

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistim sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000-350.000/ $\mu$ l darah) (Guyton dan Hall, 2007). Trombositopenia biasanya dijumpai pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa yang diperantarai oleh sistem imun (*Human Infection Virus*, demam berdarah dan malaria). Trombositopenia juga dapat terjadi selama masa kehamilan, pada saat tubuh mengalami kekurangan vitamin B12 dan asam folat, dan sedang menjalani radioterapi dan kemoterapi (Hoffbrand dkk., 2007).

Trombositopenia disebabkan oleh beberapa hal antara lain adalah kegagalan produksi trombosit, peningkatan konsumsi trombosit, distribusi trombosit abnormal, dan kehilangan akibat dilusi. Penggunaan obat-obat tertentu juga dapat menyebabkan trombositopenia, salah satunya adalah kotrimoksazol. Suatu mekanisme imunologis sebagai penyebab sebagian besar trombositopenia yang diinduksi obat (Hoffbrand, dkk., 2007). Selain dari mekanisme tersebut, pada penelitian sebelumnya kotrimoksazol digunakan sebagai obat untuk membuat trombositopenia pada hewan uji mencit (Astukara, 2008).

Mekanisme sumbat trombosit sangat penting untuk menutup kerusakan kecil pada pembuluh darah yang sangat kecil, trombosit berperan penting dalam proses ini. Pada pasien trombositopenia terdapat perdarahan baik kulit seperti patekia atau perdarahan mukosa mulut. Hal ini mengakibatkan hilangnya kemampuan tubuh untuk melakukan mekanisme homeostatis secara normal (Guyton dan Hall, 2007). Banyak penelitian telah dilakukan dengan memanfaatkan bahan-bahan yang ada di alam untuk mengatasi penyakit dengan defisiensi trombosit. Buah jambu biji merah, buah angkak, daun ubi jalar, air kelapa muda dan kurma secara empirik dapat digunakan pada kasus defisiensi trombosit. Penelitian sebelumnya buah jambu biji merah telah terbukti khasiatnya

dapat menaikkan jumlah trombosit dalam darah pada kelinci (Wahyuningrum, 2007).

Buah kurma (*phoenix dactilifera*) mengandung banyak nutrisi , mineral dan vitamin. Diantaranya adalah gula alami, kalium, vitamin B kompleks, vitamin K, magnesium, selenium yang penting bagi tubuh (Rosita, 2009). Sari kurma dosis 50g/kgBB dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh heparin (Marzuki dkk, 2012). Sari kurma merupakan sediaan buah kurma yang dimasak dengan air selama  $\pm$  13 jam (Harahap, 2010) sedangkan infusa buah kurma merupakan sediaan yang dibuat dari campuran buah kurma dan aquades yang dipanaskan pada suhu 90% selama  $\pm$  15 menit. Asam folat (vitamin B9) merupakan salah satu vitamin yang terkandung dalam buah kurma. Asam folat larut dalam air dan dapat hilang akibat proses pemasakan yang terlalu lama (Amalia, 2012). Diduga jumlah asam folat yang terdapat pada infusa buah kurma lebih tinggi dibanding dengan jumlah asam folat yang terdapat pada sari kurma.

Belum diketahui apakah pemberian infusa buah kurma dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh kotrimoksazol.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu : apakah pemberian infusa buah kurma dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh kotrimoksazol?

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian infusa buah kurma dalam meningkatkan jumlah trombosit pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh kotrimoksazol.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Trombosit

#### a. Definisi trombosit

Kepingan darah (trombosit) adalah sel tak berinti, berbentuk cakram dengan diameter 2-4  $\mu\text{m}$ . Keping darah berasal suatu megakariosit yang terdapat dalam sumsum tulang (Junqueira dan Carneiro, 1995).

Trombosit dibentuk di sumsum tulang dari megakariosit, yaitu sel yang sangat besar dalam susunan hemopoietik dalam sumsum tulang belakang yang memecah menjadi trombosit, baik dalam sumsum tulang atau segera setelah memasuki darah, khususnya ketika mencoba untuk memasuki kapiler paru. Konsentrasi normal trombosit dalam darah adalah antara 150.000-350.000/ $\mu\text{L}$  (Guyton dan Hall, 2007).

Prekursor megakariosit-megakarioblas, timbul dengan proses diferensiasi dari sel asal hemopoietik. Megakariosit matang dengan proses replikasi endomitotik inti secara sinkron, yang memperbesar volume sitoplasma saat jumlah inti bertambah dua kali lipat. Pada tingkat bervariasi pada perkembangan, terbanyak pada stadium 8 inti, replikasi inti lebih lanjut dan pertumbuhan sel berhenti, sitoplasma menjadi granular dan selanjutnya trombosit dibebaskan. Setiap megakariosit menghasilkan sekitar 4000 trombosit. Interval waktu dari diferensiasi sel asal (*stem cell*) sampai dihasilkan trombosit sekitar 10 hari pada manusia (Hoffbrand, dkk., 2007).

#### b. Sirkulasi trombosit

Volume rata-rata trombosit 5,8fl. Volume berkurang saat matang di dalam sirkulasi. Trombosit muda mempunyai waktu 24 sampai 36 jam di dalam limfa setelah dibebaskan dari sumsum tulang. Sepertiga dari pengeluaran trombosit oleh sumsum tulang dapat dijerat dalam satu waktu dalam satu limfa normal (Hoffbrand, dkk., 2007).

Trombosit merupakan struktur yang aktif. Waktu paruh hidupnya di dalam darah 8-12 hari, setelah itu proses fungsionalnya berakhir. Setelah waktu

paruh trombosit berakhir, trombosit kemudian diambil dari dalam sirkulasi (Guyton dan Hall, 2007).

### **c. Struktur trombosit**

Trombosit mempunyai banyak ciri khas yang fungsional sebagai sebuah sel, walaupun tidak mempunyai inti dan tidak dapat berproduksi. Di dalam sitoplasma terdapat factor-faktor aktif seperti (1) molekul aktif dan myosin, sama seperti yang terdapat dalam sel-sel otot, juga protein kontraktil lainnya, yaitu trombostenin yang dapat menyebabkan trombosit berkontraksi; (2) sisa-sisa retikulum endoplasma dan apparatus golgi yang mensintesis berbagai enzim dan menyimpan sejumlah besar ion kalsium; (3) mitokondria dan sistem enzim yang mampu membentuk *adenosine trifosfat* (ATP) dan *adenosine difosfat* (ADP); (4) sistem enzim yang mensintesis prostaglandin, yang merupakan hormon setempat yang menyebabkan berbagai jenis reaksi pembuluh darah dan reaksi jaringan setempat lainnya; (5) suatu protein penting yang disebut faktor stabilisasi fibrin; (6) faktor pertumbuhan yang dapat menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah dan fibroblast, sehingga dapat menimbulkan pertumbuhan seluler yang akhirnya memperbaiki dinding pembuluh yang rusak (Guyton dan Hall, 2007).

Pada permukaan membran sel trombosit terdapat lapisan glikoprotein yang menyebabkan trombosit menghindari perlekatan pada endotel normal dan melekat pada daerah dinding pembuluh darah yang terluka, terutama sel-sel endotel yang rusak, dan bahkan melekat pada jaringan kolagen yang terbuka di bagian pembuluh darah. Selain itu membran mengandung banyak fosfolipid yang berperan dalam mengaktifkan berbagai hal dalam proses pembekuan darah (Guyton dan Hall, 2007).

### **d. Fungsi trombosit**

Trombosit berperan penting dalam usaha tubuh untuk mempertahankan jaringan bila terjadi luka. Trombosit ikut serta dalam menutup luka, sehingga tubuh tidak mengalami kehilangan darah dan terlindungi dari penyusupan benda

dan sel asing (Sadikin, 2001). Pada waktu bersinggungan dengan permukaan pembuluh yang rusak, maka sifat-sifat trombosit segera berubah secara drastis yaitu trombosit mulai membengkak, bentuknya menjadi irregular dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya; protein kontraktilnya berkontraksi dengan kuat dan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai faktor aktif; trombosit menjadi lengket sehingga melekat pada serat kolagen; mensekresi sejumlah besar ADP; dan enzim-enzimnya membentuk tromboksan A<sub>2</sub>, yang juga disekresikan ke dalam darah. ADP dan tromboksan kemudian mengaktifkan trombosit yang berdekatan, dan karena sifat lengket dari trombosit tambahan ini maka akan menyebabkan melekat pada trombosit semula yang sudah aktif sehingga membentuk sumbat trombosit. Sumbat ini mulanya longgar, namun biasanya dapat berhasil menghalangi hilangnya darah bila luka di pembuluh darah yang berukuran kecil. Setelah itu, selama proses pembekuan darah, benang-benang fibrin terbentuk dan melekat pada trombosit, sehingga terbentuklah sumbat yang rapat dan kuat (Guyton dan Hall, 2007).

#### **e. Cara menghitung trombosit**

Trombosit sukar dihitung karena mudah sekali pecah dan sukar dibedakan dari sel-sel darah yang lain. Trombosit cenderung melekat pada permukaan asing (bukan endotel utuh) dan menggumpal-gumpal (Gandasoebrata, 2004). Metode yang lazim digunakan untuk menghitung trombosit adalah metode manual dan metode otomatis. Metode manual menggunakan larutan Rees Ecker. Metode manual dilakukan dengan perhitungan jumlah trombosit melalui pengamatan di bawah mikroskop. *Automated Hematology Analyzer* merupakan alat yang dapat menghitung profil lengkap darah secara otomatis. Keuntungan metode ini adalah dapat menghitung profil darah lengkap dengan cepat dan hasil yang di dapatkan lebih akurat daripada metode manual, sehingga pada penelitian ini menggunakan metode otomatis. Tabung yang berisi EDTA didekatkan dengan jarum penghisap sampel, ditekan tombol penghisap sampel selanjutnya tes akan berjalan secara otomatis. Hasil tes tampak pada kertas print out (Afida, 2005).

## **2. Trombositopenia**

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sirkulasi jumlahnya di bawah normal (150.000-350.000/ $\mu$ L darah). Penderita trombositopenia cenderung mengalami pendarahan yang biasanya berasal dari vena-vena atau kapiler-kapiler kecil. Akibatnya, timbul bintik-bintik perdarahan di jaringan tubuh. Pada kulit penderita menampilkan bercak-bercak kecil berwarna ungu, sehingga disebut dengan trombositopenia purpura (Guyton dan Hall, 2007).

### **a. Purpura trombositopenia autoimun**

Perjalanan klinik purpura yang disertai trombositopenia autoimun (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) dapat bersifat akut atau kronik. Bentuk akut biasanya ditemukan pada anak-anak. Insiden pada pria dan wanita adalah sama. Riwayat infeksi virus 1-3 minggu sebelumnya. Gejala perdarahan bersifat mendadak dan remisi spontan pada 80% kasus. Bentuk yang kronis paling sering terjadi pada orang dewasa, jarang ada riwayat infeksi sebelumnya, wanita lebih sering terkena daripada pria. ITP orang dewasa bermula secara perlahan-lahan dan jarang mereda secara spontan (Handayani dan Sulistyono, 2008). Penyebab tampaknya adalah suatu antibodi yang diarahkan terhadap antigen yang berhubungan dengan trombosit (Woodley dan Whelan, 1995).

### **b. Trombositopenia yang berhubungan dengan heparin**

Kelainan ini terjadi pada 10% pasien penerima heparin. Kelainan ini sering ditemukan pada pasien hitung trombosit rutin dan jarang menyebabkan perdarahan yang bermakna. Trombositopenia yang berkaitan dengan heparin biasanya terjadi dalam minggu pertama terapi, pada pasien yang sebelumnya memakai heparin. Trombositopenia ini dapat terjadi setelah pemberian heparin intravena atau subkutan. Hitung trombosit kembali normal dalam beberapa hari setelah heparin dihentikan (Stein, 1998).

### **c. Purpura trombositopenik trombotik**

Purpura trombositopenik trombotik (TTP) jarang dijumpai dan ditandai dengan trombositopenia, anemia hemolitik mikroangiopati, kelainan neurologi yang berfluktuasi, sering ditandai dengan demam dan gangguan ginjal. Penyebabnya tidak dikenal, tetapi sekitar setengah jumlah pasien mempunyai riwayat penyakit virus yang belum lama terjadi. Kelainan ini menyerang semua kelompok usia, dan insiden antara pria dan wanita adalah sama (Woodley dan Whelan, 1995).

### **d. Trombositopenia akibat pengaruh obat**

Penyakit ini didiagnosis dengan mencatat hubungan waktu antara pemberian obat dan mulai timbulnya trombositopenia. Pengurangan produksi trombosit dikaitkan dengan penggunaan diuretik tiazid, etanol, esterogen, trimetopim-sulfamethoxazol, dan agensia kemoterapi. Peningkatan perusakan trombosit diduga terjadi pada pasien yang diberi obat quinine, quinidine, heparin, garam-garam emas, rifampin dan sulfonamida (William, et al., 1990).

### **e. Kelainan lain yang berhubungan dengan trombositopenia**

Penyebab-penyebab trombositopenia yang lain meliputi DIC (*disseminated intravascular coagulation*), defisiensi asam folat, infiltrasi sumsum tulang akibat penyakit *myelophthisic* (misalnya tuberkulosis, karsinoma metastatik, myelofibrosis), penyakit-penyakit hematopoitik primer misalnya leukemia, anemia aplastika dan berbagai macam infeksi virus dan bakteri (Guyton dan Hall, 2007).

## **3. Kotrimoksazol**

Kotrimoksazol merupakan kemoterapi kombinasi dari trimetoprim dan sulfametoksazol yang saling memberikan efek sinergik dalam menghambat reaksi enzimatis obligat 2 tahap yang berurutan pada mikroba. Sulfonamid menghambat masuknya molekul PABA ke dalam molekul asam folat dan trimetoprim menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat penting untuk reaksi-reaksi pemindahan satu atom C, seperti

pembentukan basa purin (adenine, guanine dan timidin) dan beberapa asam amino (metionin dan glisin). Sel-sel mamalia menggunakan asam folat jadi yang terdapat dalam makanan dan tidak mensintesis sendiri senyawa tersebut. Trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara selektif. Hal ini penting, karena enzim tersebut terdapat pada mamalia (Ganiswara, 1995).

Pada dosis yang dianjurkan tidak terbukti bahwa kotrimoksazol menimbulkan defisiensi asam folat pada orang normal. Namun batas antara toksisitas untuk bakteri dan untuk manusia relatif sempit bila sel tubuh mengalami defisiensi folat. Dalam keadaan demikian obat ini dapat menimbulkan megaloblastis, leukopenia atau trombositopenia (Ganiswara, 1995). Penekanan sumsum tulang diperkirakan mekanisme dari trombositopenia itu sendiri (Hoffbrand, dkk., 2007).

#### **4. Kurma**

Kurma merupakan pohon berbatang tunggal, dengan tinggi 15-25 meter, bahkan bisa mencapai 30 meter. Namun, biasanya dibatasi sampai 15 meter untuk memudahkan panen. Tanaman kurma akan tidak pernah berhenti tumbuh dan akan tumbang sendiri jika sudah terlalu tinggi dan tua. Daunnya berukuran besar, panjangnya 4-5 meter, seperti pada pohon kelapa, daunnya berbentuk seperti sisir, ujung daun runcing dan tajam seperti jarum. Agar dapat berbunga dan berbuah, diperlukan suhu yang tinggi dan kelembaban yang rendah (Arab) (Rosita, 2009).

Dari hasil pengalaman, banyak tanaman yang ada disekitar kita dapat digunakan sebagai tanaman obat, salah satunya adalah kurma (*phoenix dactylifera*). Bagian tanaman yang telah dimanfaatkan untuk pengobatan adalah bagian buahnya. Buah kurma dapat digunakan untuk menaikkan kadar trombosit dalam darah.

Buah kurma dipercaya dapat menghilangkan rasa sakit. Hal ini disebabkan oleh adanya kandungan kalium dan asam salisilat yang berfungsi sebagai anti nyeri. Kurma mengandung banyak nutrisi, mineral dan vitamin. Diantaranya adalah gula alami, vitamin B kompleks, asam folat, vitamin K, karbohidrat, magnesium, kalsium, protein, selenium yang penting bagi tubuh.

Buah kurma merupakan makanan yang sehat yang mampu menurunkan resiko penyakit jantung dan kanker karena kurma tidak mengandung kolesterol serta kadar natrium yang rendah. Selain itu kalori dalam kurma jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan pisang ataupun jeruk (Rosita, 2009). Karena banyaknya kandungan senyawa tersebut maka kurma memiliki banyak manfaat, antara lain kurma dapat meningkatkan kadar hemoglobin darah pada tikus putih jantan (Pravitasari, 2009). Pada penelitian lain dijelaskan bahwa ekstrak etanol dari buah kurma merah dapat meningkatkan jumlah trombosit pada mencit (Anugraha, 2011). Selain itu, penelitian lain juga dijelaskan sari kurma yang dijual bebas dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh heparin (Marzuki dkk, 2012).

#### **E. Landasan Teori**

Salah satu penyebab trombositopenia karena defisiensi asam folat (Guyton dan Hall, 2007). Menurut Astukara (2008) pemberian kotrimoksazol dosis 250 mg/kgBB selama 8 hari dapat menurunkan jumlah trombosit pada mencit. Salah satu efek samping kotrimoksazol adalah menurunnya jumlah trombosit bahkan hingga menyebabkan trombositopenia. Kotrimoksazol diduga menghambat masuknya asam folat ke dalam tubuh (Ganiswara, 1995). Buah kurma mengandung banyak zat yang penting bagi tubuh diantaranya adalah karbohidrat, protein, gula alami, dan asam folat (Fitriyani, 2011). Sari kurma yang dijual bebas dipasaran dapat meningkatkan jumlah trombosit tikus putih jantan akibat diinduksi oleh heparin (Marzuki, 2012).

#### **F. Hipotesis**

Pemberian infusa buah kurma dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus putih jantan yang diinduksi oleh kotrimoksazol.