

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. LANDASAN TEORI

1. Trombosit

Trombosit berbentuk bulat kecil atau cakram oval dengan diameter dua sampai empat mikrometer. Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit yang disebut *thrombopoiesis*. Perkursor megakariosit-megakarioblast muncul melalui proses diferensiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya, sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan. Pengatur utama produksi trombosit adalah *trombopoietin* yang dihasilkan oleh hati dan ginjal. *Trombopoietin* meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. Tiap megakariosit bertanggung jawab untuk menghasilkan sekitar 4000 trombosit (Hoffbrand, *et al*, 2005). Konsentrasi normal trombosit dalam darah ialah antara 150.000-350.000/ μ l (Guyton, 2001).

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Jika pembuluh darah terluka, ada beberapa tahap untuk membentuk bekuan darah yang

normal. Pertama, pembuluh darah yang terluka dan mengalami perdarahan akan menyempit untuk memperlambat aliran darah ke daerah yang luka. Trombosit melekat dan menyebar pada dinding pembuluh darah yang rusak, disebut adesi trombosit. Trombosit yang menyebar melepaskan zat yang mengaktifkan trombosit lain didekatnya sehingga akan menggumpal membentuk sumbat trombosit pada tempat yang terluka, disebut agregasi trombosit. Permukaan trombosit yang teraktivasi menjadi permukaan tempat terjadinya bekuan darah. Protein pembekuan darah yang beredar dalam darah diaktifkan pada permukaan trombosit membentuk jaringan bekuan fibrin. Protein ini (Faktor I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII dan XIII dan Faktor *Von Willebrand*) bekerja secara berurutan dengan mengaktifkan kaskade protein perkusor yang bersirkulasi melalui proteolisis dalam reaksi berantai yang disebut cascade koagulasi (Hoffbrand, *et al*, 2005).

2. Trombositopenia

Trombositopenia adalah keadaan dimana jumlah trombosit dalam darah berada di bawah normal, sehingga jika terjadi perdarahan akibat rusaknya jaringan darah akan sulit untuk membeku dan menghentikan perdarahan. Penderita trombositopenia cenderung mengalami perdarahan yang berasal dari vena-vena atau kapiler-kapiler kecil, bukan dari pembuluh darah yang lebih besar seperti pada hemofilia. Sebagai akibatnya, timbul bintik-bintik perdarahan di seluruh jaringan tubuh. Kulit penderita menampilkan bercak-bercak kecil berwarna ungu, sehingga penyakit ini disebut trombositopenia

purpura. Biasanya perdarahan tidak akan terjadi sampai jumlah trombosit dalam darah turun di bawah 50.000/ml (Guyton, 2001).

Penyebab umum dari trombositopenia yaitu (1) Kegagalan produksi trombosit karena kegagalan sumsum tulang umum, obat-obatan, defek kongenital; (2) Peningkatan konsumsi trombosit karena reaksi autoimun, infeksi, purpura pasca transfusi, obat-obatan seperti heparin; (3) Distribusi trombosit abnormal pada splenomegali; (4) Kehilangan akibat dilusi pada transfusi darah masif pada pasien dengan perdarahan (Hoffbrand, *et al*, 2005).

Salah satu penyakit yang menyebabkan trombositopenia adalah demam berdarah dengue (DBD). Penyakit demam berdarah dengue merupakan salah satu penyakit menular yang berbahaya dapat menimbulkan kematian dalam waktu singkat dan sering menimbulkan wabah. Penyakit ini pertama kali ditemukan di Filipina pada tahun 1953 dan selanjutnya menyebar ke berbagai negara. Di Indonesia penyakit ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1968 di Surabaya dengan jumlah penderita 58 orang dengan kematian 24 orang (41,3%). Selanjutnya sejak saat itu penyakit DBD cenderung menyebar ke seluruh tanah air Indonesia dan mencapai puncaknya pada tahun 1988 dengan insidens rate mencapai 13,45 % per 100.000 penduduk (Siregar, 2004).

Meskipun sudah lebih dari 35 tahun berada di Indonesia, DBD bukannya terkendali, tetapi semakin mewabah. Sejak bulan januari sampai maret 2004, kejadian luar biasa (KLB) DBD di Indonesia telah menyerang 39.938 orang dengan angka kematian 1,3 persen (Depkes, 2005).

Selain disebabkan karena infeksi virus seperti DBD, trombositopenia juga dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti (1) gangguan produksi trombosit oleh megakariosit dalam sumsum tulang, (2) gangguan autoimun, (3) maldistribusi, dan (4) penurunan volume darah akibat perdarahan masif.

Trombositopenia pada DBD terjadi melalui mekanisme : (1) Supresi sumsum tulang. (2) Destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi menunjukkan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia (Suhendro, dkk, 2006).

3. Waktu Pembekuan (*Clotting Time*)

Waktu pembekuan (*clotting time*) adalah pemeriksaan yang berguna untuk fungsi trombosit yang abnormal, terutama faktor intrinsik dan ekstrinsik dari pembekuan darah. *Clotting time* akan memanjang bila kekurangan faktor-faktor pembekuan dan akan sangat memanjang pada trombositopenia.

Beberapa cara telah dipakai untuk menentukan waktu pembekuan. Cara yang paling banyak dipakai adalah dengan menempatkan darah dalam tabung gelas reaksi yang bersih, kemudian menggoyangkan tabung itu setiap 30 detik sampai terbentuk bekuan. Dengan cara ini, waktu pembekuan normal adalah 6-10 menit (Guyton, 2001).

Proses pembekuan darah dipengaruhi oleh beberapa faktor koagulasi dalam mekanisme hemostasis. Hemostasis adalah penghentian perdarahan oleh sifat fisiologis vasokonstriksi dan koagulasi (Dorland, 2006). Hemostasis dan koagulasi juga dapat didefinisikan sebagai serangkaian kompleks reaksi yang menyebabkan pengendalian perdarahan melalui pembentukan trombosit dan bekuan fibrin pada tempat cedera (Price dan Wilson, 2006). Urutan mekanisme hemostasis dan koagulasi dapat dijelaskan sebagai berikut. Segera setelah pembuluh darah terpotong atau pecah, rangsangan dari pembuluh darah yang rusak itu menyebabkan dinding pembuluh berkontraksi sehingga dengan segera aliran darah dari pembuluh darah yang pecah akan berkurang (vasokonstriksi). Setelah itu, akan diikuti oleh adhesi trombosit, yaitu penempelan trombosit pada kolagen. ADP (adenosin difosfat) kemudian dilepaskan oleh trombosit kemudian ditambah dengan tromboksan A₂ menyebabkan terjadinya agregasi (penempelan trombosit satu sama lain). Proses aktivasi trombosit ini terus terjadi sampai terbentuk sumbat trombosit, disebut juga hemostasis primer. Setelah itu dimulailah kaskade koagulasi yaitu hemostasis sekunder yang diakhiri dengan pembentukan fibrin. Produksi fibrin dimulai dengan perubahan faktor X menjadi faktor X_a. Faktor X diaktifkan melalui dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik dipicu oleh *tissue factor* (tromboplastin). Kompleks lipoprotein tromboplastin selanjutnya bergabung dengan faktor VII bersamaan dengan hadirnya ion kalsium yang nantinya akan mengaktifkan faktor X. Jalur intrinsik diawali oleh keluarnya plasma atau kolagen melalui pembuluh darah yang rusak dan mengenai kulit. Paparan

kolagen yang rusak akan mengubah faktor XII menjadi faktor XII yang teraktivasi. Selanjutnya faktor XIIa akan bekerja secara enzimatik dan mengaktifkan faktor XI. Faktor XIa akan mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Setelah itu, faktor IXa akan bekerja sama dengan lipoprotein trombosit, faktor VIII, serta ion kalsium untuk mengaktifkan faktor X menjadi faktor Xa. Faktor Xa yang dihasilkan dua jalur berbeda itu akan memasuki jalur bersama. Faktor Xa akan berikatan dengan fosfolipid trombosit, ion kalsium, dan juga faktor V sehingga membentuk aktivator protrombin. Senyawa itu akan mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin selanjutnya akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin, dan akhirnya dengan bantuan faktor VIIa dan ion kalsium, fibrin tersebut menjadi kuat. Fibrin inilah yang akan menjerat sumbat trombosit sehingga menjadi kuat. Apabila sudah tidak dibutuhkan lagi, bekuan darah akan dilisiskan melalui proses fibrinolitik. Proses ini dimulai dengan adanya proaktivator plasminogen yang kemudian dikatalis menjadi aktivator plasminogen dengan adanya enzim streptokinase, kinase jaringan, serta faktor XIIa. Plasminogen akan diubah menjadi plasmin dengan bantuan enzim seperti urokinase. Plasmin inilah yang akan mendegradasi fibrinogen/fibrin menjadi *fibrin degradation product* (Guyton, 2001).

4. Perdarahan

Perdarahan adalah keluarnya darah dari pembuluh darah ke rongga dalam tubuh atau keluar tubuh. Perdarahan hebat merupakan penyebab tersering dari anemia. Penyebab kehilangan darah secara tiba-tiba, seperti yang terjadi pada kecelakaan, pembedahan dan persalinan (Nurcahyo, 2007).

Perdarahan yang terjadi secara cepat akan direspon oleh tubuh dengan mengganti cairan plasma dalam waktu 1-3 hari menyebabkan konsentrasi sel-sel darah menjadi rendah. Jika perdarahan sekunder tidak terjadi, konsentrasi sel-sel darah akan kembali normal dalam waktu 3-6 minggu (Guyton, 2001).

Perdarahan menahun yang terus-menerus dan berulang-ulang misalnya terjadi perdarahan pada hidung, wasir, perdarahan pada tukak lambung dan usus kecil, perdarahan karena tumor ginjal atau kandung kemih dan perdarahan pada menstruasi (Nurchayo, 2007). Kehilangan darah secara kronis tersebut akan segera dikompensasi oleh tubuh dengan mengganti sel-sel darah yang hilang. Akan tetapi absorpsi zat besi dari usus halus untuk membentuk hemoglobin tidak terjadi secara cepat sehingga akan terbentuk sel-sel darah merah yang lebih kecil dari normal. Keadaan ini disebut anemia mikrositik hipokromik (Guyton, 2001).

Jika kehilangan darah, tubuh dengan segera menarik cairan dari jaringan di luar pembuluh darah sebagai usaha untuk menjaga agar pembuluh darah tetap terisi. Akibatnya darah menjadi lebih encer dan konsentrasi sel-sel darah menjadi rendah (Nurchayo, 2007).

5. Angkak

Angkak atau beras merah adalah produk fermentasi menggunakan kapang *Monascus sp.* berasal dari negara China. Pembuatan pertama dilakukan oleh Dinasti Ming yang berkuasa pada abad ke-14 sampai abad ke-17. Dalam teks tradisional *The Ancient Chinese Pharmacopoeia* disebutkan bahwa angkak digunakan sebagai obat untuk melancarkan pencernaan dan sirkulasi darah.

Beberapa spesies kapang telah digunakan untuk memproduksi angkak, diantaranya adalah *Monascus purpureus*, *M. pilosus*, dan *M. anka*. Negara-negara Taiwan, Jepang, Korea, dan Hongkong memproduksi angkak untuk keperluan sebagai pewarna alami makanan (Ardiansyah, 2005).

Di Indonesia, beberapa peneliti mencoba melakukan penelitian tentang angkak. Diantara peneliti tersebut adalah Fardiaz dari IPB dan Timotius dari UKSW Salatiga. Kedua peneliti ini melakukan penelitian dalam usaha mencari pewarna alami untuk menggantikan pewarna sintetis makanan. Fardiaz menggunakan limbah cair tapioka untuk *Monascus purpureus*, dan limbah padat tapioka untuk *Neurospora sitophila*. Hasil uji toksisitas menunjukkan pigmen angkak cukup aman digunakan dalam pangan/makanan, mengurangi penggunaan nitrit dalam memperbaiki warna merah daging olahan seperti sosis dan ham daging sapi, serta menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan perusak berspora seperti *Bacillus cereus* dan *Bacillus stearothermophilus*. Sedangkan Timotius, menggunakan beras dan jagung sebagai substrat padat untuk menghasilkan pigmen *Monascus* (Ardiansyah, 2005).

6. Khasiat Angkak

Wang, *et al*, (2000), berhasil membuktikan bahwa angkak dapat menurunkan jumlah lemak darah tikus *Sprague Dawley* (SD), percobaan ini dilakukan selama 6 bulan. Tepung angkak dengan jumlah 2 persen ditambahkan pada pakan kontrol dengan kandungan fruktosa tinggi, dapat menurunkan kandungan trigliserida, kolesterol, *very low density lipoprotein* (VLDL), dan *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C).

Hsieh dan Tai, (2003), berhasil membuktikan bahwa penambahan seduhan angkak dapat menurunkan tekanan darah pada tikus SD yang diinjeksi dengan fruktosa. Tsuji, *et al*, (1992), juga menyebutkan bahwa salah satu produk fermentasi beni-koji yang menggunakan kapang *Monascus pilosus* diketahui dapat menurunkan tekanan darah pada tikus *spontaneously hypertensive rat* (SHR) dan manusia (sebagai volunteer) yang mengalami hipertensi.

Pemberian "beras jamur" isolat *Monascus purpureus JmbA* pada tikus Wistar putih di laboratorium ternyata mengindikasikan adanya potensi angkak dalam meningkatkan jumlah trombosit. Trombosit tikus percobaan meningkat lebih separuhnya (67%) dari kondisi awal setelah seminggu pemberian angkak sebanyak 0,1 gram/ekor/hari. Pemberian angkak dalam jumlah sepersepuluh dari dosis tersebut pun meningkatkan jumlah trombosit sampai setengahnya. Jumlah trombosit mencapai dua kali lipatnya ketika dosis angkak dinaikan menjadi 0.5 g/ekor/hari. Tikus percobaan tetap aktif dan tidak teramati adanya perubahan kondisi yang berarti selama masa percobaan (Nurhidayat, 2002).

Mevinolin dan *lovastatin* adalah dua komponen bioaktif yang diketahui terdapat di dalam angkak sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Senyawa-senyawa ini diketahui sangat efektif dalam terapi hiperkolesterolemia, karena kemampuannya untuk menghambat kerja enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase* (HMG-CoA reductase); enzim yang bertanggung jawab dalam proses sintesis (pembentukan) kolesterol. Dengan

terhambatnya kerja enzim ini maka dapat dipastikan dapat mengontrol pembentukan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Senyawa *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan *acetylcholine chloride* adalah dua komponen aktif yang terkandung di dalam angkak diketahui dapat sebagai *hypotensive agent* sehingga menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah (Ardiansyah, 2005).

Dalam mekanisme penurunan kolesterol, *lovastatin* menurunkan "kolesterol jahat" LDL (*low density lipoprotein*) dengan mengoksidasinya. LDL yang teroksidasi inilah, bersama dengan protein perangsang kinetika monosit dan megakaryosit (*monocyte and megakaryocyte chemotactic protein-1*) merangsang regenerasi dan pengumpulan monosit dan megakaryosit untuk bermigrasi ke ruang endotelium dan berubah, masing-masing menjadi makrofag dan trombosit aktif. Makrofaga dan trombosit inilah yang berperang dengan virus DBD untuk mengeliminasinya (Nurhidayat, 2002).

Selain meningkatkan jumlah dan fungsi makrofag dan trombosit, angkak dengan *lovastatin* juga dapat menyumbangkan *ubiquinone* dan *hemeA* yang penting dalam peningkatan energi sel dan perbaikan sel-sel darah merah. Kedua hal ini sangat penting dalam mendukung proses penyembuhan penyakit DBD (Nurhidayat, 2002).

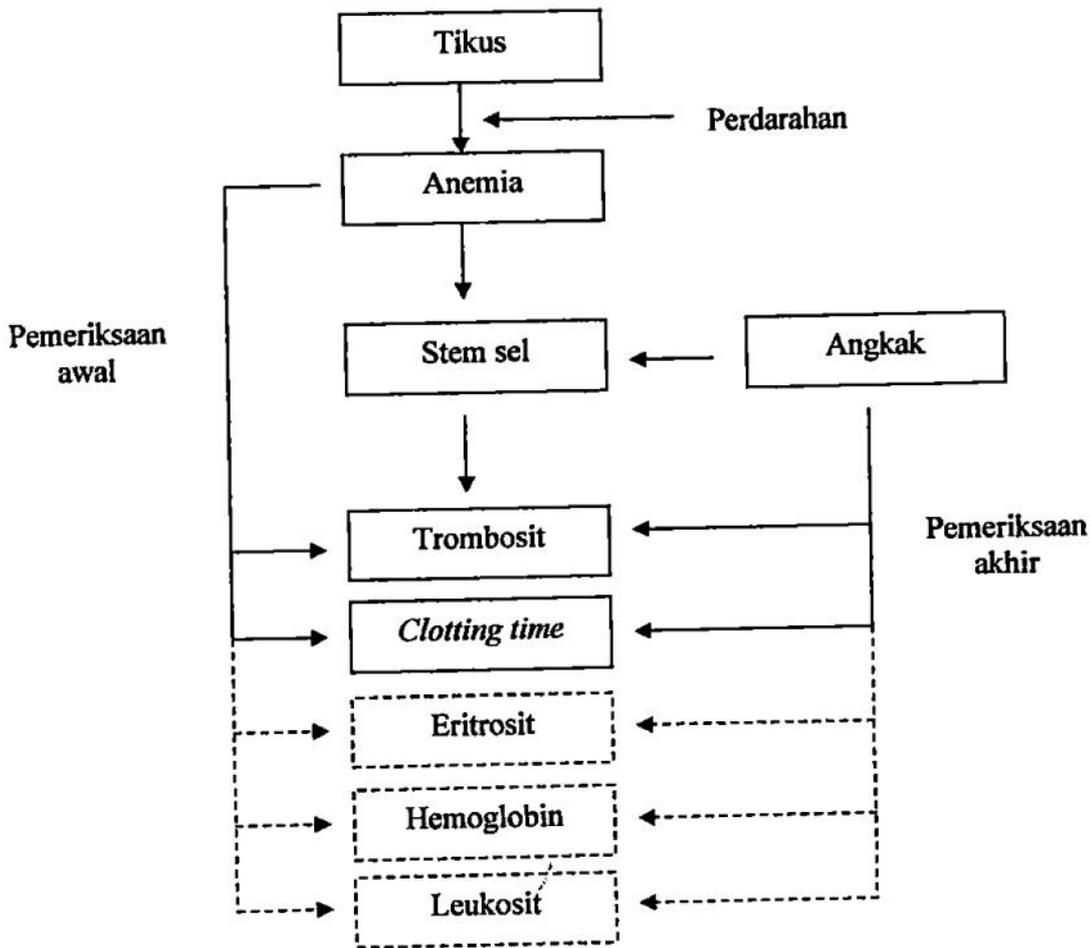
7. Angkak Sebagai Suplemen

Meskipun penelitian-penelitian diatas diperoleh dari percobaan menggunakan hewan, namun data yang diperoleh dapat diekstrapolasikan ke manusia. Data yang didapatkan sebagai informasi awal untuk dijadikan kajian

lebih lanjut pemanfaatan angkak sebagai bahan untuk menurunkan jumlah lemak pada penderita hiperlidemia dan hipertensi (Ardiansyah, 2005).

Penyajian angkak dengan diseduh menggunakan air panas dapat dijadikan saran yang paling sederhana cara penyajian/konsumsinya. Selain itu komponen-komponen bioaktif yang terkandung di dalam angkak dapat diformulasikan sebagai makanan suplemen dalam bentuk kapsul atau tablet yang dengan mudah dikonsumsi setiap saat (Ardiansyah, 2005).

B. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.1. Kerangka Konsep Penelitian

C. PENELITIAN YANG BERHUBUNGAN

Pada penelitian terdahulu, telah dilakukan penelitian tentang angkak yang berjudul “Penentuan Kadar Trombosit Darah Mencit Jantan Galur *Swiss Webster* Pada Pemberian Infus Beras Angkak Dan Isolat Metabolit Kuning *Monascus Purpureus* Menggunakan *Hematology Analyzer*”. Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa kadar trombosit darah mencit yang diberikan infus beras angkak pada dosis 1,3 gram/kilogram berat badan mencit dan suspensi metabolit kuning

Monascus purpureus pada dosis 6,6 miligram/kilogram berat badan mencit mengalami kenaikan secara signifikan (Gunawan, 2007).

D. HIPOTESIS

Berdasarkan penelusuran literatur yang ada, maka dapat disimpulkan hipotesis penelitian bahwa pemberian angkak berpengaruh terhadap jumlah trombosit dan waktu pembekuan darah (*clotting time*) pada tikus yang mengalami anemia perdarahan.