

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Dasar Teori**

Darah adalah organ yang berbeda dengan organ lain karena berbentuk cairan. Darah merupakan medium transpor tubuh, volume darah manusia sekitar 7%-10% berat badan normal dan berjumlah sekitar 5 liter. Peran utama darah secara umum adalah mengintegrasikan fungsi tubuh dan memenuhi kebutuhan jaringan khusus. Darah memiliki peran yang besar di dalam tubuh sehingga dengan melakukan pemeriksaan darah, seseorang dapat mengetahui keadaan tubuhnya karena darah adalah zat yang sangat mewakili keadaan di dalam tubuh (Handayani dan Haribowo, 2008; dan Tambayong, 2000).

Darah menggambarkan hampir keseluruhan bagian kondisi keadaan tubuh. Dengan menganalisis darah, hasil analisis tersebut dapat mewakili representasi dari semua keadaan dan kondisi yang ditemukan pada seluruh sel-sel jaringan dari organ-organ tubuh (Hiru, 2013). Darah terdiri dari plasma dan sel darah. Sel darah meliputi eritrosit, leukosit, dan trombosit. Komponen darah tersebut dapat diamati setelah dilakukan sentrifugasi sehingga membentuk beberapa lapisan. Plasma darah merupakan cairan penyusun darah yang mengandung sejumlah protein yang berperan sangat penting untuk menghasilkan osmotik plasma (Isnaeni, 2006).

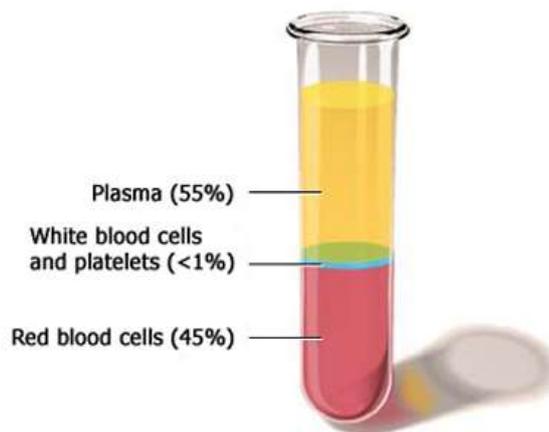
Darah berfungsi untuk mengedarkan substansi yang masuk ke dalam tubuh maupun yang dihasilkan tubuh dari proses-proses metabolisme (Ihedioha., 2012),

sebagai pertahanan terhadap antigen, dan mengatur stabilitas suhu tubuh (Sumardjo, 2008).

### 2.1.1 Komponen darah

Komponen-komponen sel darah terdiri dari eritrosit, leukosit, dan trombosit yang tersuspensi dalam plasma.

Terdapat dua komponen dalam profil darah yaitu profil hematologi dan profil kimia darah. Profil hematologi meliputi profil eritrosit (jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan persentase hematokrit), profil trombosit (jumlah trombosit), profil leukosit (jumlah total leukosit), jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan mixed (gabungan jumlah monosit, eosinofil, dan basofil) (Fitria dan Sarto, 2014).



**Gambar 2.1 Lapisan Darah**  
(Sumber : Gitte , 2004)

Darah merupakan jaringan yang berbentuk cairan yang terdiri dari dua bagian besar, yaitu komponen yang berupa cairan kekuningan yang disebut plasma darah dan sel darah. Plasma darah volumenya diperkirakan sekitar 55% dari seluruh volume total darah. Sedangkan bagian korpuskula yaitu komponen padat yang

disebut sel, bagian ini diperkirakan sekitar 45 % dari seluruh volume darah. Darah tersusun dari komponen sel dan cairan yang disebut plasma. Sel-sel darah terdiri atas eritrosit, leukosit, dan trombosit (Evelyn, 2016; dan Keohane et al., 2015).

### **1. Plasma Darah**

Plasma darah manusia mengandung 90% sampai 92% air. Peran air dalam darah adalah pelarut zat-zat, ikut berperan dalam tekanan darah, kondisi osmotik dan pengatur panas. Terdapat pula protein sebagai zat padat dalam plasma, mengandung 6% sampai 8% dari plasma. Protein yang terdapat dalam plasma antara lain ialah fibrinogen, albumin, dan globulin. Fibrinogen adalah suatu protein yang dapat berubah menjadi fibrin dan menyebabkan terjadinya pembekuan darah bila terluka. Albumin dan globulin merupakan bagian terbesar protein yang terdapat dalam plasma, kedua protein ini berfungsi sebagai zat yang menentukan besarnya tekanan osmosis (Poedjadiadi, 1994).

### **2. Eritrosit**

Sel darah merah (eritrosit) merupakan sel dengan diameter 6,9 – 9,6 mikrometer. Eritrosit tidak mempunyai nukleus. Eritrosit terdiri dari suatu membran bagian luar, hemoglobin dan protein yang mengandung zat besi (Evelyn, 2016).

Eritrosit adalah unsur seluler yang paling sering (95%) dalam darah. Eritrosit berkembang di jaringan hematopoietik (sumsum tulang pada manusia dewasa) dan beredar selama 100-120 hari sampai mereka ditelan oleh makrofag. Pembentukan eritrosit terjadi di dalam sumsum tulang, limpa, dan hati. Perkembangan di sumsum tulang melalui berbagai tahap, mula-mula besar dan

berisi nukleus tetapi tidak ada hemoglobinnya, kemudian dimulai pembentukan hemoglobin dan akhirnya kehilangan nukleus. Produksi eritrosit diatur oleh eritropoetin yaitu suatu hormon yang secara langsung mempengaruhi aktivitas sumsum tulang sangat peka terhadap perubahan kadar oksigen dalam jaringan (Widman, 2015).

### **3. Leukosit**

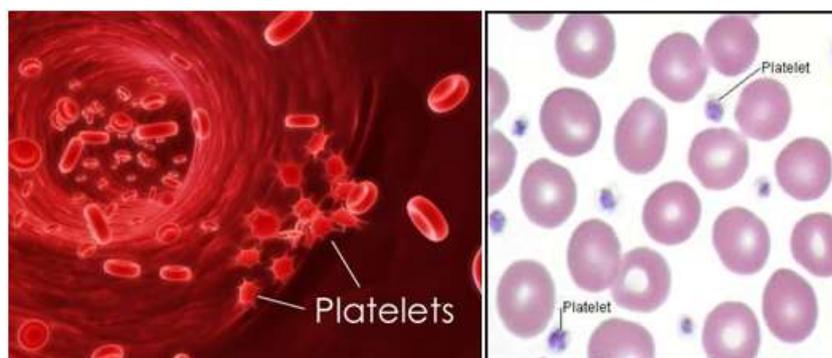
Leukosit merupakan sel darah, tapi fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh leukosit akan pindah menuju jaringan yang mengalami radang dengan cara menembus dinding kapiler (Kiswari,2014). Leukosit dibagi menjadi dua kelompok yaitu granulosit yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, basofil dan kelompok agranulosit terdiri dari monosit dan limfosit (Cahyaningsih., 2007).

Leukosit adalah sistem pertahanan tubuh terhadap benda- benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Sel-sel leukosit dibentuk dalam sumsum tulang dan jaringan limfe (limfosit). Leukosit dibagi atas 2 (dua) kelompok yaitu granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil) dan non granulosit (monosit dan limfosit). Leukosit hidup selama 4-5 hari, 50-70% dari leukosit adalah neutrofil. Neutrofil akan meningkat (neutrofilia) sebagai respon terhadap inflamasi atau infeksi. Neutrofil dapat memusnahkan parasit-parasit yang masuk ke dalam tubuh, dan dapat pula mencegah reaksi lokal terhadap alergi agar tidak menyebar ke seluruh tubuh. Basofil mengandung heparin dan histamin. Zat-zat ini dikeluarkan apabila ada inflamasi (Baradero, 2009).

#### 4. Trombosit

Trombosit merupakan fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2- 4 mm yang berasal dari megakariosit. Jumlah trombosit normal 150.000 – 400.000/mm<sup>3</sup> dengan proses pematangan selama 7-10 hari di dalam sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit ini melakukan reflikasi inti endomitotiknya kemudian volume sitoplasma membesar seiring dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatannya, sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk platelet/keping-keping (Sheerwood, 2012).

Trombosit berperan penting dalam mengontrol perdarahan. Apabila terjadi cedera vaskuler, trombosit mengumpul pada cedera tersebut. Substansi yang dilepaskan dari granula trombosit dan sel darah lainnya menyebabkan trombosit menempel satu sama lain sehingga membentuk sumbatan yang dapat menghentikan perdarahan untuk sementara. Substansi lain dilepaskan dari trombosit untuk mengaktifasi faktor pembekuan dalam plasma darah (Mutaqqin A, 2009).



**Gambar 2.2 Trombosit**

(Sumber: Bakhtiar S, 2011)

Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbat yang merupakan respons hemostatik normal terjadinya cedera vaskular yang dapat terjadi kebocoran spontan darah melalui pembuluh halus. Fungsi trombosit ada tiga yaitu perlekatan (adhesi), penggumpalan (agregasi), dan reaksi pelepasan (Hoffbrand, 2016).

Fungsi trombosit juga berhubungan dengan pertahanan, akan tetapi terutama bukan terhadap benda atau sel asing. Trombosit berfungsi penting dalam usaha tubuh untuk mempertahankan keutuhan jaringan bila terjadi luka. Trombosit ikut serta dalam usaha menutup luka, sehingga tubuh tidak mengalami kehilangan darah dan terlindung dari penyusupan benda atau sel asing. Trombosit bergerombol (agregasi) di tempat terjadinya luka, ikut membantu menyumbat luka tersebut secara fisik dan sebagian trombosit akan pecah dan mengeluarkan isinya, yang berfungsi untuk memanggil trombosit dan sel-sel leukosit dari tempat lain. Isi trombosit yang pecah sebagian juga aktif dalam mengkatalisis proses penggumpalan darah, sehingga luka tersebut selanjutnya disumbat oleh gumpalan yang terbentuk itu (Sadikin, 2013).

Fungsi trombosit menurut DEPKEK RI tahun 1989 antara lain sebagai sumbatan dalam proses hemostasis, menghasilkan zat kimia tertentu menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, mempertahankan integritas pembuluh darah (daya tahan kapiler, kontraksi kapiler), sebagai fagositosis (pertahanan non spesifik), sebagai alat transport di substansi tertentu,

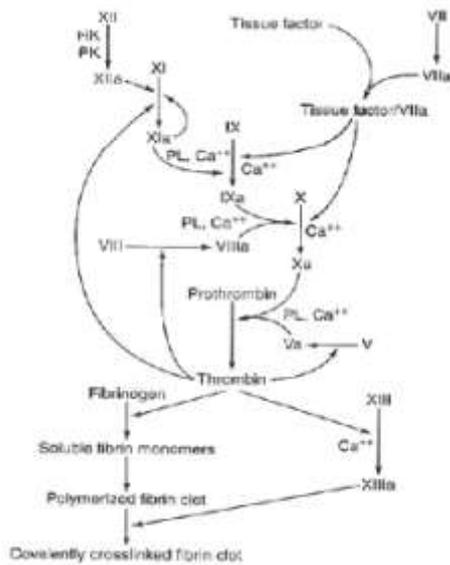
melindungi dinding pembuluh darah bagian dalam, sebagai sumber pembentukan protrombin, pembekuan darah dan retraksi bekuan.

### **2.1.2 Hemostasis**

Hemostasis adalah suatu mekanisme tubuh dalam mencegah dan menghentikan perdarahan. Proses hemostasis dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu pembuluh darah melalui proses vasokonstriksi, trombosit untuk membentuk sumbat trombosit dan faktor pembekuan yang akan membentuk sumbat fibrin. Selain itu faktor ekstravaskuler terdiri dari jaringan ikat yang terdapat sekitar pembuluh darah dan otot, turut berperan dalam proses hemostasis. Oleh karena itu kelainan hemostasis dapat terjadi bila ada kelainan pada pembuluh darah, trombosit, sistem pembekuan dan kelainan ekstravaskuler (Schmaier et al, 2007).

Pemeriksaan penyaring hemostasis meliputi pemeriksaan yang terkait dengan sistem pembekuan darah seperti *prothrombin time (PT)*, *activated partial thromboplastin time (APTT)*, *thrombin time (TT)* dan pengukuran kadar fibrinogen. Selain itu perlu diketahui jumlah trombosit dan keadaan faktor ekstravaskuler yang diketahui dengan melakukan uji masa perdarahan (Schmaier et al, 2007).

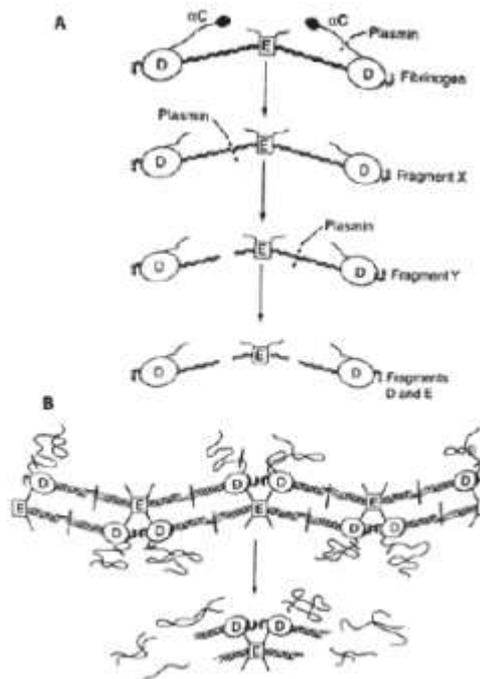
Jalur pembekuan darah yang klasik bisa terjadi melalui jalur intrinsik didahului oleh aktivasi faktor XII dan jalur ekstrinsik yang didahului oleh aktivasi faktor VII



**Gambar 2.3 Skema hemostasis secara fisiologik**  
(Sumber: Schmaier et al, 2007)

Pembekuan darah yang melalui jalur intrinsik dimulai dengan reaksi faktor kontak yang melibatkan faktor XII, *high molecular weight kininogen* (HK) dan *pre kallikerein* (PK) yang akan mengaktifkan faktor XI. Tidak didapatkan perdarahan pada defisiensi faktor XII yang menunjukkan bahwa faktor tersebut secara fisiologi tidak diperlukan dalam proses *in vivo*. Faktor XI berperan dalam aktivasi faktor IX yang diperlukan pada tempat terjadinya luka. Faktor Xa bersama dengan faktor V, *phospholipid* (PL) dan  $\text{Ca}^{2+}$  merubah prothrombin menjadi thrombin. Thrombin akan menghidrolisis fibrinogen yang melepaskan fibrinopeptide A, B dan fibrin monomer. Fibrin monomer secara spontan melalui ikatan hidrogen membentuk fibrin polimer. Faktor XIII akan diaktifkan oleh thrombin bersama  $\text{Ca}^{2+}$  menjadi faktor XIIIa. Faktor XIIIa tersebut akan menstabilkan fibrin polimer membentuk crosslinked fibrin. Degradasi dari cross-linked fibrin menghasilkan kompleks DD/E

yang kemudian menjadi molekul paling kecil berupa fragmen E dan fragmen DD yang dikenal sebagai D-dimer (Schmaier et al, 2007).



**Gambar 2.4 Proses pemecahan fibrinogen (A) dan fibrin (B)**  
(Sumber: Schmaier et al, 2007)

Pembekuan darah yang melalui jalur ekstrinsik dimulai dengan aktivasi faktor VII menjadi VIIa yang akan mengaktifkan faktor IX dan faktor X. Faktor Xa yang telah teraktivasi akan merubah prothrombin menjadi thrombin, yang mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin dan faktor XIII menjadi XIIIa (Schmaier et al, 2007).

### 2.1.2.1 Faktor-Faktor Hemostasis

Faktor-faktor yang memegang peranan dalam proses hemostasis adalah pembuluh darah, trombosit dan faktor pembekuan darah. Selain itu faktor lain yang juga mempengaruhi hemostasis adalah faktor ekstravaskuler, yaitu jaringan ikat sekitar

pembuluh darah dan keadaan otot. Proses hemostasis tersebut terjadi tiga reaksi yang terlibat diantaranya reaksi vaskuler berupa vasokonstriksi pembuluh darah, reaksi seluler yaitu pembentukan sumbat trombosit dan reaksi biokimiawi yaitu pembentukan fibrin. (Setiabudy, 2009).

Menurut A.V.Hoffbrand, J.E.Pettit, dan P.A.H. Moss (2012) tiga reaksi dalam proses hemostasis yaitu :

1. Vasokonstriksi pembuluh darah Vasokonstriksi segera pada pembuluh darah yang terluka dan konstriksi reflex pada arteri kecil dan arterioli disekitarnya menyebabkan perlambatan awal aliran darah ke daerah perlukaan. Jika terdapat kerusakan yang luas, reaksi vaskular ini mencegah keluarnya darah. Aliran darah yang berkurang memungkinkan aktivasi kontak pada trombosit dan faktor koagulasi. Zat amine yang dilepaskan selama pembentukan fibrin, juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi.
2. Reaksi seluler yaitu pembentukan sumbat trombosit Setelah timbul kerusakan pada lapisan endotel, terjadi pelekatan awal trombosit pada jaringan ikat. Kolagen dan trombin yang dihasilkan pada lokasi 7 cedera menyebabkan trombosit melepaskan isi granularnya dan mengaktifkan sintesis prostaglandin. Agregasi trombosit yang berkelanjutan menyebabkan membesarnya sumbat hemostasis yang segera menutupi daerah jaringan ikat.
3. Reaksi biokimiawi pembentukan fibrin Setelah terjadi cedera vaskular, aktivasi faktor jaringan mengaktifkan faktor VII untuk mengawali kaskade koagulasi. Agregasi trombosit dan reaksi pelepasan mempercepat proses

koagulasi dengan cara menyediakan fosfolipid membran yang berlimpah. Trombin yang dihasilkan pada daerah cedera, mengubah fibrinogen plasma yang terlarut menjadi fibrin, memperkuat agregasi dan sekresi trombosit dan mengaktifkan faktor XI dan XIII serta kofaktor V dan VIII.

### **2.1.2.2 Kelainan Hemostasis**

Kelainan pada setiap faktor yang terlibat dalam proses hemostasis baik kelainan kuantitatif maupun kualitatif dapat mengakibatkan gangguan hemostasis. Derajat gangguan hemostasis sesuai dengan derajat kelainan faktor hemostasis sendiri. Saat mulainya gejala perdarahan sering memberikan petunjuk kearah diagnosis. Perdarahan yang berulang-ulang sejak kecil menunjukkan kemungkinan kelainan kongenital, sedangkan bila terjadi mendadak atau pada orang dewasa biasanya kelainan sekunder atau didapat (Duracim, 2018).

Kelainan hemostasis biasanya digolongkan sesuai patogenesis, yaitu:

#### **1. Kelainan vaskuler**

Peran sistem vascular dalam mencegah perdarahan meliputi proses kontraksi pembuluh darah (vasokonstriksi) serta aktivasi trombosit dan pembekuan darah.

Jika pembuluh darah mengalami luka, maka akan terjadi vasokonstriksi yang mula-mula secara reflektorik dan kemudian akan dipertahankan oleh faktor lokal seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin), dan epinefrin. Vasokonstriksi ini akan menyebabkan pengurangan aliran darah pada daerah yang luka. Pada pembuluh darah kecil hal ini mungkin dapat menghentikan perdarahan, sedangkan pada pembuluh darah besar masih diperlukan sistem lain seperti trombosit dan pembekuan darah.

Pembuluh darah dilapisi oleh sel endotel, apabila lapisan endotel rusak maka jaringan ikat di bawah endotel seperti serat kolagen, serat elastin dan membrana basalis terbuka sehingga terjadi aktivasi trombosit yang menyebabkan adesi trombosit dan pembentukan sumbat trombosit. Di samping itu terjadi aktivasi faktor pembekuan darah baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik yang menyebabkan pembentukan fibrin.

## 2. Kelainan trombosit

Trombosit mempunyai peran penting dalam hemostasis yaitu pembentukan stabilisasi sumbat trombosit. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan.

Apabila pembuluh darah luka, maka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat di bawah endotel akan terbuka. Hal ini akan mencetuskan adesi trombosit yaitu suatu proses dimana trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen. Adesi trombosit sangat tergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand's (vWF) yang disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. Faktor ini berfungsi sebagai jembatan antara trombosit dan jaringan subendotel.

Agregasi trombosit dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada setrat sub endotel, agregasi yang terbentuk disebut agregasi trombosit primer dan bersifat *reversibel*. Trombosit pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi trombosit sekunder yang bersifat *irreversibel*.

## 3. Kelainan sistem pembekuan darah

Proses pembekuan darah terdiri dari rangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan darah dinyatakan dalam angka romawi yang sesuai dengan urutan ditemukannya.

Teori yang banyak dianut untuk menerangkan proses pembekuan darah adalah teori cascade atau *waterfall* yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie dan Ratnoff. Menurut teori ini tiap faktor pembekuan darah diubah menjadi bentuk aktif oleh faktor sebelumnya dalam rangkaian reaksi enzimatik, Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya menjadi enzim. Jadi faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrat dan kemudian sebagai enzim.

### **2.1.2.3 Skrining Hemostasis**

#### **1) Pemeriksaan *Bleeding Time* (BT)**

Waktu perdarahan atau Bleeding time adalah pemeriksaan skrining (penyaringan) untuk melihat gangguan fungsi trombosit dan mendeteksi adanya kelainan jumlah trombosit, kemampuan trombosit membentuk sumbatan, dan kemampuan kontraksi pembuluh darah. Pengamatan waktu perdarahan dilakukan setiap 30 detik sekali (Nugraha, 2017).

Terdapat dua metode pemeriksaan bt, yaitu :

##### **a. Metode Ivy**

Dalam metode Ivy, tekanan darah manset ditempatkan di lengan atas dan meningkat sampai 40 mmHg. Sebuah pisau bedah atau pisau bedah yang

digunakan untuk melakukan tusukan luka di bagian lengan bawah. Perangkat, pisau otomatis pegas paling umum digunakan untuk membuat potongan berukuran standar. Waktu dari ketika luka menusuk dibuat sampai pendarahan semua telah berhenti diukur dan disebut waktu perdarahan (*Bleeding Time*). Setiap 30 detik, handuk kertas digunakan untuk membersihkan dari darah. Tes ini selesai ketika pendarahan telah berhenti sepenuhnya. Nilai Normal untuk metode ini adalah 1 – 6 menit (Hoffbrand, 2012).

b. Metode Duke

Untuk metode Duke, dibuat di kuping telinga atau ujung jari yang ditusuk untuk menyebabkan perdarahan. Seperti dalam metode Ivy, tes ini waktunya dari awal pendarahan sampai pendarahan benar-benar berhenti. Kerugian dengan metoda Duke adalah bahwa tekanan pada vena darah di daerah menusuk tidak konstan dan hasil yang dicapai kurang dapat diandalkan. Keuntungan dengan metode Duke adalah bahwa bekas luka tidak tetap setelah ujian. Metode lain dapat menyebabkan bekas luka, garis rambut kecil di mana luka tersebut dibuat. Namun, ini adalah sebagian besar perhatian kosmetik. Daerah yang akan ditusuk harus dibersihkan dengan alkohol. Alkohol harus ditinggalkan dikulit cukup lama untuk membunuh bakteri pada tempat luka. Alkohol harus dikeluarkan sebelum menusuk lengan karena alkohol akan berdampak buruk hasil tes oleh pembekuan menghambat. Nilai Normal untuk metode ini adalah 1- 3 (Hoffbrand, 2013).

**2) Pemeriksaan *Clotting Time* (CT)**

Waktu pembekuan atau clotting time adalah pemeriksaan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan darah untuk membeku secara in vivo. Satuan yang digunakan dalam pemeriksaan waktu pembekuan darah adalah menit (Nugraha, 2017).

Terdapat tiga metode pemeriksaan CT, yaitu :

a. Metode Duke

Pada metode ini menggunakan darah kapiler yang dimasukkan kedalam tabung kapiler hingga terisi penuh. Setiap 30 detik sekali dilakukan pematahan pada tabung kapiler per 1 cm. Petahan ini dihentikan jika terjadi pembekuan darah dimana hal tersebut ditandai dengan terbentuknya benang fibrin pada pematian terakhir. Pada metode ini Nilai normalnya adalah 6 menit (Sutedjo, 2006).

b. Metode Objek Glass

Cara ini sangat kasar dan hanya boleh dipakai dalam keadaan darurat jika cara tabung atau cara dengan kapiler tidak dapat dilakukan. Cara ini menggunakan darah yang ditetaskan pada object glass yang kering dan bersih sebanyak 2 tetesan besar berdiameter 5 mm secara terpisah dan setiap 30 detik darah diangkat menggunakan lidi dan dicatat waktu saat terlihat adanya benang fibrin, setelah itu dilakukan hal yang sama pada tetesan yang kedua secara bersamaan. Kemudian 6 hentikan stopwatch setelah terlihat adanya benang fibrin pada tetesan kedua. Waktu pembekuan adalah saat adanya benang fibrin dalam tetes darah yang kedua terhitung mulai dari

darah masuk ke semprit, nilai normal untuk metode slide adalah 2-6 menit (Gandasoebrata, 2001).

c. Metode Tabung

Metode tabung menggunakan 4 tabung masing-masing berisi 1 ml darah lengkap, kemudian tabung perlahan-lahan dimiringkan setiap 30 detik supaya darah bersentuhan dengan dinding tabung sekaligus melihat sudah terjadinya gumpalan padat (Sacher dan McPherson, 2000). Masa pembekuan darah itu ialah masa pembekuan rata-rata dari tabung kedua, ketiga dan keempat. Masa pembekuan itu dilaporkan dengan dibulatkan sampai setengah menit. Nilai normal untuk metode tabung (modifikasi Lee dan White) adalah 6 – 12 menit (Gandasoebrata, 2001).

### **3) Pemeriksaan *Trombin Time* (PT)**

Waktu Protrombin adalah pemeriksaan hemostasis yang pertama kali diperkenalkan oleh Quick pada tahun 1935. Pemeriksaan ini dipakai untuk menyaring adanya kelainan hemostasis pada jalur bersama yang meliputi faktor pembekuan Fibrinogen, Protrombin, Faktor V, Faktor VII, Faktor X, dan untuk memantau pemberian antikoagulan oral. Prinsip pemeriksaan Waktu Protrombin adalah mengukur lamanya waktu yang dibutuhkan dalam detik untuk pembentukan fibrin dari plasma sitrat, setelah penambahan tromboplastin jaringan dan ion Ca dalam jumlah optimal (Duracim, 2018).

Pemeriksaan ini digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor pembekuan VII, X, V, prothrombin, fibrinogen. Selain itu juga dapat dipakai untuk memantau efek antikoagulan

oral karena golongan obat tersebut tersebut menghambat pembentukan faktor pembekuan prothrombin, VII, IX dan X. Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila kedalam plasma yang diinkubasi pada suhu 37°C, ditambahkan reagen tromboplastin jaringan dan ion kalsium (Setiabudy, 2009).

#### **4) Pemeriksaan *Activated Partial Tromboplastin Time (aPTT)***

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) merupakan pemeriksaan scre-ening yang digunakan untuk mendeteksi kelainan dari faktor-faktor pembekuan darah jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, F.X, F.V, protrombin, dan fibrinogen. Apabila pemeriksaan aPTT memanjang maka terjadi defisiensi dari faktor jalur intrinsik dan jalur bersama. Tes aPTT dilakukan dengan menambahkan reagensia aPTT yang mengandung aktivator plasma dan fosfolipid ke dalam sampel. Fosfolipid berfungsi sebagai pengganti trombosit. Campuran larutan kemudian diinkubasi, lalu dikalsifikasi dengan calcium chloride. Waktu terbentuknya bekuan dicatat sebagai aPTT (Duracim, 2018).

Uji ini dilakukan pada sampel darah yang telah diberi sitrat. Plasma dikeluarkan dan diletakkan di tabung sampel, tempat zat itu dikalsifikasi, dan ditambahkan suatu reagen yang mengandung faktor aktif permukaan seperti 16 kaolin dan fosfolipid. Kaolin meningkatkan kecepatan pengaktifan kontak, fosfolipid membentuk permukaan pada mana reaksi substrat enzim koagulasi dapat berlangsung dan kalsium menggantikan kalsium yang dikelasi oleh sitrat. Waktu yang diperlukan untuk membentuk suatu bekuan adalah waktu

tromboplastin parsial (aPTT). aPTT “yang diaktifkan” dalam keadaan normal bervariasi dari 28 sampai 40 detik (Ronald A. Sacher, 2012).

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila kedalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan activator serta ion kalsium pada suhu 37°C. Reagen tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti platelet faktor 3 (Setiabudy, 2009).

### **5) Pemeriksaan Jumlah Trombosit**

Trombosit merupakan salah satu komponen darah yang terdapat pada tubuh manusia, berperan penting dalam pembentukan bekuan darah. Trombosit berasal dari fragmentasi sitoplasma megakariosit. Trombosit adalah sel darah tidak mempunyai inti dengan ukuran diameter 1-4  $\mu\text{m}$  dan volumenya 7-8 fL. (Harjo, 2011).

Pemeriksaan hitung jumlah trombosit merupakan pemeriksaan yang sangat penting dan untuk menunjang diagnose gangguan perdarahan. Darah yang sudah dicampur dengan antikoagulan sebaiknya dilakukan homogenisasi dan hindari pengocokan yang berlebihan karena akan menyebabkan perlekatan-perlekatan trombosit sehingga hasil perhitungan tidak tepat (Wirawan, 2002).

Hitung jumlah trombosit menyatakan jumlah trombosit didalam darah per millimeter kubik atau mikroliter. Trombosit merupakan sel tidak berinti berbentuk cakram dengan diameter 2-5  $\mu\text{m}$ , berasal dari pertunasan sel raksasa berinti banyak megakariosit yang terdapat dalam sumsum tulang (Tarwoto, 2008).

Hitung jumlah trombosit harus dilakukan dengan hati-hati. Saat pengambilan darah, harus dihisap dengan cepat dan segera dicampur dengan antikoagulan secara adekuat. Kemudian dibiarkan pada suhu ruangan, pengocokan berlebihan hendaknya dihindarkan karena hal inipun akan menyebabkan perlekatan-perlekatan trombosit. Faktor pasien biasanya tidak mempengaruhi tetapi kerja otot dapat meningkatkan hitung trombosit. Jumlah darah dengan keadaan normal pada tubuh manusia adalah 150.000-350.000/mm<sup>3</sup> (Hatimah, 2018).

### **2.1.3 Antikoagulan**

Antikoagulan merupakan zat yang berfungsi untuk mencegah terjadinya penggumpalan darah dengan cara mengikat kalsium atau menghambat terbentuknya thrombin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Antikoagulan dan sampel darah harus dicampur dengan segera dan dengan cara yang baik dan benar untuk mencegah terjadinya pembekuan (Nugraha, 2015).

Jenis antikoagulan yang dipergunakan harus sesuai dengan jenis pemeriksaan yang diminta dan volume darah yang ditambahkan juga harus tepat (Praptomo, 2018). Terdapat berbagai macam jenis antikoagulan yang digunakan untuk pemeriksaan hematologi, antara lain *Ethylenediaminetetraacetic Acid* (EDTA), heparin, Natrium Sitrat dan Natrium Florida (Van, et al., 2003).

### **2.1.4 Bawang Putih**

Bawang putih (*Allium sativum L*) adalah tanaman tradisional yang sering digunakan dalam masakan. Saat ini, bawang putih telah terbukti memiliki berbagai manfaat dalam kesehatan. Bawang putih merupakan salah satu tanaman obat paling tua dan dipercaya berasal dari benua Asia lebih dari 6.000 tahun yang lalu (Hernawan & Setiawan, 2003).

Bawang putih merupakan tanaman terna berbentuk rumput. Daunnya panjang berbentuk pipih (tidak berlubang). Helai daun seperti pita dan melipat ke arah panjang dengan membuat sudut pada permukaan bawahnya, kelopak daun kuat, tipis, dan membungkus kelopak daun yang lebih muda sehingga membentuk batang semu yang tersembul keluar. Bunganya hanya sebagian keluar atau sama sekali tidak keluar karena sudah gagal tumbuh pada waktu berupa tunas bunga (Prihandanu, 2013).



**Gambar 2.5 Bawang Putih (dokumentasi pribadi)**

Taksonomi dari bawang putih sebagai berikut:

Divisi : Spermatofita

Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monokotiledon
Ordo	: Asparagales
Famili	: Amaryllidaceae (Liliaceae)
Subfamili	: Allioideae
Genus	: Allium
Spesies	: <i>Allium sativum</i> L

#### **2.1.4.1 Manfaat Bawang Putih**

Bawang putih telah dikenal sejak lama dalam pengobatan tradisional. Bawang putih banyak digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk penyakit kardiovaskuler, seperti hipertensi. Banyak penelitian dan publikasi yang membahas kegunaan bawang putih pada pengobatan hipertensi dan agen pencegah kanker. Uji klinik secara acak melaporkan bawang putih secara efektif menurunkan tekanan darah hingga 5-7%. Dalam bawang putih terdapat 33 senyawa sulfur, 17 asam amino, dan mineral seperti selenium. Bawang putih memiliki kandungan sulfur tertinggi dibandingkan jenis bawang lain (Wijaya,2015).

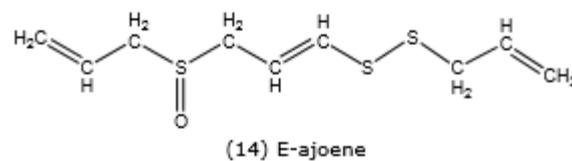
#### **2.1.4.2 Kandungan Senyawa bawang putih**

Bawang putih mengandung lebih dari 200 komponen kimia. Beberapa di antaranya yang penting adalah minyak volatil yang mengandung sulfur (*allicin*, *alliin*, dan *ajoene*) dan enzim (*allinase*, *peroxidase* dan *myrosinase*). *Allicin* berguna sebagai antibiotik dan menyebabkan bau khas dari bawang putih. Sedangkan *ajoene* berkontribusi dalam aksi antikoagulan. Tiosulfinat yang

mengandung *allicin* merupakan substansi aktif bawang putih. Selain itu, hasil penelitian juga menunjukkan efek Bawang putih dalam menurunkan agregasi platelet yang signifikan dibandingkan placebo. Bawang putih mempunyai cara kerja yaitu *clopidogrel* bekerja dengan memblokir reseptor adenosin difosfat (ADP) sehingga dapat mengurangi pembekuan darah (Imelda dan Kurniawan, 2013).

#### 2.1.4.3 Ajoene

*Ajoene* yang berasal dari bawang putih, secara *ireversibel* menghambat agregasi platelet tanpa mempengaruhi perubahan bentuk, metabolisme arachidonat endogen, cAMP kadar, dan fosforilasi protein. Bukti terbaru menunjukkan mekanisme kerjanya dengan interaksi langsung dengan reseptor fibrinogen trombosit (Apitz-Castro et al., 1986).



**Gambar 2.6 Senyawa Ajoene**  
Sumber: (Udhi, 2003)

*Ajoene* yang diisolasi dari minyak atsiri bawang putih memiliki aktivitas anti-agregasi paling tinggi dibandingkan senyawa-senyawa lain, termasuk *allicin* dan *adenosin* (Lawson et al., 1992).

#### 2.1.4.4 Pengaruh Filtrat Bawang Putih Terhadap Pemeriksaan Skrining Hemostasis

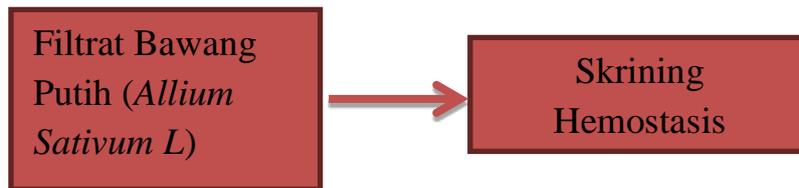
Trombosit berperan penting dalam hemostasis (penghentian perdarahan). Mekanisme hemostasis diawali dengan agregasi platelet pada dinding pembuluh

darah yang terluka. Agregasi ini terjadi apabila sel platelet diaktivasi oleh adanya luka dan diinduksi oleh ADP (*adenine difosfat*), epinefrin, kolagen, thrombin, arachidonat, PAF (*platelet aggregation factor*) dan ionofor A-23187. Agregasi platelet terjadi apabila reseptor fibrinogen pada permukaan sel terbuka. Ion  $\text{Ca}^{2+}$  ekstraseluler membantu reseptor berikatan dengan fibrinogen dan sel platelet yang telah teraktivasi untuk membentuk agregat. *Ajoene* dari minyak atsiri bawang putih memiliki aktifitas anti agregasi paling tinggi dibandingkan senyawa-senyawa lain, termasuk *allicin* dan *adenosine*. Penghambatan agregasi platelet oleh umbi bawang putih terjadi melalui ion  $\text{Ca}^{2+}$ . Proses transport  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sitoplasma sel platelet dihambat oleh *ajoene* dan senyawa organosulfur lain, sehingga tidak terjadi agregasi platelet (Hernawan & Setyawan, 2003).

Pada bawang putih komponen *allisin* (didapatkan setelah *allisin* berinteraksi dengan enzim *allinase*) dilepas ke pembuluh darah, pada beberapa studi manusia dan hewan, *allisin* mampu mencetuskan sel darah merah untuk menghasilkan  $\text{H}_2\text{S}$  yang mempunyai efek vasodilator dan *ajoene* dapat mengurangi pembekuan darah. Pembekuan darah atau pembentukan gumpalan telah terjadi dalam berbagai tahap yaitu pembentukan sumbat trombosit dan pembentukan gumpalan yang menunjukkan peningkatan CT (*Clotting Time*) menunjukkan pencegahan aktivasi faktor trombosit / pembekuan (Hernawan et al., 2003 dan Imelda et al., 2013).

## **2.2 Kerangka Konsep**

Kerangka konsep meliputi konsep-konsep yang tercakup dalam hipotesis-hipotesis yang dirumuskan.



**Gambar 2.7 Bagan Kerangka Konsep**

### **2.3 Hipotesis**

Filtrat bawang putih berpotensi sebagai antikoagulan alternatif terhadap pemeriksaan skrining hemostasis.

