikasi bahwa fase pra-analitik—yang mengintegrasikan seluruh prosedur pra-pemeriksaan seperti teknik pengambilan spesimen, manajemen penyimpanan, logistik transportasi, hingga manipulasi fisik separasi—merupakan klaster penyumbang eror terbesar terhadap ketidakesesuaian hasil uji laboratorium. Bukti empiris menunjukkan bahwa prolongasi durasi pemisahan serum hingga tiga jam pada suhu ruang berkorelasi signifikan terhadap fluktuasi kuantifikasi kadar albumin. Fenomena ini menegaskan bahwa semakin lama penundaan pemisahan fase cair dari komponen sel aktif, semakin tinggi deviasi risiko alterasi konsentrasi analit target (Nikma et al. 2025).

Di samping albumin, beberapa parameter metabolik dan elektrolit menunjukkan kerentanan kinetik yang tinggi terhadap keterlambatan penanganan pra-analitik:

- **Glukosa:** Mengalami penurunan konsentrasi secara progresif akibat pemanfaatan substrat dalam proses glikolisis dan metabolisme seluler yang tetap berlangsung pasca-pengambilan darah.
- **Kalium:** Mengalami peningkatan kadar serum (*pseudohyperkalemia*) dalam supernatan akibat kegagalan pompa ion dan kebocoran membran eritrosit.
- **Laktat dan Aktivitas Enzim:** Sangat rentan mengalami fluktuasi akibat stres seluler dan iskemia in vitro.

Oleh karena itu, berbagai panduan internasional sangat merekomendasikan pemrosesan dan separasi darah sesegera mungkin guna memitigasi bias analitis pada parameter yang labil (Nikma et al. 2025).

Selain faktor temporal, anomali pada protokol penyimpanan berupa pembekuan spesimen pra-sentrifugasi juga menjadi sorotan tajam dalam riset biomedis. Paparan suhu sub-nol pada sampel darah utuh (*whole blood*) sebelum pemisahan fisik terbukti mengubah hasil analisis kolesterol, fraksi protein, dan aktivitas enzimatis. Data penelitian mendokumentasikan adanya diskrepansi kadar kolesterol yang riil antara serum yang langsung disentrifugasi dengan serum yang mengalami pembekuan awal. Kerusakan ini disebabkan oleh pembentukan kristal es saat pembekuan yang merusak arsitektur membran sel dan memicu denaturasi struktural pada kompleks lipoprotein serta makromolekul protein (Mowendu et al. 2025).

Limitasi Sentrifugasi Konvensional dan Evolusi Platform Mikrofluida

Meskipun memegang predikat sebagai standar baku, instrumentasi sentrifugasi memiliki keterbatasan inheren yang membatasi fleksibilitas operasionalnya. Teknologi ini membutuhkan perangkat mekanis bermassa besar, ketersediaan jaringan listrik kontinu, ruang laboratorium yang memadai, serta operator dengan kompetensi teknis khusus. Selain itu, durasi yang dibutuhkan untuk menyelesaikan satu siklus pemisahan dinilai kurang efisien. Karakteristik tersebut menjadi hambatan logistik utama ketika diimplementasikan pada wilayah terpencil, fasilitas kesehatan dengan keterbatasan sumber daya, skenario tanggap darurat bencana, atau integrasi dalam layanan *point-of-care testing* (POCT) yang menuntut kecepatan (Tarim et al. 2026).

Sebagai solusi disruptif terhadap limitasi tersebut, pengembangan dialihkan pada pemanfaatan arsitektur mikrofluida untuk isolasi plasma darah. Teknologi ini mengendalikan manipulasi hidrodinamika fluida di dalam saluran berskala sub-milimeter guna memisahkan fase plasma dari komponen selular secara presisi. Modalitas ini menawarkan keunggulan berupa reduksi volume spesimen secara ekstrem, kinetika separasi yang sangat cepat, serta penyederhanaan arsitektur instrumen pendukung (Wang et al. 2021).

Platform mikrofluida sangat ideal untuk mendukung aplikasi POCT karena kompatibel dengan volume sampel minimal (*micro-sample*) seperti darah kapiler hasil penusukan ujung jari. Melalui volume yang serealistik mungkin, pemisahan plasma murni tetap dapat dicapai guna mendeteksi berbagai biomarker spesifik, menjadikannya pilar penting dalam akselerasi diagnosis dini, penapisan epidemiologis, dan perluasan jangkauan layanan kesehatan di daerah pedalaman (Tarim et al. 2026).

Klasifikasi Arsitektur Geometri dan Mekanisme Mikrofluida Pasif

Efisiensi penapisan plasma pada sistem mikrofluida sangat bergantung pada desain arsitektur dan geometri saluran mikro yang dilewati fluida. Berbagai konfigurasi geometri telah dikembangkan dan dievaluasi (Maurya et al. 2022), antara lain:

- Struktur percabangan tipe *T-junction* dan *Y-junction*.
- Saluran heliks atau spiral (*spiral channel*).
- Saluran melengkung (*curved channel*).
- Sistem multi-percabangan (*trifurcation*).

Di antara variasi geometri tersebut, konfigurasi saluran spiral menunjukkan efisiensi pemisahan yang superior. Hal ini disebabkan oleh kemampuan geometri spiral dalam memanfaatkan interaksi konstan antara gaya inersia dominan dan aliran kapiler sekunder (pusaran Dean/*Dean vortices*) yang secara mekanis mengonsentrasikan elemen selular pada posisi ekuilibrium tertentu di dekat dinding dalam saluran, sehingga mengisolasi aliran plasma murni ke saluran keluar yang berbeda (Maurya et al. 2022).

Lebih lanjut, tren riset juga berfokus pada optimasi metode pemisahan plasma pasif berbasis *lab-on-chip* (LoC). Berbeda dengan sistem aktif, metode pasif sepenuhnya

mengeliminasi kebutuhan pasokan energi atau medan gaya eksternal seperti medan listrik, magnetik, atau gelombang akustik. Mekanisme pemisahan murni bersandar pada optimalisasi gaya-gaya alami, meliputi gaya gravitasi, laju sedimentasi intrinsik, batasan ukuran geometris sel darah, dan efek aliran kapiler spontan. Karakteristik nir-energi ini menjadikan metode pasif jauh lebih ekonomis, andal, dan aplikatif untuk instrumen portabel dibandingkan sistem aktif (Khatoun & Ahmad 2023).

Contoh metodologi pasif yang sering diintegrasikan dalam ekosistem mikrofluida meliputi (Tanjaya et al. 2023):

- **Membran Mikropori:** Bekerja berdasarkan prinsip *size-exclusion*, di mana pori-pori mikro bertindak sebagai penghalang fisik bagi eritrosit dan leukosit yang berukuran lebih besar, sementara fase cair plasma dapat mengalir melewati membran dengan lancar.
- **Filtrasi *Dead-End* dan *Cross-Flow*:** Mengatur arah aliran fluida untuk meminimalkan akumulasi sel pada permukaan filter yang dapat memicu penyumbatan (*clogging*).
- ***Sedimentation Chamber*:** Memanfaatkan perbedaan laju pengendapan alami partikel seluler dalam ruang retensi khusus.
- ***Deterministic Lateral Displacement (DLD)*:** Menggunakan susunan tiang mikro (*micropillar arrays*) untuk membelokkan trajektori sel darah secara mekanis berdasarkan diameter hidrodinamiknya.

Integrasi Lab-on-Chip (LoC), Kertas Terfungsionalisasi, dan Personalisasi Medis

Implementasi fungsional dari integrasi struktur *nano-junction* pada perangkat mikrofluida menunjukkan performa analitis yang menjanjikan. Sistem ini mampu merampungkan isolasi plasma murni dari sampel darah utuh (*whole blood*) dalam kurun waktu kurang dari lima menit dengan efisiensi ekstraksi mencapai sekitar 62%. Keunggulan teknis utama dari arsitektur *nano-junction* ini adalah kemampuannya secara signifikan menekan interferensi dari reruntuhan sel darah merah serta makromolekul protein tertentu yang kerap menjadi faktor pengganggu (*confounding factors*) dalam akurasi pembacaan instrumen laboratorium (Al-Aqbi et al. 2021).

Perkembangan teknologi mikrofluida mengalami pergeseran paradigma ke arah penguatan konsep kedokteran presisi (*personalized medicine*) dan percepatan diagnostik terintegrasi. Desain *lab-on-chip* modern tidak lagi terbatas pada fungsi tunggal sebagai unit separasi plasma, melainkan telah berevolusi menjadi sistem analisis total yang menggabungkan modul pemisahan fisik dan sensor deteksi biomarker penyakit secara *in-line*. Integrasi ini memungkinkan proses preparasi sampel dan visualisasi hasil kuantifikasi diselesaikan secara simultan dalam satu perangkat terpadu tanpa memerlukan manipulasi transfer sampel ke wadah eksternal (Tarim et al. 2026).

Inovasi mutakhir berhasil memformulasikan perangkat mikrofluida yang mampu mengekstrak plasma secara kontinu dan *real-time* langsung dari darah utuh tanpa stimulasi eksternal. Sistem aliran kontinu (*continuous-flow*) ini mampu menyuplai plasma murni dalam volume tertentu secara tepat dan terus-menerus. Terobosan ini menawarkan kepraktisan yang lebih tinggi daripada sentrifugasi tradisional karena mengeliminasi ketergantungan pada sistem pemrosesan terputus (*batch processing*), sehingga dapat diintegrasikan secara langsung pada arsitektur POCT modern (Velmurugan et al. 2026).

Di samping platform berbasis polimer atau silikon, pengembangan mikrofluida berbasis kertas (*microfluidic paper-based analytical devices* atau μ PADs) menjadi alternatif yang sangat potensial. Teknologi ini memanfaatkan porositas serat selulosa alami kertas sebagai media penyaringan mekanis sekaligus memanfaatkan gaya kapilaritas intrinsik sebagai penggerak pasif aliran darah. Matriks jaring-jaring serat pada kertas bertindak sebagai perangkap fisik bagi komponen seluler darah sementara komponen plasma tetap mengalir bebas melalui celah pori. Atribut utama dari μ PADs ini meliputi efisiensi biaya produksi yang sangat murah, bobot yang ringan, kemudahan operasional, serta eliminasi total terhadap dependensi pasokan daya listrik maupun instrumen perifer yang kompleks (Nuchtavorn et al. 2023).

Analisis Komparatif Modalitas Pemisahan Komponen Darah

Parameter Komparatif	Sentrifugasi Konvensional	Platform Mikrofluida Kontemporer
Mekanisme Driver Utama	Gaya sentrifugal relatif (RCF) berbasis perbedaan gradien densitas massa (Sebayang et al. 2021).	Hidrodinamika skala mikro, eksklusi ukuran, gaya inersia Dean, atau kapilaritas pasif (Maurya et al. 2022; Tanjaya et al. 2023).
Kebutuhan Volume Sampel	Memerlukan volume makro dalam skala mililiter via prosedur <i>venipuncture</i> (Al-Aqbi et al. 2021).	Sangat minimal (<i>micro-volume</i>), kompatibel dengan <i>finger-prick sample</i> (Wang et al. 2021; Tarim et al. 2026).
Ketergantungan Infrastruktur	Dependen pada instrumen besar, suplai listrik konstan, dan ruang lab khusus (Tarim et al. 2026).	Portabel, berpotensi bebas listrik (sistem pasif/kertas) (Khatoun & Ahmad 2023; Nuchtavorn et al. 2023).
Kinetika Pemrosesan	Memerlukan waktu signifikan karena menggunakan sistem <i>batch</i> statis (Tarim et al. 2026; Velmurugan et al. 2026).	Berlangsung akseleratif (<5 menit) hingga pemisahan secara kontinu <i>real-time</i> (Al-Aqbi et al. 2021; Velmurugan et al. 2026).
Kerentanan Pra-Analitik	Risiko tinggi hemolisis mekanis dan degradasi analit akibat penundaan (Sebayang et al. 2021; Nikma et al. 2025).	Memitigasi deviasi biologis melalui pemisahan langsung pada titik perawatan (Al-Aqbi et al. 2021; Tarim et al. 2026).

Kesimpulan

Kompilasi data ilmiah menegaskan bahwa efisiensi pemisahan serum dan plasma darah menempati posisi sentral dalam menentukan validitas diagnostik laboratorium. Meskipun metode sentrifugasi konvensional tetap dipertahankan sebagai standar utama karena rekam jejak akurasi dan kemurnian hasilnya yang mapan, keterbatasan logistik dan kerentanannya terhadap eror pra-analitik memicu urgensi adopsi teknologi alternatif. Dalam konteks ini, disrupti teknologi mikrofluida berkembang secara pesat dan menawarkan solusi masa depan sebagai modalitas fraksinasi yang lebih cepat, praktis, adaptif, serta hemat biaya, sekaligus menjadi katalis utama dalam perluasan implementasi kedokteran presisi dan sistem diagnostik terdesentralisasi di seluruh dunia.

Referensi

Al-Aqbi, Z. T., Albukhaty, S., Zarzoor, A. M., Sulaiman, G. M., Khalil, K. A. A., Belali, T., & Soliman, M. T. A. (2021). A novel microfluidic device for blood plasma filtration. *Micromachines*, 12(3), 336.

Khatoon, S., & Ahmad, G. (2023). A review on the recent developments in passive plasma separators and lab-on-chip microfluidic devices. *Engineering Proceedings*, 31(1), 37.

Maurya, A., Murallidharan, J. S., Sharma, A., & Agarwal, A. (2022). Microfluidics geometries involved in effective blood plasma separation. *Microfluidics and Nanofluidics*, 26(73).

Mowendu, H. E., Parwati, P. A., & Mirayanti, N. K. A. (2025). Perbedaan kadar kolesterol serum darah yang dibekukan sebelum dicentrifuge dan langsung dicentrifuge. *Jurnal Rumpun Ilmu Kesehatan*, 5(3).

Nikma, N., Jakaria, F., Rizal, F., & Muthyah, A. A. (2025). Pengaruh penundaan pemisahan serum selama 3 jam pada suhu ruang terhadap kadar albumin. *Jurnal Kesehatan Tambusai*.

Nuchtavorn, N., Tuntulani, T., & Sameenoi, Y. (2023). Pronounced effect of lamination on plasma separation from whole blood by microfluidic paper-based analytical devices. *Analytica Chimica Acta*, 1279, 341767.

Sebayang, R., Idawati, Y., & Sinaga, H. (2021). Analisis lactate dehydrogenase dalam serum darah menggunakan sentrifugasi. *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4(1).

Tanjaya, H., Darius, R. A., Debora, Hananda, N., Kamul, A., Prajitna, S. H., Harito, C., & Susanto, R. (2023). A review of microfluidic blood separation techniques. *E3S Web of Conferences*, 426.

Tarim, E. A., Mauk, M. G., & El-Tholoth, M. (2026). Emerging microfluidic plasma separation technologies for point-of-care diagnostics: Moving beyond conventional centrifugation. *Biosensors*, 16(1), 14.

Velmurugan, S., Girbas, M. G., Dincer, C., Avci-Adali, M., & Partel, S. (2026). Microfluidic device for continuous blood plasma separation from whole blood. *Biosensors and Bioelectronics*, 298, 118404.

Wang, Y., Nunna, B. B., Talukder, N., Etienne, E. E., & Lee, E. S. (2021). Blood plasma self-separation technologies during the self-driven flow in microfluidic platforms. *Bioengineering*, 8(7), 94.