

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Darah

2.1.1 Definisi darah

Darah merupakan komponen esensial makhluk hidup yang berada dalam ruang vaskuler. Darah adalah jaringan tubuh yang berbeda dengan jaringan tubuh lainnya, berada dalam konsistensi cair, beredar dalam suatu sistem tertutup (vaskuler) yang dinamakan pembuluh darah. Darah membentuk 6-8% berat tubuh total yang terdiri dari sel-sel darah yang tersuspensi didalam suatu cairan yang disebut plasma. Terdapat tiga jenis sel darah yaitu sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan keping darah (trombosit). Cairan plasma membentuk 45-60% dari volume total. Eritrosit menempati sebagian besar volume sisanya. Leukosit dan trombosit menempati bagian yang relatif kecil dari masa darah total (Sacher, RA. Dkk. 2012).

Fungsi utama darah yaitu untuk transfortasi, eritrosit tetap berada dalam sistem sirkulasi dan mengandung pigmen pengangkut oksigen heemoglobin. Leukosit bertanggung jawab tentang pertahan tubuh dan diangkut oleh darah ke berbagai jaringan tempat sel tersebut melakukan fungsi fisiologiknya. Trombosit mencegah tubuh kehilangan darah akibat pendarahan dan melakukan fungsinya di dinding pembuluh darah. Protein plasma merupakan zat utama pengangkut zat gizidan produk sampingan metabolik ke organ tujuan untuk penyimpanan atau ekskresi. Banyak protein besar yang tersuspensi di dalam plasma terutama protein

yang berkaitan dengan pencegahan pendarahan melalui proses pembekuan darah (koagulasi) (Sacher, RA. Dkk. 2012).

Fungsi darah secara umum adalah :

1. Mengangkut sari-sari makanan dari usus ke jaringan tubuh.
2. Sel darah merah mengantar kanoksigen (O_2) dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan mengangkut karbondioksida (CO_2) dari jaringan tubuh menuju paru-paru.
3. Sel darah putih berperan untuk melindungi tubuh terhadap serangan mikroorganisme.
4. Menjaga suhu tubuh atau sebagai respons pengaktifan sistem imunitas.
5. Mengedarkan air ke seluruh tubuh dan menjaga stabilitasnya. Mengedarkan hormon, enzim, dan zat aktif ke seluruh tubuh.
6. Trombosit berperan dalam pembekuan darah, melindungi dari pendarahan masif yang diakibatkan luka atau trauma (D'Hiru, 2013).

2.2. Mekanisme Pembekuan Darah

2.2.1. Definisi

Pembekuan darah (koagulasi) adalah suatu proses kimiawi yang protein-protein plasmanya berinteraksi untuk mengubah molekul protein plasma besar yang larut yaitu fibrinogen menjadi gel stabil yang tidak larut yang disebut fibrin (Sacher, RA. 2004).

Proses bekuan darah bertujuan untuk mengatasi vascular injury sehingga tidak terjadi perdarahan berlebihan, tetapi proses pembekuan darah ini harus

dilokalisasi hanya pada daerah injury, tidak boleh menyebar ke tempat lain karena akan membahayakan peredaran darah (Bakta, I.M., 2007).

2.2.2. Faktor-Faktor Pembekuan Darah

Faktor koagulasi atau factor pembekuan darah adalah protein yang terdapat dalam darah (plasma) yang berfungsi dalam proses koagulasi. Protein ini dalam keadaan tidak aktif (proenzim) jika terjadi aktivasi, protein aktif ini (enzim) akan mengaktifkan rangkaian aktivasi berikutnya secara beruntun, seperti sebuah tangga (kaskade) atau seperti air terjun (waterfall) (Bakta, I.M., 2007).

Faktor-faktor koagulasi:

a. Faktor kontak aktivasi, meliputi:

1. Faktor XII (Hageman faktor)

Merupakan faktor plasma yang berfungsi untuk mengaktifkan faktor XII dan PK

2. HMW Kininogen (high molecular weight kininogen)

Membawa faktor XII dan PK pada suatu permukaan

3. Faktor XI (PTA)

Sebagai antisenden trhomoplastin plasma, dibentuk dari hati tetapi tidak membutuhkan vitamin K, dan juga mengaktifkan faktor XII dan IX

b. Vitamin K-dependen proenzymes, meliputi:

1. Faktor II(prothrombin)

Berfungsi sebagai prekursor thrombin, dibentuk di hati dan memerlukan vitamin K, faktor ini merupakan prekursor enzim proteolitik tromion dan asselerator prothrombin lain

2. Faktor X (stuart-power factor)

Dibentuk di hati memerlukan vitamin K, berfungsi mengaktifkan protrombin

3. Faktor IX (christmas factor)

Dibentuk di hati dan memerlukan vitamin K, berfungsi mengaktifkan faktor X

4. Faktor VII (Proconvertin)

Merupakan asselerator prothrombin serum, dibuat di hati dan memerlukan vitamin K, faktor ini merupakan faktor yang mempercepat perubahan prothrombin, berfungsi mengaktifkan faktor IX dan X

5. Protein C

Berfungsi menonaktifkan faktor Va dan faktor VIIa

c. Kofaktor

1. Faktor III (tissue faktor)

Berfungsi sebagai kofaktor dari faktor VII dan faktor VIIa

2. Platelet prokoagulant phosfolipid (PF 3)

Kofaktor dari faktor IXa dan faktor Xa

3. Faktor VIII (anti hemophilic faktor)

Berfungsi sebagai kofaktor faktor IXa

4. Faktor V (proaccelerin)

Faktor ini dibentuk di hati dan faktor ini kadarnya menurun pada penyakit hati. Faktor ini merupakan faktor plasma dan mempercepat perubahan prothrombin menjadi trombin. Berfungsi untuk kofaktor faktor Ixa

5. Protein S

Berfungsi untuk kofaktor protein C

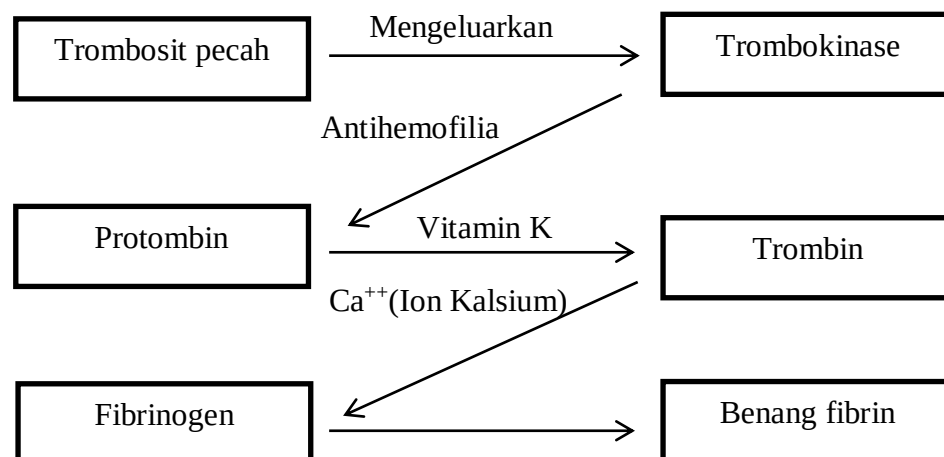
d. Faktor untuk deposisi fibrin, meliputi;

1. Faktor I (fibrinogen)

Adalah suatu protein dengan berat molekul 330.000 dalton, tersusun dari 3 rantai polipeptida. Kadar fibrinogen meningkat pada keadaan yang memerlukan hemostasis dan pada keadaan nonspesifik, misalnya inflamasi, kehamilan, dan penyakit autoimun

2. Faktor XIII (fibrin stabilizing faktor)

Berfungsi menstabilkan fibrin diproduksi di hati maupun megakariosit, faktor ini menimbulkan bekuan fibrin yang kuat dan tidak larut dalam urea.



Gambar 2.1. Mekanisme pembekuan darah.

Bila terjadi pendarahan atau luka maka keping-keping darah/trombosit yang akan berfungsi untuk membekukan darah. Trombosit yang pecah mengeluarkan enzim trombokinase (pengaktif protombin). Trombokinase mengubah protombin menjadi trombin dengan bantuan kalsium dan vitamin K. Selanjutnya, trombin merangsang fibrinogen membentuk benang fibrin. Benang fibrin menyebabkan darah membeku karena benang fibrin berbentuk seperti jaring yang menangkap dan menghalangi sel darah merah keluar dari pembuluh darah yang rusak (Yenti, 2001).

2.2.3. Fase-Fase Pembekuan darah

a. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik di picu oleh tromboplastin dan melibatkan faktor VII dan ion kalsium. Kedua jalur akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan faktor X, V, platelete, faktor III, protrombin, dan fibrinogen (D'Hiru, 2014). Jalur ekstrinsik merupakan jalur yang di prakarsai oleh masuknya tromboplastin jaringan ke dalam sirkulasi darah. Tromboplastin berasal dari fosfolipoprotein dan membran organel dari sel-sel jaringan yg terganggu, fosfolipid trombosit tidak di perlukan untuk aktivasi pada jalur ekstrinsik karena faktor jaringan mempunyai pasokan fosfolipid sendiri (Kiswari R, 2014).

Mekanisme pembekuan pada jalur ekstrinsik di picu oleh pelepasan faktor jaringan atau tromboplastin jaringan yaitu suatu campuran protein fosfolipid yang mengaktifkan faktor VII. Tromboplastin jaringan dan faktor VII mengaktifkan faktor IX dan X. Faktor X telah diaktifkan oleh trombosit, Ca^{2+} , dan faktor V akan mengkatalisis perubahan protrombin menjadi trombin. Jalur ekstrinsik di

hambat oleh inhibitor jalur faktor jaringan (*tissue factor pathway inhibitor*) yang membentuk suatu karakter TPL, faktor VIIa, dan faktor IXa (Pratiwi D T, 2016).

b. Jalur Instrinsik

Rangkaian lainnya yang mengaktifkan faktor X adalah jalur instrinsik, nama itu diberikan karena ia menggunakan faktor-faktor yang terdapat dalam sistem vaskuler atau plasma. Dalam rangkaian ini terdapat reaksi *cascade*, pengaktifan salah satu prokoagulan akan mengakibatkan pengaktifan bentuk penerus berikutnya. Jalur instrinsik diawali dengan keluarnya plasma atau kolagen melalui pembuluh yang rusak dan mengenai kulit (D'Hiru, 2014).

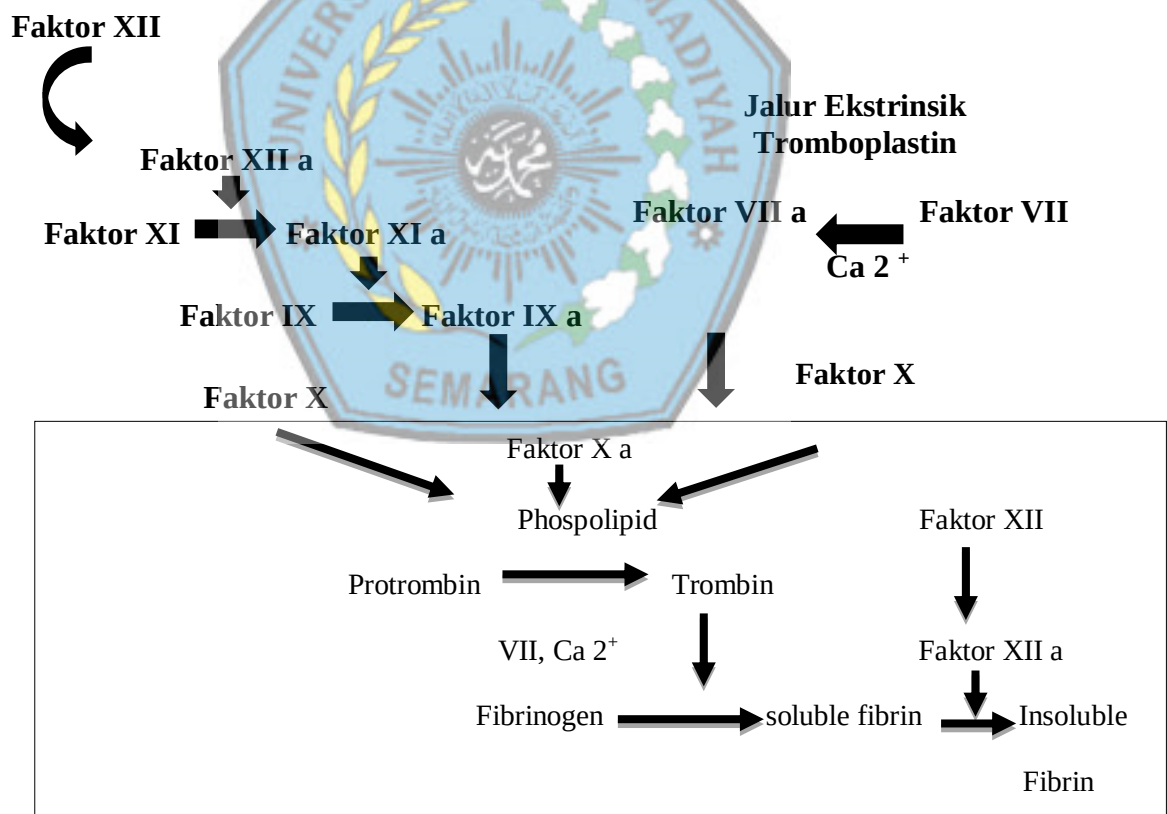
Jalur instrinsik melibatkan aktivasi faktor kontak prekallikrein, HMKW, faktor XII, dan faktor XI. Faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IXa. Faktor IXa bereaksi dengan faktor VIII, PF3, kalsium untuk menghasilkan faktor X menjadi Xa. Bersama faktor V, faktor Xa mengaktifkan protrombin (Faktor II) menjadi trombin. Yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin (Kiswari R, 2014).

c. Jalur Bersama

Mekanisme pembekuan darah pada jalur bersama berawal dari pengaktifan faktor X menjadi faktor Xa akibat dari reaksi pada jalur ekstrinsik dan jalur instrinsik (Pratiwi D T, 2016). Baik jalur instrinsik maupun ekstrinsik akan bertemu pada untuk membentuk jalur bersama, yang akhirnya membentuk protein plasma protrombin (II) menjadi bentuk aktifnya, trombin (IIa) (Sacher A R & McPherson A R, 2004). Faktor XIIa menyebabkan ikatan peptida dalam jaringan fibrin

terpolimerisasi. Reaksi silang ini menyebabkan fibrin semakin elastis dan kurang rentang terhadap lisis oleh agen fibrinolitik. Fibrin membentuk penutup yang longgar di daerah luka, yang akan memperkuat sumbat trombosit dan menutup luka. Setelah dalam waktu yang singkat, gumpalan menjadi lebih kecil dan lebih padat. Famen fibrin berkumpul disekitar agregat trombosit. Trombosit yang menepel pada fibrin akan menarik serat lebih dekat. Ketika terjadi bekuan dalam tabung reaksi, terjadinya retraksi bekuan yang dapat diamati, cairan diperas dari bekuan dan menghasilkan serum (Kiswari R, 2014).

Jalur Intrinsik (PTT)



Gambar 2. Fase-fase pembekuan darah

2.3. Clotting Time (waktu pembekuan)

Masa pembekuan atau *clotting time* (CT) adalah lamanya waktu yang diperlukan darah untuk membeku. Dalam tes ini hasilnya akan menjadi ukuran aktifitas faktor-faktor pembekuan darah, terutama faktor-faktor yang membentuk tromboplastin dan faktor yang berasal dari trombosit (Gandasoebrata, 2001).

Pemeriksaan waktu pembekuan darah (*clotting time*) merupakan salah satu pemeriksaan “screening” atau pendahuluan di bidang hematologi yang sering dilakukan di laboratorium klinik. Pemeriksaan ini merupakan bagian dari pemeriksaan hemostasis atau pembekuan darah (Widman, 1989).

Sistem hemostasis atau sistem pembekuan darah adalah suatu langkah menghentikan darah atau pendarahan jika pembuluh darah terpotong atau terkena kerusakan yang menyebabkan darah banyak keluar dari pembuluh darah. Pembekuan darah ini memerlukan sistem penguatan biologis atau faktor pembekuan darah. Hemostasis merupakan istilah umum untuk menyatakan seluruh mekanisme yang digunakan oleh tubuh untuk melindungi diri dari tahap kemungkinan perdarahan (Salam, 2012).

2.3.1. Metode pemeriksaan Clotting time

a. Metode tabung (*lee and white*)

Pemeriksaan metode *lee and white* merupakan pemeriksaan yang terlalu sulit dan memerlukan waktu yang cukup lama dalam pemeriksaannya. Dengan cara darah dimasukkan ke dalam 3 tabung reaksi kemudian dimasukkan ke dalam waterbath kemudian tabung 1 digerakkan membentuk sudut 45°, ulangi tindakan hingga setiap 30 detik tabung 1 dapat diletakkan dalam posisi terbalik tanpa isinya

keluar, setelah darah tidak terbalik maka dilanjutkan ke tabung 2, selanjutnya ketabung 3, lama darah membeku di tabung 3 maka merupakan waktu pembekuan (Wirawan. R, 2011).

b. Metode objek gelas

Prosedur metode objek gelas teteskan 3 tetes darah pada objek gelas, pada tetesan pertama stopwatch dijalankan. Setiap 30 detik goyangkan ujung jarum agar benang fibrin terbentuk, lakukan berulang pada tetes 2 dan 3. Lamanya waktu terbentuknya benang fibrin pada tetes ke 3 merupakan ukuran masa pembekuan (Wirawan, R. 2011).

2.3.2. Nilai rujukan pemeriksaan clotting time

Menurut Wibowo (2009) Nilai kritis waktu pembekuan darah berkisar dari 3-5 menit, nilai atas waktu pembekuan >15 . Hal ini sesuai dengan pendapat Anonym (2013) yang menyatakan bahwa terbentuknya fibrin disebabkan karena trombin yang merupakan enzim yang merubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin inilah yang berfungsi menjaring sel darah merah menjadi gel atau menggumpal. Arti klinis waktu pembekuan kurang dari normal seperti pada kelainan hiperkoagulabel salah satu penyebabnya ialah seperti kadar gula yang tinggi, trigliserida yang tinggi, trombositosis esensial yaitu jumlah trombosit di atas 1000/mL, gangguan jantung. Sedangkan nilai waktu pembekuan yang lebih dari normal terjadi pada faktor pembekuan berat seperti hemofilia berat, afibrinogenemia, sirkulasi antikoagulan (inhibitor) dan kelainan fibrinolitik berat.

2.4. Daun Tekelan (*Chromolaena Odorata*)

Chromoalena odorata (tekelan) tumbuh subur dan menutupi areal terbuka seperti perkebunan secara cepat, sehingga sering disebut sebagai gulma. Pembasmian terhadap gulma ini telah dilakukan, namun kadangkala dapat menimbulkan permasalahan baru, seperti penggunaa herbisida yang dapat menyebabkan pencemaran pada tanah dan lingkungan sekitar (Murrinie, E.D. 2011).

2.4.1. Sistematika Tumbuhan

Sistematika tumbuhan tekelan adalah sebagai berikut (Bambang, 2007):

Kingdom : Plantae

Super Divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Sub Kelas : Asteridae

Ordo : Asterales

Famili : Asteraceae

Genus : *Chromolaena*

Spesies : *Chromolaena odorata*





Gambar 2.2 Daun tekelan (*Chromolaena odorata*)

(Bambang, R. 2007)

Di Indonesia *C.odorata*. lebih dikenal dengan nama tekelan atau kirinyuh. Belum banyak diketahui nama daerah dari *C.odorata*. *C.odorata* memiliki nama lain: *Eupatorium odoratum*, *Siam weed*, *bitter bush*, *eupatorium*, *paraffinbush*, *paraffinweed*, *Armetrong's weed*, *triffid weed*, *turpentine weed*, Sap suea, Ya men Cha phak khrat, Yisun Thani, Phak khrat, pokok german (Malaysia), co lao (Vietnam), Kirinyu (Indonesia), dan Submuti (daerah Timor) (Yuliani, 2012).

2.4.2. Morfologi Tumbuhan

Tekelan merupakan tumbuhan obat yang daunnya mempunyai khasiat sebagai peluruh air seni. Tumbuhan tersebut merupakan jenis eksotik yang berasal dari Meksiko. Jenis ini merupakan semak dengan warna batang ungu dan beruas-ruas, tinggi dapat mencapai tiga meter, daun tunggal berhadapan, berbentuk lanset dengan tepi daun bergerigi, warna daun hijau keunguan bunga berwarna putih berbentuk tandan, bijinya berwarna hitam dan sangat ringan. Jenis ini mempunyai

kemampuan beradaptasi yang baik terhadap kondisi lingkungannya karena tidak memerlukan syarat kesuburan tanah yang tinggi. Penyebarannya dengan bantuan angin karena bijinya ringan dan banyak. Jenis ini sering mendesak tumbuhan lainnya karena pertumbuhannya sangat cepat (Abdiyani, 2008).

2.4.3. Khasiat Tumbuhan

Tekelan merupakan salah satu jenis tumbuhan dari famili Asteraceae. Daunnya mengandung beberapa senyawa utama seperti alkaloid, tanin, fenol, flavonoid, saponin, terpenoid dan steroid. Minyak essential dari daun tekelan memiliki kandungan α -pinen, cadinen, kampora, limonen, β -karyopilen dan candinol isomer (Yenti, dkk., 2011).

Secara tradisional daun tekelan digunakan sebagai obat dalam penyembuhan luka, obat kumur untuk pengobatan sakit pada tenggorokan, obat batuk, obat malaria, antimikroba, sakit kepala, antidiare, astringen, antispasmodik, antihipertensi, anti inflamasi dan diuretik (Yenti, dkk., 2011). Daun tekelan juga telah diaplikasikan pada manusia untuk membantu pembekuan darah akibat luka bisul atau borok (Hadiroseyani, 2005).

2.4.4. Kandungan Senyawa Kimia Daun Tekelan

2.4.4.1. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder, kemungkinan keberadaannya dalam daun dipengaruhi oleh adanya proses fotosintesis sehingga daun muda belum terlalu banyak mengandung flavonoid.

Flavonoid dapat digunakan sebagai antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang melindungi sel terhadap efek kerusakan oleh oksigen reaktif.

Flavonoid juga dapat mempengaruhi kenaikan jumlah trombosit dan memiliki bioaktivitas sebagai anti kanker, anti virus, anti bakteri, anti peradangan dan anti alergi (Sundaryono, 2011).

Flavonoid juga dapat mempengaruhi kecepatan proses inflamasi pada penyembuhan luka dan dapat melindungi luka dari radikal bebas, flavonoid telah disintesis oleh tanaman dalam responnya terhadap infeksi mikroba sehingga tidak mengherankan jika senyawa flavonoid efektif secara in vitro terhadap sejumlah mikroorganisme. Aktivitas itu kemungkinan disebabkan oleh kemampuannya untuk membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut dengan dinding sel. Flavonoid yang bersifat lipofilik mungkin juga akan merusak membran mikroba. Flavonoid juga dapat bekerja secara optimal untuk membatasi pelepasan mediator inflamasi. Aktivitas inflamasi flavonoid golongan isoflavon berperan menghambat COX-2, lipooksigenase dan tirosin kinase, sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan luka selanjutnya reaksi inflamasi akan berlangsung lebih singkat dan kemampuan proliferasi dari TGF- β tidak terhambat, sehingga proses proliferasi segera terjadi. Aktivitas flavonoid dalam meningkatkan kontraksi luka juga didukung oleh mekanisme antioksidan yang menghambat peroksidasi lipid, melindungi kulit dari radikal bebas dan melindungi jaringan dari stress oksidatif akibat cedera (Sundaryono, 2011).

2.4.4.2.Tanin

Tannin secara umum didefinisikan sebagai senyawa polifenol yang memiliki berat molekul cukup tinggi (lebih dari 1000) dan dapat membentuk

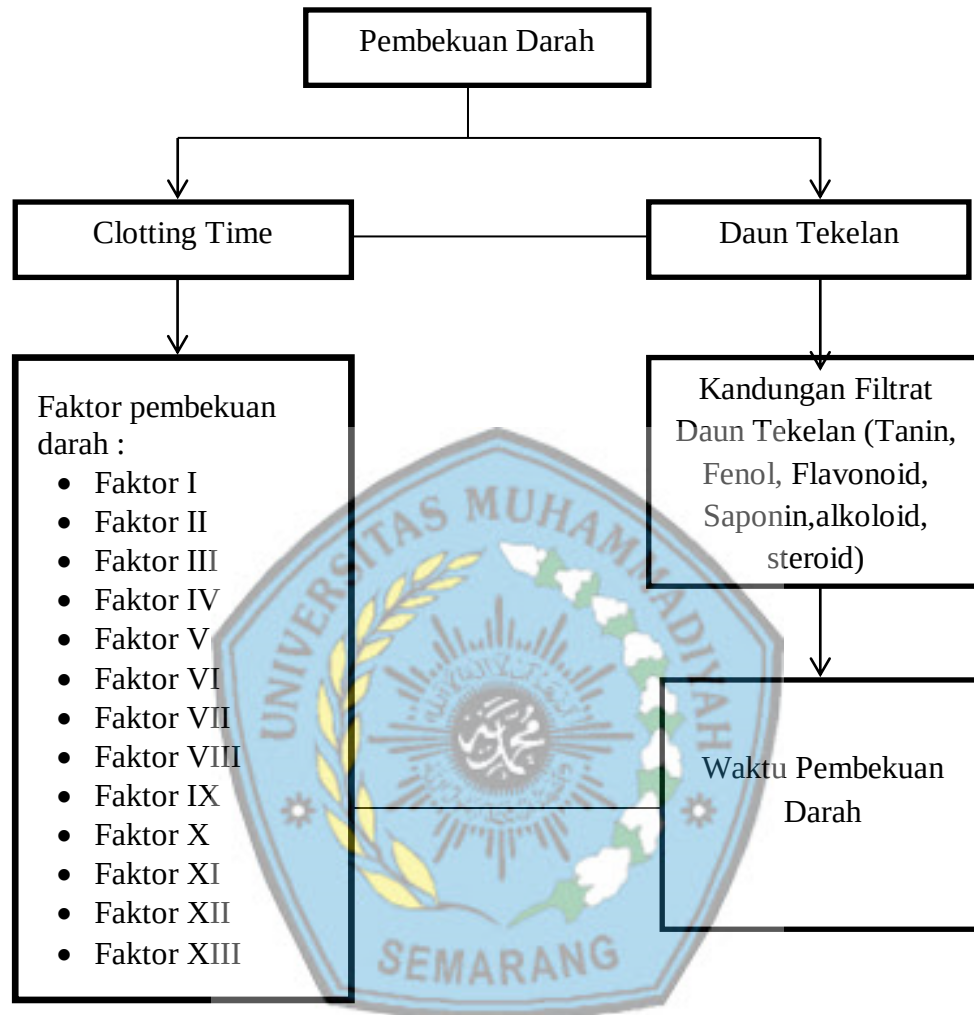
kompleks dengan protein. Berdasarkan strukturnya tannin dibedakan menjadi dua kelas yaitu tannin terkondensasi dan tannin terhidrolisiskan (Hagerman, 2002). Tannin memiliki peranan biologis yang kompleks, maka dari itu efek yang disebabkan tannin tidak dapat diprediksi. Tannin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis.

Tannin bersifat antiseptik pada permukaan luka bekerja sebagai bakteriostatik yang biasanya digunakan sebagai menangkal infeksi pada kulit, mukosa dan infeksi pada luka (Hermawan, 2006). Tannin juga memiliki efek menangkal radikal bebas, meningkatkan oksigenasi, meningkatkan kontraksi luka, meningkatkan pembentukan pembuluh darah, dan jumlah fibroblast.

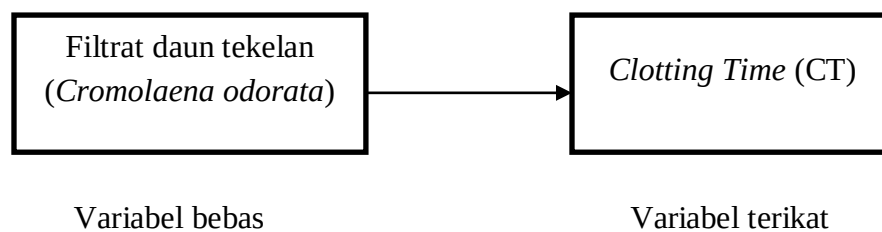
2.4.4.3.Saponin

Saponin merupakan salah satu kelas senyawa glikosida, steroid, triterpenoid struktur dan spesifitas yang memiliki solusi koloid bentuk dalam air dan berbusa seperti sabun. Ada menggambarkan sekelompok senyawa kompleks dan molekul besar yang memiliki banyak manfaat. Saponin dapat ditemukan pada akar dan daun tanaman juga sebagai antimikroba seperti virus antibakteri dan antiviral, kehadiran saponin ditandai dengan keberadaan dari solusi koloid yang stabil fungsi sebagai pembersih dan mampu merangsang pembentukan kolagen, suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka lebih baik (Astuti, 2006).

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka konsep



2.7. Hipotesis

Ada perbedaan hasil pemeriksaan daun tekelan (*Chromolaena Odorata*) terhadap proses pembekuan darah

