

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Antikoagulan**

Antikoagulan adalah zat yang digunakan untuk mencegah proses pembekuan darah dengan cara mengikat kalsium atau dengan menghambat pembentukan thrombin yang diperlukan untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan (Riswanto,2009). Antikoagulan mempunyai cara kerja yang berbeda-beda, ada yang bekerja dengan cara menghambat pematangan protein faktor VII (prokonvertin), ada pula antikoagulan yang bekerja dengan mengikat  $Ca^{2+}$  (Calsium), selain itu ada juga antikoagulan yang bekerja dengan mengaktifkan antitrombin. Faktor penggumpalan seperti thrombin, faktor V (proakselerein) dan senyawa-senyawa yang bekerja menghambat penggumpalan darah dengan mengganggu pematangan protein faktor penggumpalan seperti thrombin, faktor V dan faktor VII ialah antagonis vitamin K seperti dikumarol (Sadikin M, 2002).

Dalam pemeriksaan laboratorium klinik, tidak hanya satu atau dua macam pemeriksaan, tetapi banyak pemeriksaan, tergantung pada banyak spesimen yang masuk dan jenis pemeriksaan yang diminta, sehingga tidak semua spesimen yang datang bisa langsung diperiksa. Jenis antikoagulan yang digunakan ada berbagai macam diantaranya adalah EDTA (Ethylen Diamine Tetra Acetic Acid).

## 2.2. EDTA (Ethylen Diamine Tetra Acetic Acid)

EDTA digunakan dalam beberapa macam pemeriksaan hematologi seperti penetapan kadar hemoglobin, hitung jumlah leukosit, eritrosit, trombosit, retikulosit, hematokrit dan penetapan Laju Endap Darah (Gandasoebrata, 2010). Pemakaian EDTA dalam jumlah yang berlebihan perlu dihindari, bila dipakai EDTA lebih dari 2 mg per mL maka nilai hematokrit menjadi lebih rendah dari yang sebenarnya. Zat kering boleh dipakai untuk menghindarkan terjadi pengenceran darah, akan tetapi perlu menghomogenkan wadah yang berisi darah dan EDTA selama 1-2 menit karena zat EDTA yang kering agak sukar larut (Gandasoebrata, 2010). Rumus kimia dari EDTA ialah  $C_{10}H_{16}N_2O_8$  (Wirawan R, 2000).

Mekanisme kerja EDTA adalah dengan menghambat kerja aktivator pada pembekuan darah. Proses pembekuan darah diperlukan  $Ca^{2+}$  untuk mengaktivasi kerja protrombin menjadi trombin.  $Ca^{2+}$  diperlukan kembali pada proses aktivasi fibrin lunak menjadi fibrin dengan gumpalan keras. EDTA disini berfungsi sebagai *chelating* agen yang dapat mengikat ion  $Ca^{2+}$  yang bebas dalam darah sehingga tidak dapat berperan aktif dalam proses selanjutnya (Riswanto, 2009).

## **2.3. Bawang Putih**

### **2.3.1. Pengertian Bawang Putih**

Bawang putih (*Allium sativum*) adalah 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).

### **2.3.2. Sejarah Bawang Putih**

Bawang putih telah lama menjadi bagian kehidupan masyarakat di berbagai peradaban dunia. Tanaman bawang putih belum diketahui secara pasti sejak kapan mulai dimanfaatkan dan dibudidayakan. Pemanfaatan bawang putih diperkirakan berasal dari Asia Tengah. Penemuan ini didasarkan oleh sebuah catatan medis yang berusia sekitar 5000 tahun yang lalu (3000 SM). Asia Tengah kemudian menyebar ke seluruh dunia, termasuk Indonesia. Bawang putih bagi bangsa Indonesia merupakan tanaman introduksi (Hernawan & Setyawan, 2003).

### **2.3.3. Taksonomi Bawang Putih (*Allium sativum*)**

Bawang putih (*Allium sativum*) memiliki sekitar 500 lebih spesies dan 250 spesies diantaranya termasuk bawang-bawangan. Tanaman ini tumbuh bergerombol dan tinggi mencapai 30-60 cm (Purwaningsih, 2005).



Gambar 1. Bawang putih (*Allium Sativum*)  
(Sumber : Salim, 2016)

Kingdom : Viridiplantae  
 Phylum : Streptophyta  
 Class : Liliopsida  
 Ordo : Asparagales  
 Family : Amaryllidaceae  
 Genus : *Allium*  
 Spesies : *Allium sativum* (NCBI, 2018)

#### 2.3.4. Manfaat

Bawang putih (*Allium sativum*) telah dikenal sejak lama dalam pengobatan tradisional. Bawang putih (*Allium sativum*) banyak digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk penyakit kardiovaskuler, seperti hipertensi. Penelitian dan publikasi banyak 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%. Bawang putih mengandung 33 senyawa sulfur, 17 asam amino dan mineral seperti selenium.

Bawang putih memiliki kandungan sulfur tinggi dibandingkan jenis bawang lain (Wijaya, 2015).

### **2.3.5. Kandungan Senyawa Kimia**

Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung lebih dari 200 komponen kimia. Beberapa diantaranya yang penting adalah minyak volatil yang mengandung sulfur (*allicin, alline 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. Bawang putih mempunyai komponen sulfur konsentrasi tinggi. Tiosulfinat yang mengandung *allicin*, merupakan substansi aktif bawang putih (*Allium sativum*) yang telah dimasak kurang mempunyai nilai medis. Hasil penelitian juga menunjukkan efek bawang putih dalam menurunkan agregasi platelet yang signifikan dibandingkan plasebo. Bawang putih mempunyai cara kerja seperti asam asetilsalisilat, yaitu dapat mengurangi kemampuan pembekuan darah (Imelda & Kurniawan, 2013).

### **2.3.6. Mekanisme Kerja Senyawa Ajoene menghambat pembekuan darah**

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  $Ca^{2+}$  ekstraseluler membantu reseptor berikatan dengan fibrinogen dan sel platelet

yang telah teraktivasi untuk membentuk agregat. Reseptor fibrinogen merupakan heterodimer dari G-protein (GP) IIb dan IIIa. Reseptor banyak mengandung gugus -SH. 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  $Ca^{2+}$ . Proses transport  $Ca^{2+}$  ke dalam sitoplasma sel platelet dihambat oleh ajoene dan senyawa organosulfur lain, sehingga tidak terjadi agregasi platelet (Hernawan & Setyawan, 2003).

## **2.4. Darah**

### **2.4.1. Definisi Darah**

Darah adalah jaringan tubuh yang berbeda dengan jaringan tubuh lain, berada dalam bentuk konsistensi cair, beredar dalam suatu sistem tertutup yang dinamakan sebagai pembuluh darah dan menjalankan fungsi transpor sebagai bahan serta fungsi homeostatis (Sadikin M, 2002).

### **2.4.2. Fungsi Darah**

Fungsi Darah Dalam keadaan fisiologis, darah selalu berada dalam pembuluh darah, sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai berikut:

1. Sebagai alat pengangkut yang meliputi hal-hal berikut ini:
  - a. Mengangkut gas oksigen ( $O_2$ ) dan karbondioksida ( $CO_2$ )
  - b. Mengangkut sisa-sisa atau ampas dari hasil metabolisme jaringan berupa urea, kreatinin dan asam urat.
  - c. Mengangkut sari makanan yang diserap melalui usus untuk disebarkan ke seluruh jaringan tubuh.

- d. Mengangkut hasil-hasil metabolisme jaringan.
2. Mengatur keseimbangan cairan tubuh.
3. Mengatur panas tubuh.
4. Berperan serta dalam mengatur pH cairan tubuh.
5. Mempertahankan tubuh dari serangan penyakit infeksi.
6. Mencegah perdarahan (Handayani W. dan Haribowo A.S, 2008).

## **2.5. Leukosit**

### **2.5.1. Definisi Leukosit**

Leukosit atau sel darah putih adalah sel darah yang memiliki nukleus. Leukosit paling sedikit dalam tubuh jumlahnya sekitar 4.000-11.000/mm<sup>3</sup>. Leukosit berfungsi untuk melindungi tubuh dari infeksi. Jumlah leukosit berubah-ubah dari waktu ke waktu, sesuai dengan jumlah benda asing yang dihadapi dalam batas-batas yang masih dapat ditoleransi tubuh tanpa menimbulkan gangguan fungsi (Sadikin, 2002). Leukosit secara umum berperan dalam pertahanan seluler dan humoral manusia, leukosit dapat meninggalkan pembuluh darah dengan proses diapedesis, menerobos diantara sel-sel endotel dan menembus ke jaringan ikat (Effendi, 2003). Leukosit merupakan sel darah, tetapi fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Leukosit akan pindah menuju jaringan yang mengalami radang apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh dengan cara menembus dinding kapiler (Kiswari, 2014).

### 2.5.2. Jenis-Jenis Leukosit

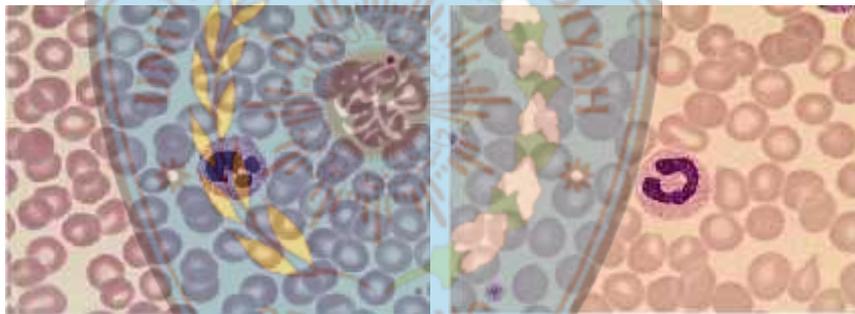
Leukosit terdiri dari 2 kategori yaitu granulosit dan agranulosit.

- a. Granulosit, yaitu sel darah putih yang di dalam sitoplasmanya terdapat granula-granula. Granula-granula ini mempunyai perbedaan kemampuan mengikat warna misalnya pada eosinofil mempunyai granula berwarna merah terang, basofil berwarna biru dan neutrofil berwarna ungu pucat.
- b. Agranulosit, merupakan bagian dari sel darah putih dimana mempunyai inti sel satu lobus dan sitoplasmanya tidak bergranula. Leukosit yang termasuk agranulosit adalah limfosit, dan monosit. Limfosit terdiri dari limfosit B yang membentuk imunitas humoral dan limfosit T yang membentuk imunitas selular. Limfosit B memproduksi antibodi jika terdapat antigen, sedangkan limfosit T langsung berhubungan dengan benda asing untuk difagosit (Tarwoto, 2008).

Ciri khas dari jenis leukosit yaitu ada tidaknya granula dalam leukosit serta sifat dan reaksinya terhadap zat warna, merupakan. Granula menjadi bagian penting dalam menentukan jenis leukosit selain bentuk dan ukuran (Nugraha, 2015). Leukosit dalam keadaan normal dapat dijumpai menurut ukuran yang telah dibakukan seperti basofil, eosinofil, neutrofil batang, neutrofil segmen, limfosit dan monosit. Keenam jenis sel tersebut berbeda dalam ukuran, bentuk, inti, warna sitoplasma serta granula didalamnya (Mansyur, 2015).

## 1. Neutrofil

Neutrofil berukuran sekitar 14  $\mu\text{m}$ , granulanya berbentuk butiran halus tipis dengan sifat netral sehingga terjadi percampuran warna asam (eosin) dan warna basa (metilen biru), sedang pada granula menghasilkan warna ungu atau merah muda yang samar serta sitoplasmanya luas berwarna pink pucat (Nugraha 2015). Neutrofil adalah jenis sel leukosit yang paling banyak yaitu sekitar 50-70% diantara sel leukosit yang lain. Dua macam netrofil yaitu neutrofil batang (stab) dan neutrofil segmen (polimorfonuklear). Neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan tubuh terhadap zat asing terutama terhadap bakteri. Bersifat fagosit dan dapat masuk ke dalam jaringan yang terinfeksi (Kiswari, 2014).

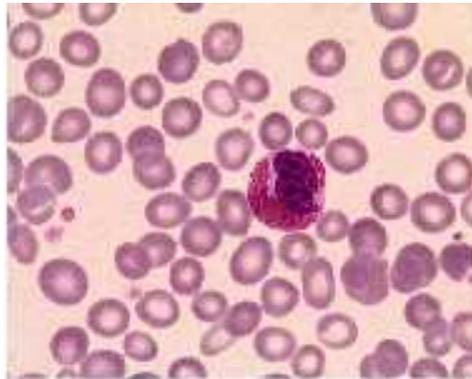


Gambar 2. Neutrofil Segmen dan 3. Neutrofil Batang  
(Sumber : Santosa, 2010)

## 2. Eosinofil

Eosinofil dalam tubuh yaitu sekitar 1-6% berukuran 16 $\mu\text{m}$ . Berfungsi sebagai fagositosis dan menghasilkan antibody terhadap antigen yang dikeluarkan oleh parasit. Masa hidup eosinofil lebih lama dari neutrofil yaitu sekitar 8-12 jam (Kiswari, 2014). Eosinofil hampir sama dengan neutrofil tapi pada eosinofil, granula sitoplasma lebih kasar dan berwarna merah orange. Warna kemerahan disebabkan adanya senyawa protein kation (yang bersifat basa) mengikat zat warna golongan aniline asam seperti eosin, yang terdapat pada pewarna giemsa.

Granulanya sama besar dan teratur seperti gelembung dan jarang ditemukan lebih dari 3 lobus inti (Hoffbrand, dkk. 2012).

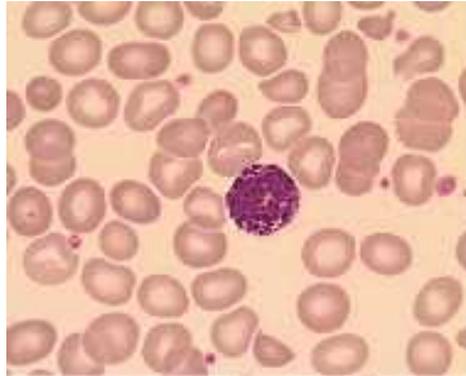


Gambar 4. Eosinofil  
(Sumber :Santosa, 2010)

### 3. Basofil

Basofil adalah jenis leukosit yang paling sedikit jumlahnya yaitu kira-kira kurang dari 2% dari jumlah keseluruhan leukosit. Sel ini memiliki ukuran sekitar 14  $\mu\text{m}$ , granula memiliki ukuran bervariasi dengan susunan tidak teratur hingga menutupi nukleus dan bersifat azrofilik sehingga berwarna gelap jika dilakukan pewarnaan giemsa. Basofil memiliki granula kasar berwarna ungu atau biru tua dan seringkali menutupi inti sel, dan bersegmen. Warna kebiruan disebabkan karena banyaknya granula yang berisi histamine, yaitu suatu senyawa amina biogenic yang merupakan metabolit dari asam amino histidin.

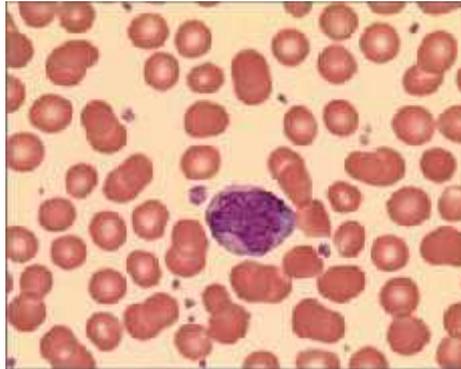
Basofil jarang ditemukan dalam darah normal. Senyawa kimia berupa heparin, histamin, beradikinin dan serotonin akan dihasilkan selama proses peradangan. Basofil berperan dalam reaksi hipersensitifitas yang berhubungan dengan immunoglobulin E (IgE) (Kiswari, 2014).



Gambar 5. Basofil  
(Sumber :Santosa, 2010)

#### 4. Monosit

Jumlah monosit kira-kira 3-8% dari total jumlah leukosit. Monosit memiliki dua fungsi yaitu sebagai fagosit mikroorganisme (khususnya jamur dan bakteri) serta berperan dalam reaksi imun (Kiswari, 2014). Monosit merupakan sel leukosit yang memiliki ukuran paling besar yaitu sekitar 18  $\mu\text{m}$ , berinti padat dan melekuk seperti ginjal atau biji kacang, sitoplasma tidak mengandung granula dengan masa hidup 20-40 jam dalam sirkulasi. Inti biasanya eksentris, adanya lekukan yang dalam berbentuk tapal kuda. Granula azurofil, merupakan lisosom protein, lebih banyak tapi lebih kecil. Monosit terdapat dalam darah, jaringan ikat dan rongga tubuh. Monosit tergolong fagositik mononuclear (system retikuloendotel) dan mempunyai tempat-tempat reseptor pada permukaan membrannya (Effendi, 2003).



Gambar 6. Monosit  
(Sumber :Santosa, 2010)

## 5. Limfosit

Limfosit adalah jenis leukosit kedua paling banyak setelah neutrofil (20-40% dari total leukosit). Jumlah limfosit pada anak-anak relatif lebih banyak dibandingkan jumlah orang dewasa, dan akan meningkat bila terjadi infeksi virus. Berdasarkan fungsinya limfosit dibagi atas limfosit B dan limfosit T. limfosit B matang pada sumsum tulang sedangkan limfosit T matang dalam timus. Keduanya tidak dapat dibedakan dalam pewarnaan giemsa karena memiliki morfologi yang sama dengan bentuk bulat dengan ukuran  $12\mu\text{m}$ . sitoplasma sedikit karena semua bagian sel hampir ditutupi nukleus padat dan tidak bergranula (Nugraha, 2015).



Gambar 7. Limfosit  
(Sumber :Santosa, 2010)

## **2.6. Cara Pemeriksaan Laboratorium**

### **2.6.1. Apusan Darah**

Pemeriksaan apusan darah merupakan sebuah metode pemeriksaan yang sangat penting dalam bidang hematologi karena pada metode ini kita dapat melihat keadaan eritrosit, leukosit dan trombosit serta untuk melihat infeksi parasit malaria. Preparat apusan darah juga harus memenuhi kriteria tertentu sebelum diperiksa.

Menurut Kiswari, 2014 ada beberapa kriteria yang harus dipenuhi dalam pembuatan apusan darah yang baik secara visual, antara lain :

1. Ketebalannya granula, paling tepat di daerah kepala dan makin tipis pada ekor
2. Apusan tidak menyentuh pinggir kaca objek
3. Tidak bergelombang
4. Tidak terputus - putus
5. Tidak berlubang
6. Bagian ekor tidak membentuk seperti sobekan

### **2.6.2. Pewarnaan Apusan Darah**

Preparat yang telah dibuat dikeringkan dan dilakukan pewarnaan. Terdapat 4 jenis pewarnaan yang biasa digunakan dalam bidang hematologi yaitu pewarnaan Wright, Liesman, May Grunwald dan Giemsa (Gandasoebrata, 2010). Pewarnaan giemsa adalah pewarnaan yang terdiri dari eosin dan metylen blue. Eosin akan memberi warna merah muda pada sitoplasma sedangkan metylen blue akan member warna biru pada inti sel (Kiswari, 2014). Prinsip dari pewarnaan giemsa adalah preparat apusan darah difiksasi dengan methanol selama 5 menit

dan digenangi giemsa yang telah diencerkan selama 15-20 menit kemudian dibilas dengan air mengalir dan biarkan mengering (Gandasoebrata, 2010).

### **2.6.3. Teknik Pembacaan Preparat Apusan darah**

Preparat apusan darah tipis terbagi menjadi 6 zona yaitu : Zona I, II, III, IV, V dan zona VI. Zona I biasa disebut zona tipis dimana distribusi sel darah merah tidak teratur dan padat bergerombol. Zona II biasa disebut zona tipis dimana distribusi sel darah merah tidak teratur, saling berdesakan dan berkumpul. Zona III biasa disebut tebal dimana sel darah merah rapat dan padat. Zona IV biasa disebut zona tipis sama dengan zona II hanya saja zona ini lebih tipis. Zona V biasanya disebut zona baca karena pada zona ini sel darah merah merata dan tidak bergerombol. Zona VI adalah zona ujung sebelum ekor dan susunan sel darah merah berjejeran seperti rantai dan untuk melakukan pengamatan dapat dilakukan pada bagian atas dan bagian bawah di zona IV sampai zona VI yang dekat dengan ekor (Rohmawati E, 2003).

### **2.7. Faktor yang Mempengaruhi Perubahan Morfologi Leukosit**

#### **a. Pemakaian antikoagulan berlebihan**

Penggunaan EDTA yang tidak sesuai dengan perbandingan darah dapat menyebabkan perubahan morfologi leukosit, terutama neutrofil. Perubahan morfologi neutrofil disebabkan oleh pembengkakan sel, hilangnya lobus neutrofil dan disintegrasi sel (Sukorini dkk, 2007).

#### **b. Penundaan pemeriksaan yang terlalu lama**

Analisis pemeriksaan darah tepi harus dilakukan maksimal 2 jam setelah spesimen dikeluarkan dari tubuh pasien. Penundaan pemeriksaan

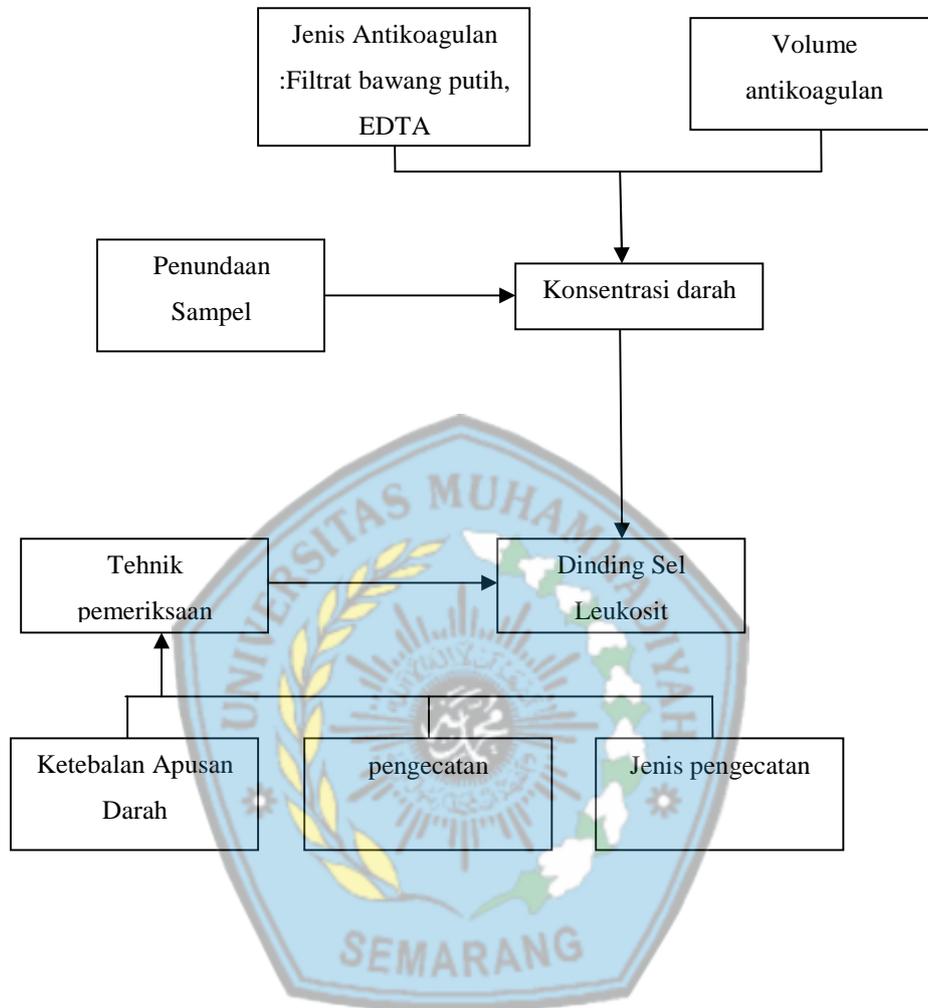
yang terlalu lama dapat menyebabkan degenerasi elemen darah, termasuk leukosit (Gandasoebrata, 2010).

c. Jenis Antikoagulan

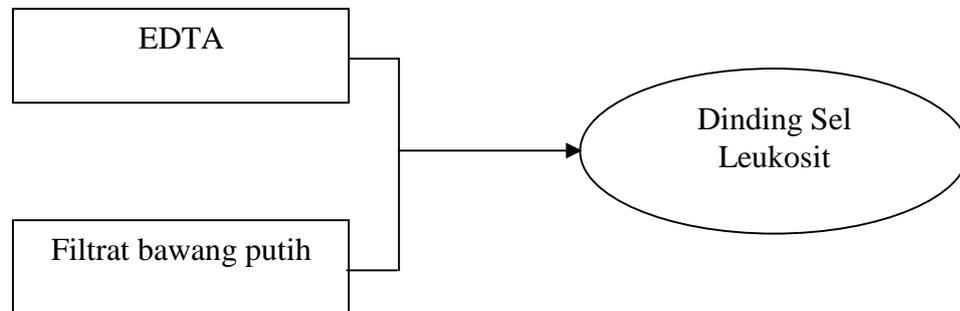
Antikoagulan merupakan zat yang digunakan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah pada pemeriksaan hematologi. Beberapa macam antikoagulan digunakan berdasarkan jenis pemeriksaannya. Tidak semua macam antikoagulan dapat dipakai untuk satu pemeriksaan, karena ada pemeriksaan yang tidak menggunakan antikoagulan dan ada jenis antikoagulan yang dapat mempengaruhi morfologi sel-sel darah yang akan diperiksa (Gandasoebrata, 2010).



## 2.8. Kerangka Teori



## 2.9. Kerangka Konsep



## 2.10. Hipotesis

Tidak ada perbedaan penggunaan antikoagulan EDTA dan filtrat bawang putih (*Allium sativum*) sebagai antikoagulan alternatif terhadap keutuhan dinding sel leukosit.

