

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Sel Darah Merah

Sel darah merah atau eritrosit jenis sel darah yang paling banyak dan berfungsi membawa oksigen ke jaringan-jaringan tubuh lewat darah dalam hewan bertulang belakang. Sel darah merah adalah salah satu contoh sel yang tidak berinti (Wikipedia, 2008).

Struktur sel darah merah adalah cakram bikonkaf tidak berinti yang kira-kira berdiameter 8 μm , tebal bagian tepi 2 μm , tebal bagian tengah hanya 1 μm . Komponen utama sel darah merah adalah hemoglobin protein (Hb), yang mengangkut sebagian besar oksigen (O_2) dan sebagian kecil fraksi karbondioksida (CO_2) (Price & Wilson, 2006).

Fungsi utama sel darah merah adalah mengangkut hemoglobin, dan seterusnya mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan. Rata-rata orang dewasa memiliki jumlah sel darah merah kira-kira 5 juta permilimeter kubik; masing-masing sel darah merah memiliki siklus hidup sekitar 120 hari (Guyton, 1997).

Daerah tubuh yang memproduksi sel-sel darah merah, adalah hati, limpa, limfonodus dan sumsum tulang sebagai organ utama untuk memproduksi sel darah merah (Guyton, 1997).

Pemeriksaan yang dilakukan untuk menghitung jumlah eritrosit adalah dengan menggunakan Bilik Hitung *Improved Neubaur*. Darah diencerkan dalam larutan pengencer isotonis Hayem dengan menggunakan pipet eritrosit lalu teteskan hingga bilik hitung terisi. Lalu dengan mikroskop, eritrosit dihitung pada 5 kotak sedang di dalam bilik hitung.

2. Hemoglobin

Hemoglobin adalah metaloprotein pengangkut yang mengandung besi dalam sel merah dalam darah mamalia dan hewan lainnya. Molekul hemoglobin terdiri dari globin, apoprotein, dan empat gugus heme, suatu molekul organik dengan satu atom besi (Wikipedia, 2008).

Sintesis hemoglobin dimulai dalam proeritroblas kemudian dilanjutkan dalam stadium retikulosit. Sintesis heme terjadi di mitokondria melalui suatu rangkaian reaksi biokimia yang bermula dengan kondensasi glisin dan suksinil koenzim A oleh kerja enzim kunci yang bersifat membatasi kecepatan reaksi yaitu asam δ aminolevulinat (ALA) sintase. Piridoksal fosfat (vitamin B6) adalah suatu koenzim untuk reaksi ini, yang dirangsang oleh eritropoietin. Akhirnya protopofirin bergabung dengan besi dalam bentuk fero (Fe^{+2}) untuk membentuk heme. Masing-masing molekul heme bergabung dengan

satu rantai globin yang dibuat pada poliribosom. Suatu tetramer yang terdiri dari 4 rantai globin masing-masing dengan gugus hemyanya sendiri dalam suatu "kantong" kemudian dibentuk untuk menyusun satu molekul hemoglobin (Hoffbrand dkk, 2005).

Pemeriksaan yang dilakukan hemoglobin bisa dilakukan dengan 2 cara yaitu dengan metode Sahli dan Sianmethemoglobin. Mengukur Hb dengan metode Sahli berdasarkan warna yang terjadi akibat perubahan Hb menjadi hematin asam setelah penambahan HCl 0,1 N. Dengan mengencerkan larutan campuran tersebut dengan akuades sampai warnanya sama dengan warna batang gelas standard, kadar hemoglobin dapat ditentukan. Sedangkan pengukuran dengan menggunakan Sianmethemoglobin, hemoglobin oleh $\text{Fe}(\text{CN})_6$ akan diubah menjadi methemoglobin yang kemudian akan menjadi hemoglobin sianida (HiCN) oleh KCN. Penambahan KH_2PO_4 untuk mengatur pH larutan. Penambahan non ionic detergent bertujuan mempercepat lisis eritrosit dan mengurangi kekeruhan HiCN yang terjadi. Waktu perubahan hemoglobin menjadi HiCN dengan cara ini sangat cepat sekali 3 menit. Intensitas warna yang terbentuk diukur pada masing-masing pada panjang gelombang 540 nm (Suryanto, 2007).

3. 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 yang tiba-tiba, seperti yang terjadi pada kecelakaan, pembedahan, pecahnya pembuluh darah (Nurchayo, 2007).

Perdarahan yang terjadi secara tepat akan direspon oleh tubuh dengan mengganti cairan dalam waktu 1-3 hari sehingga terbentuk konsentrasi sel-sel darah yang rendah. Jika perdarahan sekunder tidak terjadi, konsentrasi sel-sel darah akan kembali normal selama 3-6 minggu (Guyton, 2001). Sedangkan perdarahan menahun yang terus dan berulang-ulang misalnya terjadi perdarahan hidung dan wasir, perdarahan pada tukak lambung dan usus kecil, perdarahan karena tumor ginjal atau kandung kemih dan perdarahan menstruasi yang banyak (Nurchayo, 2007).

Kehilangan darah secara kronis, tubuh akan segera mengganti sel-sel darah. Akan tetapi absorpsi zat besi dari usus 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 dan jaringan di luar pembuluh darah sebagai usaha untuk menjaga agar pembuluh darah tetap terisi. Akibatnya darah menjadi lebih encer dan persentase sel darah merah berkurang (Nurchayo, 2007).

Perdarahan akan menyebabkan anemia dan kehilangan zat besi (Fe) dan komponen plasma. Penanganan anemia perdarahan tidak cukup hanya

diselesaikan dengan minum pil penambah darah saja. Selain dengan menambah ekstra pil zat besi, menu harian perlu diperkaya oleh sumber makanan berzat besi tinggi, seperti daging , hati, ginjal, kuning telur, kedelai dan sayuran berwarna hijau, khususnya bayam. Perlu diingat, penyerapan zat besi oleh usus amatlah kecil. Sekitar 10 persen saja konsumsi zat besi yang diserap oleh usus memasuki darah. Diperlukan menu besi tinggi untuk menutupi kekurangan dari ekstra zat besinya.

Tubuh mempunyai simpanan zat besi 4 gram. Tiga perempatnya terkandung dalam sel darah merah (hemoglobin). Sisanya dalam zat pengangkut zat besi (transport iron) dan dipakai pula untuk membentuk sejumlah enzim. Cadangan zat besi yang berada di hati, limpa, dan sumsum tulang, sewaktu-waktu bisa diambil bila tubuh memerlukan. Normalnya tubuh kehilangan zat besi sekitar satu miligram dalam sehari. Kendati demikian, tubuh tidak sampai kekurangan zat besi karena selalu akan tergantikan oleh zat besi berasal dari menu harian. Penyerapan zat besi dalam makanan dipengaruhi oleh adanya vitamin C yang membantu penyerapan zat besi oleh usus menjadi lebih baik. Termasuk mengonsumsi jenis buah yang bersifat masam seperti jeruk, apel, selain cuka.

Jenis zat besi hewani dalam daging ternak lebih mudah diserap dibandingkan dengan zat besi dari sayur mayur. Selain itu, tingkat laju penyerapan zat besi oleh tubuh juga dipengaruhi oleh tingkat kesehatan

seseorang, berapa besar cadangan zat besi dalam tubuh, dan seberapa besar produksi sel darah dalam sumsum tulang. Selain oleh besarnya cadangan zat besi tubuh, laju penyerapan zat besi oleh tubuh dipengaruhi pula oleh komposisi menu harian. Penyerapan zat besi meningkat bila terjadi kehilangan zat besi yang berlebihan, seperti sehabis melahirkan, perdarahan mendadak oleh suatu penyakit, atau cedera kecelakaan. Setiap negara punya kecukupan asupan zat besinya masing-masing. Rata-rata orang dewasa butuh sekitar 10 mg zat besi sehari. Dan wanita membutuhkan lebih banyak. Hampir 90 persen zat besi dalam makanan hilang menjadi tinja.

4. Anemia

Anemia adalah kekurangan sel darah merah, yang dapat disebabkan oleh hilangnya darah yang terlalu cepat atau karena terlalu lambatnya produksi sel darah merah (Guyton, 1997).

Etiologi dari anemia adalah:

- a. Karena cacat sel darah merah
- b. Meningkatnya penghancuran sel darah merah yaitu pada pembesaran limpa, kerusakan mekanik pada sel darah merah, reaksi autoimun terhadap sel darah merah.
- c. Kekurangan zat gizi sehingga pembentukan sel darah merah berkurang, perdarahan akut (mendadak) pada kecelakaan, pembedahan, persalinan,

pembuluh darah pecah dan kronik (menahun) pada wasir, perdarahan hidung, ulkus peptikum, perdarahan menstruasi yang banyak.

Gejala-gejala yang disebabkan oleh pasokan oksigen yang tidak mencukupi ini bervariasi yang paling sering dikaitkan dengan anemia adalah kelelahan, lemah, pucat dan kurang bergairah, sakit kepala, dan mudah marah, tidak mampu berkonsentrasi, dan rentan terhadap infeksi pada anemia yang kronis menunjukkan bentuk kuku seperti sendok dan rapuh, pecah-pecah pada sudut mulut, lidah lunak dan sulit menelan (Nurchahyo, 2007).

Hematologi secara umum dibagi atas 3 bagian kecil menurut jenis dan grup sel darah yang dipelajari. Sel darah merah terdiri dari anemia, hemoglobinopathies, blood banking (sel darah merah dan plasma)

- a. Sel darah putih yaitu leukemia, netropenia, kelainan myeloproliferatif, sindrom myelodysplastic, lymfoma dan penyakit lymphoproliferatif, multipe myeloma.
- b. Plasma darah dan pembekuan darah terdiri dari faktor perdarahan dan kelainan pembekuan darah, trombosis, thrombositopenia dan thrombositosis.

Pengujian yang umum dilakukan untuk menyelidiki masalah hematologi terdiri dari hitung darah lengkap, film darah, biopsi jaringan tulang (Wikipedia, 2008).

Hematologi dalam hasil laboratorium menunjukkan hasil uji terhadap sampel darah. Jenis pemeriksaan hematologi ditunjukkan pada tabel 2.1. yang diperoleh dari <http://id.wikipedia.org/wiki/hematologi>.

Tabel 2.1. Jenis Pemeriksaan Hematologi

| Jenis Pemeriksaan | Satuan | Nilai Rujukan |
|------------------------|--|---------------|
| Hematologi rutin | (Hemoglobin, Lk, Hitung Jenis, Trb, Led) | |
| Leukosit (WBC) | Ribu/ μ L | 5-10 |
| Hemoglobin | g/dL | P 12-15 |
| Trombosit (PLT) | Ribu/ μ L | 150-400 |
| LED (ESR) (Westergren) | Mm/l jam | P < 20 |
| Hitung jenis leukosit | | |
| • Basofil | • % | • 0-1 |
| • Eusinofil | • % | • 1-3 |
| • Batang | • % | • 2-6 |
| • Segmen | • % | • 50-70 |
| • Limfosit | • % | • 20-40 |
| • Monosit | • % | • 2-8 |
| • Hematokrit | • % | • P 37-43 |
| Masa pendarahan | Menit | 1-6 |
| Masa pembekuan | Menit | 10-15 |
| Masa tromboplastin | | |
| • P | • Detik | • 30,3-41,1 |
| • K | • Detik | • 30,3-41,1 |
| Fibrinogen | | |
| • P | • mg/dL | • 200-400 |
| • K | • mg/dL | • 200-400 |
| D-dimer | mg/mL | < 300 |

(Sumber : Wikipedia, 2008)

5. Angkak

Angkak atau beras merah adalah produksi fermentasi menggunakan kapang *Monascus sp.* berasal dari negara China. Dalam teks tradisional *The Ancient Chinese Pharmacoeia* disebutkan bahwa angkak digunakan sebagai

obat untuk melancarkan pencernaan dan sirkulasi darah *Chinese Pharmacopoeia* disebutkan bahwa angkak digunakan sebagai obat untuk melancarkan pencernaan dan sirkulasi darah.

Mevinolin dan lovastatin adalah dua komponen bioaktif yang diketahui terdapat 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 methylglutary 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 (Ardyansah, 2007).

Penggunaan angkak sebagai obat di Cina dimulai sejak Dinasti Tang. Deskripsi lebih rinci tentang angkak dapat dibaca pada buku *Pharmacopoeia Cina kuno*, yaitu *Ben Cao Gang Mu Dan Shi Bu Yi*, yang dipublikasikan pada masa dinasti Ming (1368-1644). Pada buku tersebut, angkak telah dinyatakan sebagai obat sakit perut (gangguan pencernaan dan diare), sirkulasi darah, serta untuk kesehatan limpa dan lambung. Dalam seni pengobatan Cina

tradisional, angkak digunakan untuk pengobatan terhadap penyakit salah cerna, luka otot, disentri, dan antraks. Angkak juga sering digunakan untuk meringankan kerja lambung serta memperkuat fungsi limpa, yaitu suatu organ tubuh yang menguraikan sel darah merah yang telah usang dan menyaring senyawa-senyawa asing.

Mekanisme peningkatan sel-sel darah oleh angkak diduga melalui zat Lovastatin dalam penurunan kolesterol. Lovastatin menurunkan “kolesterol jahat” LDL (Low Density Lipoprotein) dengan mengoksidasikannya. LDL yang teroksidasi inilah, bersama dengan protein perangsang kinetika monosit dan megakaryosit (monocyte and megakaryocyte chemotactic protein-I) merangsang regenerasi dan pengumpulan monosit dan megakaryosit untuk bermigrasi ke ruang endothelium dan berubah, masing-masing menjadi makrofaga dan trombosit aktif. Makrofaga dan trombosit inilah yang berperan dengan virus DBD untuk mengelinasinya.

Statin merupakan golongan obat yang menghambat secara kompetitif *hydroxymethyl glutary coenzyme A reductase* (HMG Co-A reductase) suatu *rate limiting step enzyme* dalam sintesis kolesterol endogen. Inhibisi enzim ini akan menurunkan sintesis kolesterol endogen dan pada akhirnya mengurangi kadar kolesterol serum. Penurunan kolesterol endogen bisa memacu peningkatan jumlah reseptor. LDL yang aktif di sel hepar, sehingga

pengikatan LDL-C dan prekursor LDL-C pun meningkat. Akibatnya, kadar LDL-C dan prekusornya dalam darah menjadi turun.

Statin diduga juga bisa menghambat sintesis polipoprotein B-100 dan menurunkan pembentukan serta sekresi lipoprotein pengangkut trigliserida. Meskipun mekanisme kerja utama penurunan LDL adalah peningkatan klirens LDL melalui reseptornya, namun penurunan produksi dan sekresi lipoprotein dipertimbangkan juga terlibat. Ini terlihat pada pasien homozygous familial hypercholesterolaemia yang tidak mempunyai reseptor LDL yang fungsional. Selain menurunkan kolesterol, statin diperkirakan juga memiliki efek anti arteriosclerotic lain. Efek yang dikenal dengan non lipid effect ini diperkirakan muncul karena pengaruh statin pada fungsi endotel, respon inflamasi, stabilitas plak dan pembentuk trombus. Penurunan sintesis isoprenoid diduga sebagai dasar dari non lipid effect tersebut. Isoprenoid merupakan hasil metabolisme mevalonate disamping kolesterol. Isoprenoid berperan penting dalam migrasi dan proliferasi sel.

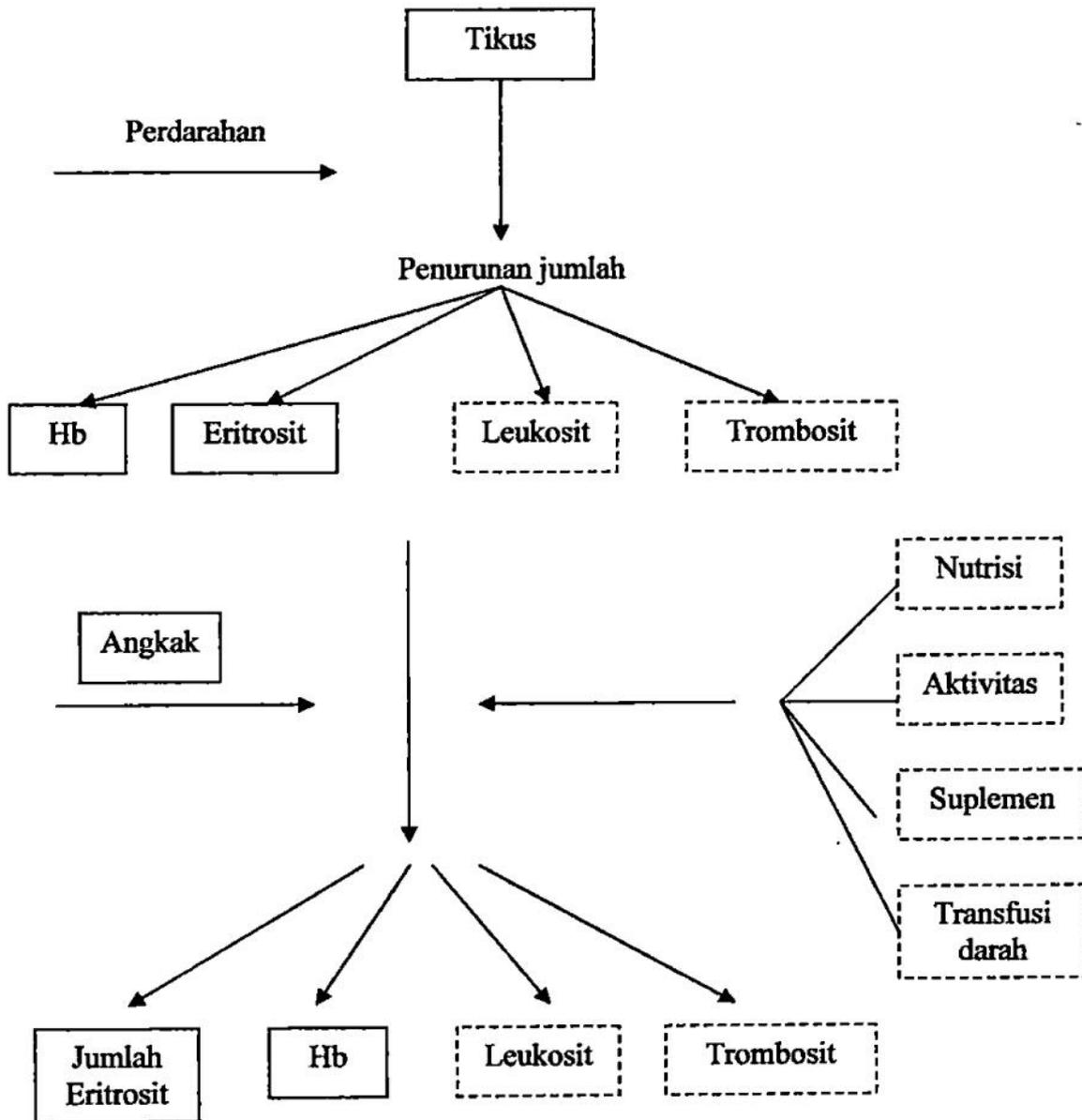
Selain meningkatkan jumlah dan fungsi makrofaga dan trombosit, angkak dengan lovastatinnya juga dapat menyumbangkan ubiquinone dan hemeA yang penting dalam peningkatan energi sel dan perbaikan sel-sel darah merah. Kedua hal ini sangat penting dalam mendukung proses penyembuhan penyakit DBD (Nurhidayat,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

B. Penelitian Yang Berhubungan

Penelitian tentang pengaruh angkak terhadap kadar trombosit pernah dilakukan oleh Hendra Gunawan tahun 2007 dengan menggunakan Hematology Analyzer yang merupakan alat yang digunakan untuk menghitung kadar trombosit mencit jantan Swiss Webster. Dengan 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 ($p < 0,05$) setelah 7 hari pemberian. Masing-masing sebesar 123×10^9 g/L dan 94×10^9 g/L, sementara kelompok kontrol tidak signifikan (31×10^9 g/l). Kenaikan kadar trombosit masing-masing kelompok dibandingkan nilai awal untuk kelompok yang diberi infus beras angkak dan suspensi metabolit kuning *Monascus purpureus* adalah 34,6% dan 23% yang berbeda secara signifikan terhadap kontrol 8,3%.

Sejauh ini, belum ditemukan penelitian tentang pengaruh pemberian angkak pada hemopoiesis. Hal inilah yang menjadikan alasan mengapa peneliti pada eksperimennya menggunakan tikus percobaan, tidak menggunakan manusia. Karena hal tersebut tidak etis dan menghindari hal-hal yang tidak diinginkan. Dan pada penelitian ini peneliti menggunakan tikus Wistar yang mengalami anemia perdarahan untuk mengetahui pengaruh angkak terhadap jumlah sel-sel darah khususnya sel-sel darah merah dan hemoglobin.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Berdasarkan literatur yang ada menyimpulkan hipotesis penelitian bahwa terdapat perbedaan kadar Hb dan eritrosit pada tikus anemia perdarahan yang mendapat angkak dan tidak mendapat angkak.