TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH KURMA (PHOENIX DACTYLIFERA L) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT DARAH TIKUS PUTIH YANG DIJADIKAN TROMBOSITOPENIA DENGAN INDUKSI HEPARIN

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

ROIHATUL ZAHROH
090810140

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2010

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH KURMA (PHOENIX DACTYLIFERA L) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT DARAH TIKUS PUTIH YANG DIJADIKAN TROMBOSITOPENIA DENGAN INDUKSI HEPARIN

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

ROIHATUL ZAHROH
090810140

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2010

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH KURMA (*PHOENIX DACTYLIFERA* L) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT DARAH TIKUS PUTIH YANG DIJADIKAN TROMBOSITOPENIA DENGAN INDUKSI HEPARIN

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga

Oleh :

ROIHATUL ZAHROH
090810140

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2010

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL, 01 JUNI 2010

Oleh:

Pembimbing Ketua

Tjitra Wardani RW, dr, MS
NIP. 19490423 197802 2 001

Pembimbing

Prof. Dr. Harjanto JM,dr, AIFM
NIP. 19441225 197301 1 001

Mengetahui:
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Studi Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Prof. Retno Handajani, dr, MS., PH.D
NIP. 19481012 197603 2 001

Telah diuji pada
Tanggal 14 Juni 2010

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Paulus Liben, dr, MS

Anggota : 1. Dr. Elyana Asnar STP, dr, MS

2. Harlina Soetjipto, dr., MS

3. Muh. Cholil Munif, dr, AIFM

4. Prof. Dr. Harjanto JM,dr, AIFM

5. Tjitra Wardani, dr, MS

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayahNya sehingga penyusunan tesis ini dapat terselesaikan. Atas terselesainya tesis ini, dengan ketulusan hati saya sampaikan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Tjitra Wardani, dr, M.S, selaku pembimbing ketua yang dengan penuh perhatian dan kesabaran selalu memberikan bimbingan, kritik serta dorongan dan motivasi sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya penelitian ini.

Prof. Dr. Harjanto JM, dr, AIFM selaku pembimbing yang telah banyak meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan, saran serta memberikan petunjuk dengan penuh perhatian dan kesabaran dalam proses penulisan tesis ini.

Dalam kesempatan ini pula, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Tim penguji tesis terdiri dari : Prof. Dr. Paulus Liben, dr, M.S, Dr. Elyana Asnar STP, dr, M.S, Harlina Soetjipto, dr, MS, Muh. Cholil Munif, dr, AIFM, yang telah dengan sabar membantu memberikan kritik, saran dan bimbingan dalam sidang proposal hingga ujian tesis sampai selesai.

Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt, selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Muhammad Amin, dr, SpP(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan kesempatan untuk menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Harjanto JM, dr, AIFM, selaku Ketua Tim Koordinasi Program Studi Magister (TKPSM) Fakultas Kedokteran Unair Surabaya.

Prof. Retno Handajani, dr, MS, PhD, selaku Ketua Program Studi Ilmu Keokteran Dasar (IKD) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan ijin untuk mengikuti pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Harlina Soetjipto, dr, MS, selaku Ketua Departemen Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Dr. Elyana Asnar STP, dr, MS, selaku Ketua Minat Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah banyak membantu dalam penyediaan fasilitas perkuliahan dan praktikum.

Prof. Dr. Sukiyat, S.H, M.Si., selaku Rektor Universitas Gresik yang telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk mengikuti pendidikan.

Prof. M. Soebagyo Singgih, Sp.Rad.(K) (Alm), mantan Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Gresik yang semasa hidupnya telah memberikan banyak motivasi untuk mengikuti pendidikan. Gusti Rizaniansyah, dr, Sp.PD, selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Gresik yang telah memberikan dukungan untuk mengikuti pendidikan.

Ramdhani RB, dr, M.Kes, selaku Ketua Departemen Farmakologi Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah bersedia memberikan fasilitas untuk pembuatan ekstrak buah kurma. Dra. Nuraini farida apt, MS, AFK, yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan ekstrak buah kurma, di Laboratorium Farmakologi Universitas Airlangga.

Seluruh dosen pengajar dan karyawan Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar minat Studi Ilmu Faal, yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan.

Bapak Herry Soemantoro yang telah banyak membantu dalam penyediaan dan pemeliharaan hewan coba, di Laboratorium Biokimia Universitas Airlangga.

Teman dan sahabat seangkatan Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Minat Studi Ilmu Faal Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan tahun 2008/2009 atas kerjasamanya selama ini.

Semua dosen pengajar Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Gresik atas bantuan, dorongan dan kerjasamanya selama ini.

Ayahanda H. Abd.Rokhim dan ibunda Hj. Aminah tercinta atas restu dan do,a-nya, sehingga memberikan semangat dan dorongan.

Adik-adikku tercinta (Na`imah, SH.M.HKes, Ita Rahmawati, SSiT.M.Kes, Umma, Ivan), yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan.

Semua pihak yang telah membantu dan bekerjasama selama penelitian berlangsung, sehingga penyusunan laporan tesis ini selesai dengan lancar.

Akhirnya ku persembahkan gelar kesarjanaan ini untuk suamiku Moekhlasin Hutama, ST dan anakku tercinta Arnold Maulana H atas segala motivasi, pengorbanan dan do,anya.

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Kurma (*Phoenix Dactylifera* L) Terhadap Jumlah Trombosit Darah Tikus Putih Yang Dijadikan Trombositopenia Dengan Induksi Heparin

Penelitian Eksperimental Laboratorium

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditandai oleh adanya penurunan jumlah trombosit dalam darah perifer. Trombositopenia terjadi bila jumlah trombosit dalam darah kurang dari 150.000 permikroliter darah, yang disebabkan antara lain, oleh karena penurunan produksi trombosit, destruksi trombosit, distribusi trombosit abnormal, dan kehilangan akibat dilusi. Menurut hasil SKRT tahun 2007 dan Surkesnas tahun 2008, lebih dari 70 % kematian pasien DBD disebabkan adanya trombositopenia sampai perdarahan (Depkes. RI, 2008).

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui kemungkinan hubungan sebab akibat, dengan memberikan perlakuan pada kelompok eksperimental dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Adapun rancangan penelitian yang di gunakan dalam penelitian ini adalah *Pretest and Posttest Control Group Dessign*, rancangan disusun untuk menjawab permasalahan mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah kurma terhadap peningkatan jumlah trombosit darah tikus. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), berusia 3-4 bulan, berat badan 150-200 gram. Kemudian 24 ekor tikus dilakukan randomisasi yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1-3 masing-masing sebanyak 8 ekor tikus.

Semua tikus kelompok 1 – 3 di injeksi dengan heparin 270 u/200g BB tikus/hr secara subcutan. Setelah 24 jam semua kelompok tikus putih dihitung jumlah trombositnya sebelum perlakuan (pretest) dengan pengambilan darah lewat vena lateral ekor tikus. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol negatif hanya diberi air minum 3 ml/sonde, kelompok 2 adalah kelompok yang diberi ekstrak buah kurma (0,4 mg), kelompok 3 adalah kelompok yang diberi ekstrak buah kurma (0,8 mg).

Berdasarkan hasil percobaan yang telah dilakukan tentang efek ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L), pada tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan pemberian heparin, diperoleh rerata jumlah trombosit darah sebelum perlakuan (*pre test*) adalah K1 (1,033±0,062)/μL, K2 (1,037±0,049)/μL, K3 (1,048±0,015)/μL. Rerata jumlah trombosit darah sesudah perlakuan (pos test) adalah K1 (1,029±0,036)/μL, K2 (1,291±0,036)/μL, K3 (1,382±0,036)/μL.

Berdasarkan uji *anova* dan *LSD* pengamatan perubahan jumlah trombosit darah setelah pemberian ekstrak buah kurma (flavonoid glucoside 0,4 mg) didapatkan $p < 0,05$, sedangkan jumlah trombosit darah setelah pemberian ekstrak buah kurma (flavonoid glucoside 0,8 mg) didapatkan $p < 0,05$. Hasil uji LSD didapatkan bahwa ekstrak buah kurma (flavonoid glucoside 0,4 mg) sudah efektif meningkatkan jumlah trombosit darah, ini disebabkan karena 0,4 mg merupakan konsentrasi anti oksidan minimal yang sudah bisa memberikan efek optimal dalam tubuh. Peningkatan jumlah trombosit darah ini terkait dengan aktivitas biologis, bioavailabilitas dan efek fisiologis dari flavonoid glukoside yang

merupakan senyawa aglikon (tidak berkonjugasi dengan glukosa) sehingga *flavonoid glucoside* pada buah kurma mudah diabsorbsi oleh tubuh.

Kesimpulan dari hasil analisis didapatkan, bahwa ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) mampu meningkatan jumlah trombosit darah walaupun uji *LSD* didapatkan, antara dosis ekstrak buah kurma (flavonoid glucoside 0,4 mg) dan dosis ekstrak buah kurma (flavonoid glucoside 0,8 mg) memiliki efek perbedaan peningkatan jumlah trombosit yang tidak signifikan.

SUMMARY

Effect of palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L)
On blood platelet count in heparin-induced thrombocytopenia male rats

Thrombocytopenia is a disorder characterized by the presence hematologis decrease in blood platelet count. Thrombocytopenia occurs when platelet count in blood of less than 150,000 permikroliter blood, which caused, among others, because of decreased production of platelets, destruction of platelets, abnormal distribution of platelets, and loss due to dilution. Based Din.Kes SKRT in year 2007 and Surkesnas 2008, more than 70 precent mortality of DBD becaused hemorrhagik and thrombositopenia.

This was an experimental study aimed to identify the possible causal relationship by providing treatment to experiment group and compared the latter with control group. Design used in this study was pretest and post-test control group design. The design was arranged to address the question on the effect of palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L) on the increase of blood platelet count in rats. Experimental animals used in this study were male white rats (*Rattus norvegicus*), aged 3-4 months, with bodyweight of 150-200 grams. Prior to the treatment, 24 rats were subjected to blood platelet count measurement and injected with 270 u/kg BW heparin subcutanneus. The rats were divided randomly into 3 groups, each comparising 8 rats. Group 1 was positive control group, receiving only 3 ml/oral distilled water. Group 2 comparised those receiving palm fruit extract (0.4 mg). Group 3 received palm fruit extract (0.8 mg).

Based on the result of the experiment, it was found that the mean of fasting blood platelet counts at pre test : K1 (1.033±0.066)/μL, K2 (1.037±0.049) /μL, K3 (1.048±0.051)/μL. The blood platelet counts at post test : K1 (1.029±0.053)/μL, K2 (1.291±0.104)/μL, K3 (1.382±0.106)/μL.

The result of anova and LSD test on the observation of change in blood platelet count after palm fruit extract (0.4 mg of flavonoid glucoside) administration, the p was found to be < 0.05, and palm fruit extract (0.8 mg of flavonoid glucoside) administration had $p < 0.05$. LSD test revealed that palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L) in 0.4 mg of flavonoid glucoside concentration had been effective to increased blood platelet count. This was because 0.4 mg was an optimum concentration. The increase of blood platelet count related with the biologis activity, bioavailability, physiology effect of flavonoid glucoside contained in palm fruit, which is presenting as antioxidant. The flavonoid glucoside is aglicone compound that quick effect of absorbtion by body.

The conclution, it was found that palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L) has effect to increase blood platelet count. Based on LSD test, the increase of palm fruit extract dose has not significant with its effect in increasing platelet count.

ABSTRACT

Effect of palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L)
On blood platelet count in heparin-induced thrombocytopenia male rats

A Laboratory Experimental Study

Palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L) is one of the traditional fruits known to be usable for alternative increase platelet. However, it has not been proven experimentally. This study was aimed to find the effect of boiled *palm fruit* extract (*Phoenix dactylifera* L) on the increase of blood platelet count in rats rendered to be thrombocytopenia by the induction with heparin.

This was an experimental study aimed to identify the possible causal relationship by providing treatment to experiment group and compared the latter with control group. Design used in this study was pretest and posttest control group design.

This study involved 24 randomly-selected male *Rattus norvegicus* rats, aged 2-3 months, with body weight of 150-200 grams. All rats were rendered thrombocytopenia by providing 270 u/kg BW heparin subcutanneus. The experimental animals were divided into 3 groups, each comparising 8 rats. Group 1 was positive control group, receiving only 3 ml/oral distilled water. Group 2 comparised those receiving palm fruit extract (0.4 mg). Group 3 received palm fruit extract (0.8 mg).

Results showed that the change of blood platelet count in 2 x 24 hour after palm fruit extract (0.4 mg) administration had $p < 0.05$, and palm fruit extract (0.8 mg) had $p < 0.05$. The result of anova test revealed that palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L) in concentration of 0.4 mg had been effective to increase blood platelet count significantly. Based on LSD test, the increase of palm fruit extract dose has not significant with its effect in increasing platelet count.

Keywords: palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L), heparin, blood platelet

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL

Halaman

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

DAFTAR SINGKATAN

AB	= Anti Body
ADP	= Adenosine Diphosphate
ATP	= Adenosine Triphosphate
AHF	= Anti Hemophilic Factor
AHG	= Anti Hemoglobulin
Ac-G	= Accelerator Globulin
APTT	= Activated Partial Thromboplastine Time
BM	= Berat Molekul
C	= Carbon
Ca^{2+}	= Calsium
CD4	= Cluster of Differentiation 4
DBD	= Demam Berdarah Dengue
DNA	= Deoxyribonucleic Acid
DIC	= Disseminated Intravascular Disease
FK	= Fakultas Kedokteran
GP	= Glikoprotein
g	= gram
HIT	= Heparin Induced Trombositopenic
HPF 4	= Heparin Platelet Factor-4
H_2O	= Air
HUS	= Hemolytic-Uremic Syndrome
HMW-K	= High Molecular Weight Kininogen
ITP	= Idiophatic Trombositopenic Purpura
IL-6	= Inter Leukin-6
IgG	= Immunoglobulin G
Ka	= Kallikrein
LMW	= Low Molecular Weight
Labkesda	= Laboratorium Kesehatan Daerah
mRNA	= Messenger Ribonucleic Acid
mg	= miligram

ml	= mililiter
Na+	= Sodium (Natrium)
OH	= Hidroksi
PAF	= Platelet-Activating Factor
PF-2	= Platelet Faktor-2
Pre-Ka	= Pre-Kallikrein
PTA	= Plasma Tromboplastin Antecedent
PTC	= Plasma Tromboplastic Component
PT	= Protrombine Time
RAL	= Rancangan Acak Lengkap
RNA	= Ribonucleaic acid
SPSS	= Statistical Product and Service Solutions
TTP	= Trombotik Trombositopenic Purpura
UNAIR	= Universitas Airlangga
vWF	= von Willebrand Factor

BAB 1

PENDAHULUAN

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) masih merupakan salah satu masalah yang serius dan sering sebagai kejadian luar biasa (KLB) dengan angka kesakitan dan kematian yang relatif tinggi (Juliano, 2005). Salah satu gejala yang sangat menonjol pada penderita DBD adalah penurunan jumlah trombosit dalam darah atau trombositopenia. Penurunan jumlah trombosit tersebut menjadi ancaman bagi kehidupan penderita DBD (Ester, 1999; Sutaryo, 2005). Menurut hasil SKRT tahun 2007 dan Surkesnas tahun 2008, lebih dari 70 % kematian pasien DBD disebabkan adanya trombositopenia sampai perdarahan (Depkes. RI, 2008).

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditandai oleh adanya penurunan jumlah trombosit dalam darah. Trombositopenia terjadi bila jumlah trombosit dalam darah kurang dari 150.000 permikroliter darah, yang disebabkan antara lain, oleh karena penurunan produksi trombosit, destruksi trombosit, distribusi trombosit abnormal, dan kehilangan akibat dilusi (Hoffbrand, 2005; Guyton, 2004). Selain DBD, ada beberapa penyakit lain yang juga ditandai oleh penurunan jumlah trombosit, diantaranya Idophatic Trombocytopenia Purpura (ITP), Anemia Aplastik, dan Drug Induced Trombocytopenia (DIT). Pemberian obat anti koagulan seperti heparin, dapat menimbulkan trombositopenia (HIT) karena heparin dapat meningkatkan aktifitas anti thrombin dan mengikat trombosit, yang diikuti oleh pembentukan antibodi terhadap

trombosit (*heparin-platelet faktor 4*) sehingga mengakibatkan trombosit mudah dihancurkan oleh sistem makrofag di hati dan limpa, lebih dari 50% (Bakta, 2006; Rahajuningsih, 2007). Berdasarkan studi pendahuluan yang dilakukan pada bulan Maret 2010, tikus putih yang diinduksi heparin secara subcutan 270 u/200g BB tikus/hr mengalami penurunan jumlah trombosit dari 1.512 (µl) menjadi 1.156 (µl) (Lampiran 8).

Sampai saat ini obat kimia yang efektif mengatasi trombositopenia masih banyak dipertanyakan, terutama trombositopenia yang disebabkan oleh kegagalan produksi trombosit (Rahajuningsih, 2007). Oleh karena itu dilakukan berbagai penelitian untuk mengatasi trombositopenia dengan memanfaatkan bahan-bahan yang ada di alam (Back to Nature). Beberapa penelitian menemukan banyak manfaat yang diperoleh setelah mengkonsumsi tanaman herbal, yaitu dapat menurunkan berkembangnya risiko penyakit-penyakit hematologi dan bahkan menurunkan prevalensi penyakit tersebut (Bazzano *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2000; Panagiotakos, 2003).

Menurut Dinas Kesehatan (2004), semua tanaman herbal dan buah-buahan mengandung anti oksidan atau *flavonoid. Flavonoid* yang dinyatakan sebagai *Quersetin* dapat menghambat aktivitas dan pertumbuhan virus dengue. *Flavonoid* juga diduga mampu meningkatkan jumlah trombosit (Sampurno, 2007; Winarsi, 2005). Salah satu buah yang mengandung *flavonoid* adalah buah kurma. Hasil penelitian sebelumnya, buah kurma yang dikonsumsi secara langsung 300 g/hari dapat meningkatkan kadar HB, jumlah eritrosit dan jumlah trombosit darah (Amirah, 2002), dan menurut penelitian dalam jurnal *The Date Palm Of Biotech Arabic*, buah kurma mengandung senyawa fenolik (*flavonoid glucoside)* sekitar

7,91 mg/100 gram ekstrak buah kurma (Saker *et al.*, 2002). Dosis anti oksidan (*isoflavon*) pada buah-buahan yang dapat memberikan efek yang baik pada tubuh sekurang-kurangnya adalah 0,4 - 0,5 mg dan sebesar-besarnya adalah 25 – 30 mg (Dayde *et al*; 2000; Sherkit *et al*, 2001). *Flavonoid glucoside* pada buah kurma, selain dilaporkan dapat meningkatkan *agregasi trombosit* juga dapat menghambat aktivitas *enzim hialuronidase* dalam proses penguraian *asam hialuronat*, yang merupakan bahan dasar dari sumsum tulang (Kupussamy *et al*,.1999; Winarsi, 2005). *Asam hialuronat* yang tidak terurai akan berikatan dengan reseptor *CD4* dan menstimulasi pelepasan *IL-6*, selanjutnya akan merangsang proliferasi dan maturasi megakariosit sehingga jumlah trombosit meningkat dalam darah (Oberto, 2002; Syihabi, 2005). Manfaat lain dari *flavonoid* adalah melindungi struktur sel, anti inflamasi, mencegah keropos tulang, dan sebagai antibiotik (Meyer *et al.*, 1999; Lori, 2001).

Di Indonesia, buah kurma merupakan makanan khas di bulan puasa. Menurut Hasil Standar Data Nutrisi (2001), buah kurma juga mengandung zat gizi lengkap, yang meliputi Glukosa, Calsium, Fosfor, Fe, Potasium, dan berbagai macam vitamin (DepKes.RI, 2004; Rostita, 2009). Disamping itu, buah kurma bila dikeringkan dapat disimpan dalam waktu lama tanpa mengalami kerusakan, oleh karenanya buah kurma sangat baik dikonsumsi (Syahreer, 2002; Najma, 2002). Akhir-akhir ini diberitakan bahwa buah kurma dapat meningkatkan jumlah trombosit darah dan berguna bagi penderita demam berdarah. Namun belum pernah diteliti tentang efek peningkatan jumlah trombosit darah pada pemberian ekstrak buah kurma (http://ikobana.blogspot.com/2009/10/kurma_21.html). Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh

pemberian buah kurma dalam bentuk ekstrak terhadap jumlah trombosit darah tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan induksi heparin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) meningkatkan jumlah trombosit darah tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan induksi heparin ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) terhadap peningkatan jumlah trombosit darah tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan induksi heparin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Dari segi pengembangan ilmu:

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan pengobatan trombositopenia khususnya terkait dengan metode peningkatan jumlah trombosit darah.

1.4.2 Dari segi penerapan ilmu:

1. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang pengaruh buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) dalam bentuk ekstrak terhadap peningkatan jumlah trombosit darah.
2. Dapat meningkatkan motivasi masyarakat khususnya yang mengalami trombositopenia untuk mengkonsumsi ekstrak daging buah kurma.

3. Memberi informasi kepada peneliti selanjutnya tentang efek ekstrak daging buah kurma, serta diharapkan peneliti selanjutnya dapat menentukan dosis ekstrak daging buah kurma yang tepat pada manusia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang buah Kurma

2.1.1 Klasifikasi tanaman

Divisi	: *Magnoliophyta*
Kelas	: *Liliopsida*
Ordo	: *Arecales*
Keluarga	: *Arecaceae*
Genus	: *Phoenix*
Spesies	: *P. dactylifera* L

Huruf `L` pada *Phoenix dactylifera* L merupakan singkatan dari Linnaeus, seorang pakar botani Swedia yang menciptakan nama latin pada buah kurma (Badwilan, 2008; Rostita, 2009).

Gambar 2.1 Tanaman *Phoenix dactylifera* L (The Date Palm, 2002)

2.1.2 Deskripsi tanaman dan buah kurma

Kurma adalah jenis tanaman palma dengan nama latinnya *Phoenix dactylifera* L. Tanaman palma tumbuh di negara-negara Arab/Timur Tengah. Tanaman kurma merupakan pohon berbatang tunggal, dengan tinggi 15-25 meter. Tanaman kurma tidak pernah berhenti tumbuh dan akan tumbang dengan sendiri, jika sudah terlalu tinggi dan tua (setelah berusia 100 tahun). Tanaman kurma merupakan tanaman berbuah tertua, yang dikenal oleh manusia. Daun tanaman kurma berukuran besar, berbentuk sisir seperti pada pohon kelapa (Mohd, 2003; Badwilan, 2008). Iklim Tropis dan kelembapan yang sesuai memungkinkan kurma dapat tumbuh di Indonesia. Saat ini sekitar 75 pohon kurma di tanam di perkebunan gunung kidul Jatim dan perkebunan di kabupaten kutorejo, kupang NTT. Budidayanya tidak sulit, penanaman dilakukan dengan biji kurma basah dengan pemupukan NPK cukup 3 bulan sekali (Hardiansyah, 2004; Rostita 2009). Buah kurma adalah buah berbiji, dengan 1 biji di dalamnya. Bentuk, ukuran, warna dan kualitas daging buah kurma bervariasi. Buah kurma yang belum matang berwarna hijau dan yang sudah matang berwarna merah kecoklatan. Sekali berbunga, satu pohon kurma bisa menghasilkan ratusan sampai ribuan buah kurma dengan berat mulai 8 sampai 52 kilogram. Oleh karenanya, buah kurma banyak dijumpai dan mudah didapatkan (Saker et al., 2002).

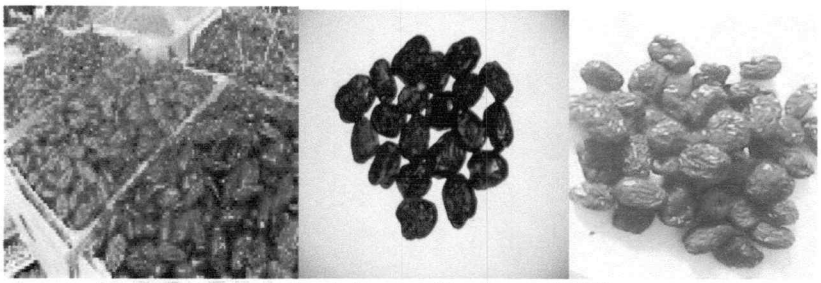
2.1.3 Jenis buah kurma

Secara umum buah kurma dikelompokkan menjadi tiga kategori (Hardiansyah; 2004) :

1). Buah kurma basah : Daging buahnya sangat lembut dan lembab. Warna agak merah hingga kecoklatan dengan rasa manis (mengandung gula yang tinggi), paling banyak tersedia di indonesia dan harganya terjangkau.

2). Buah kurma agak kering : Daging buahnya kenyal, tidak banyak mengandung air, mengandung gula yang cukup dan mempunyai aroma yang lebih kuat.

3). Buah kurma kering: Daging buahnya keras, kering dan mempunyai kelembapan yang rendah. Buah kurma kering sangat disukai tetapi harganya lebih mahal dari jenis lainnya. Buah kurma kering sering dikemas masih dengan tangkainya. Salah satu contoh buah kurma kering; kurma Ajwah (Madinah) dan kurma Angcoo(Cina).



Gambar 2.2 Jenis buah kurma (Syahreer, 2002)

2.1.4 Kandungan nutrisi buah kurma

Buah kurma mengandung karbohidrat sekitar 60% pada buah kurma basah dan 70% pada buah kurma kering, 20% protein, 3% lemak dan sisanya zat garam mineral dan besi (Syahreer, 2002). Hasil Standar Data Nutrisi (2001), buah Kurma mengandung gula alami paling banyak (70 %) diantara semua jenis buah-buahan. (Dep.Kes.RI, 2004; Rostita, 2009). Dalam Studi penelitian Mesir (2001), sebutir buah kurma mengandung sekitar 23 kalori dan sebanyak 5-6 butir kurma sama

dengan nutrisi dalam 1 porsi buah lainnya (Mohd, 2003). Berdasarkan Data Primer Penelitian Puasa dan kesehatan (1994), satu butir kurma kaya akan energi dalam bentuk karbohidrat (6,1 g), serat, potasium (54,3 mg), dan cukup zat besi. Satu atau dua butir kurma sudah cukup mengganti energi yang berkurang saat berpuasa (Wahjoetomo, 1994). Kandungan nutrisi dalam 100 gram buah kurma (Standar Data Nutrisi, 2001):

Energi 290 kCal, Karbohidrat 75 gr, Protein 3.3 gr, Lemak 0.45 gr, Serat 8 gr, Glucose 41 gr, Fructose 29 gr, Air 21 gr

Mineral :

Kalsium 32 mg, Zat Besi 2.6 mg, Magnesium 35 mg, Fosfor 40 mg, Potasium 652 mg, Sodium 3 mg, Copper 0.288 mg, Manganese 0.298 mg, Selenium 1.9 mcg

Vitamin :

Vitamin C 3 mg , Vitamin A 50 IU, Vitamin E 0.1 mg, Vitamin B1 0.03 mg, Vitamin B3 0.06 mg, Vitamin B6 0.09 mg, Riboflavin 0.1 mg, Niacin 2.2 mg, Panthothenic 0.78 mg, dan Folate 13 mcg.

2.1.5 Kandungan senyawa dalam buah kurma

Buah kurma merupakan salah satu buah yang mengandung *flavonoid* dan menurut penelitian dalam jurnal *The Date Palm Of Biotech Arabic (*2002), Hasil ekstraksi dari buah kurma, senyawa paling banyak adalah *Glucoside* 7,9 mg/100 gram buah kurma sebagaimana dalam tabel (Saker *et al.*, 2002). Untuk mendapatkan senyawa *flavonoid* yang optimal, buah kurma bisa dijadikan ekstrak kering (Azzikra, 2000). Menurut Amer (1994), pembuatan ekstrak kering dari setiap 100 g bahan (buah) akan menghasilkan ekstrak kering / serbuk sekitar 30 mg. Buah kurma lebih efektif dimanfaatkan dalam bentuk ekstrak untuk

mendapatkan kandungan zat aktifnya. Disamping itu, buah kurma juga memiliki keistimewaan sebagai buah-buahan yang mudah larut dalam air dan mudah diabsorbsi oleh tubuh (http://www.cairo.research.org.2010).

Buah kurma merupakan bahan alami dengan kandungan gula dan *isoflavon* yang tinggi sehingga bila dikonsumsi akan bermanfaat bagi tubuh (Syahreer, 2002). Kandungan senyawa *flavonoid glucoside* pada buah kurma, selain dilaporkan dapat meningkatkan *agregasi trombosit* juga dapat menghambat aktivitas *enzim hialuronidase* dalam proses penguraian *asam hialuronat*, yang merupakan bahan dasar (matriks) dari sumsum tulang (Kupussamy *et al*,.1999; Winarsi, 2005).

Tabel 2.1 Kandungan senyawa *flavonoid* dalam ekstrak *Phoenix dactylifera* L (Saker *et al*., 2002).

Flavonoids	***Tissue cultur***	***Fruit cultur***
Luteolin	6,20	0,31
Apigenin	4,63	0,10
Glucoside	0,61	7,91
Galactoside	0,85	3,45

Keterangan:
Jumlah dan jenis senyawa *flavonoid* yang terdapat dalam ekstraksi buah kurma (mg/100 gr bahan).

2.1.6 Khasiat buah kurma

Buah kurma sebagai obat belum banyak digunakan oleh masyarakat indonesia. Ketersediaan buah kurma yang hanya dijual pada bulan Ramadhan dan harganya yang relatif mahal bisa menjadi alasan pengobatan tradisional indonesia jarang mengikutsertakan buah kurma walaupun banyak penulis yang menerangkan khasiat medis didalam pengobatan tradisional buah kurma, diantaranya; rebusan buah kurma sebagai ekspektoran untuk mengobati penyakit

bronchitis dan batuk (Syahreer, 2002; Najma, 2003). Buah kurma dipercaya untuk menguatkan sel-sel usus, melancarkan laju gerak rahim dan mencegah terjadinya pendarahan pada saat melahirkan (Mohd, 2003). Buah kurma juga sangat baik untuk nutrisi Ibu hamil dan menyusui (Azzikra, 2000). Hasil penelitian sebelumnya, bahwa dengan mengkonsumsi buah kurma 300 g/hr (buah kurma dimakan secara langsung) dapat meningkatkan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah trombosit pasien dalam 3x24 jam (Amirah, 2002). Akhir-akhir ini diberitakan bahwa buah kurma dapat meningkatkan jumlah trombosit darah dan berguna bagi penderita demam berdarah. Namun belum pernah diteliti tentang efek pemberian ekstrak buah kurma pada peningkatan jumlah trombosit darah (http://ikobana.blogspot.com/2009/10/kurma_21.html).

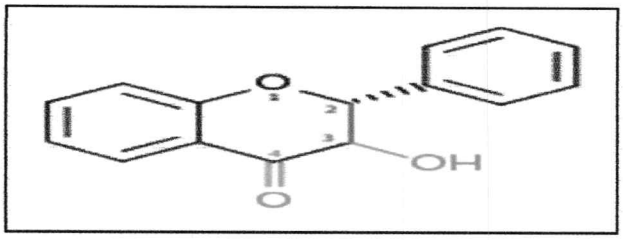
2.2. Tinjauan tentang flavonoid

2.2.1 Definisi flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang terdapat pada hampir semua jenis buah-buahan dan sayuran. *Flavonid glucoside* merupakan bagian dari sekelompok besar senyawa polifenol tanaman (*Flavonoid*), yang tersebar luas dalam berbagai jenis sayuran dan buah-buahan (Kwon, 1997; Winarsih, 2005). *Flavonoid glucoside* memiliki potensi sebagai antioksidatif (Kupussamy *et al.*, 1999). *Flavonoid glucoside* selain terdapat pada kedelai juga banyak terdapat pada buah dengan kadar gula yang tinggi, seperti buah kurma (Labuza, 2000). *Flavonoid glucoside* yang terdapat dalam buah kurma, merupakan jenis senyawa yang tidak berkonjugasi dengan glukosa (Labuza, 2000).

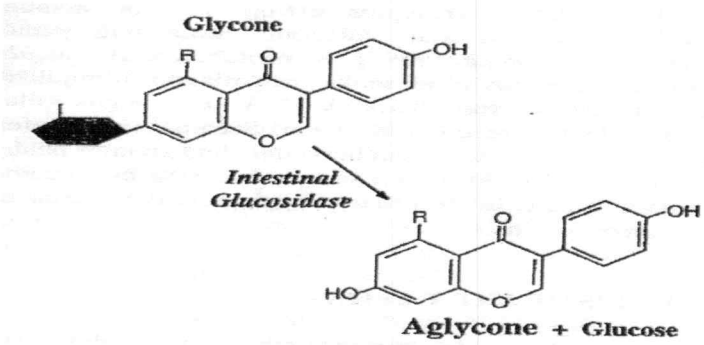
2.2.2 Struktur flavonoid

Flavonoid mempunyai kemiripan struktur kimia dengan estrogen pada mamalia (Setchell & Adlercreutz, 1988). Cincin *fenolat* pada *flavonoid* merupakan struktur penting yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor estrogen (Leclerq & Heuson, 1979). Semua jenis *flavonoid* pada prinsipnya mempunyai kesamaan struktur yaitu mengandung senyawa phenol (plant phenol). Phenol merupakan senyawa yang mengandung gugus hidroksil (-OH) yang terikat pada cincin benzene. Pada tanaman, senyawa phenol ini terdapat dalam jumlah yang besar, termasuk *tocopherol* dan *tocotrienol* (Verma *et al.*,1988; Lee *et al.*,1995).



Gambar 2.3 Struktur kimia flavonoid (Kupussamy *et al.*, 1999).

Struktur kimia *flavonoid* sangat menentukan aktivitas biologis, bioavailabilitas dan efek fisiologisnya. Eldridge (1992) menyatakan bahwa setelah dikonsumsi *flavonoid glucoside* pada buah kurma akan berubah menjadi senyawa aglikon (tidak berkonjugasi dengan glukosa) yang dikatalisis oleh enzim glukosidase sehingga *flavonoid glucoside* mudah diabsorbsi seperti pada gambar berikut.



Gambar 2.4 Perubahan bentuk glukosida menjadi bentuk aglikon secara enzimatis (Schmil & Labuza, 2000).

2.2.3 Metabolisme flavonoid

Semua jenis *flavonoid* di metabolisme dengan cara yang sama, yaitu berubah menjadi senyawa aglikon dan proses hidrolisis, yang terjadi di dalam lambung dan paling utama terjadi di dalam kolon proksimal oleh aktivitas flora-flora normal dan menghasilkan *beta glucosidase* (Broken *et al.*, 1998). Proses selanjutnya adalah demetilisasi, *flavonoid* akan mengalami demetilisasi menjadi deidzein dan biochan menjadi genestein. *Flavonoid* akan mencapai puncak pada plasma darah dalam waktu 5-6 jam setelah pemberian peroral dengan dosis akut, yaitu 30 mg. Ekskresi yang dibutuhkan untuk semua jenis *flavonoid* selama 12-24 jam setelah pemberian peroral (Howes *et al.*, 1998). Dosis anti oksidan (*iosflavon*) pada buah-buahan yang dapat memberikan efek yang baik pada tubuh sekurang-kurangnya adalah 0,4 - 0,5 mg dan sebesar-besarnya adalah 25 – 30 mg (Dayde *et al*; 2000; Sherkit *et al*, 2001). Untuk mencapai sirkulasi plasma, komponen *isoflavon* dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti waktu konsumsi, usia seseorang, dan banyaknya *isoflavon* yang dikonsumsi. Proses pengolahan bahan pangan akan mempengaruhi perubahan kandungan yang terdapat dalam zat aktif karenanya fitoterapi modern / pengobatan dengan menggunakan tumbuh-tumbuhan maupun buah-buahan yang sesuai dengan klinis dan studi epidemologi,

menganjurkan bahan pangan alami dikonsumsi dalam bentuk ekstrak (Sherkit *et al.*, 2001).

2.2.4 Sifat dan manfaat flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang sangat unik. Dari keunikannya tersebut, *flavonoid* memiliki bermacam-macam sifat yang sangat bermanfaat bagi kesehatan. Banyak peneliti yang mengatakan bahwa senyawa tersebut memiliki berbagai potensi seperti antioksidatif (Winarsi, 2005). *Flavonoid* memiliki beberapa efek biologis, meliputi efek antikarsinogenik, tyrosine kynase-inhibiting dan aromatase inhibiting (Wanget *et al.,* 1994). *Flavonoid glucoside* mengadakan aksi inhibisi tyrosin kinase, dengan menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel maupun aktivitas enzim-enzim tertentu sehingga *flavonoid* digunakan sebagai pencegah penyakit kanker dan lainnya (Biben, 2003). Sel yang menjadi target *flavonoid* dalam tubuh, sebagian besar adalah jaringan reproduksi uterus dan payudara, prostat, jaringan kardiovaskuler, pembuluh darah arteri, jaringan skeletal serta sumsum tulang (Hidayat *et al.*, 2002).

Peneliti lain juga meyakini adanya potensi besar *flavonoid glucoside* dalam buah kurma pada kesehatan manusia, karena kemampuannya sebagai scavenger radikal dan pengaruhnya dalam aktivitas enzimatik dalam tubuh (Syihabi, 2005; Wijaya, 1996). *Flavonoid glucoside* pada buah kurma, selain dilaporkan dapat meningkatkan *agregasi trombosit* juga dapat menghambat aktivitas enzimatis *hialuronidase* dalam proses penguraian *asam hialuronat*, yang merupakan bahan dasar dari sumsum tulang (Kupussamy *et al*,.1999; Winarsi, 2005). *Asam hialuron*at yang tidak terurai akan berikatan dengan reseptor *CD4* (cluster of differentiation 4), yaitu suatu glikoprotein yang diekspresikan pada permukaan sel

T helper dan menstimulasi pelepasan *IL-6*. Aktivitas *IL-6* merangsang proliferasi dan pematangan megakariosit sehingga jumlah trombosit meningkat dalam darah (Oberto, 2002; Syihabi, 2005). Kotsyuk *et al*, (2001) berpendapat bahwa terjadinya peningkatan maupun penghambatan aktivitas enzim oleh *flavonoid glucoside*, diduga karena adanya ikatan dan reseptor pada *flavonoid glucoside* sehingga mampu berdifusi ke dalam inti sel dan dapat berikatan dengan DNA. Ikatan kompleks tersebut menginduksi produksi dan ekspresi mRNA untuk mensintesis protein baru, yang bisa berupa enzim atau reseptor untuk melakukan binding dengan substansi yang bersifat hormonal maupun enzimatis (Ruggiero *et al*., 2002).

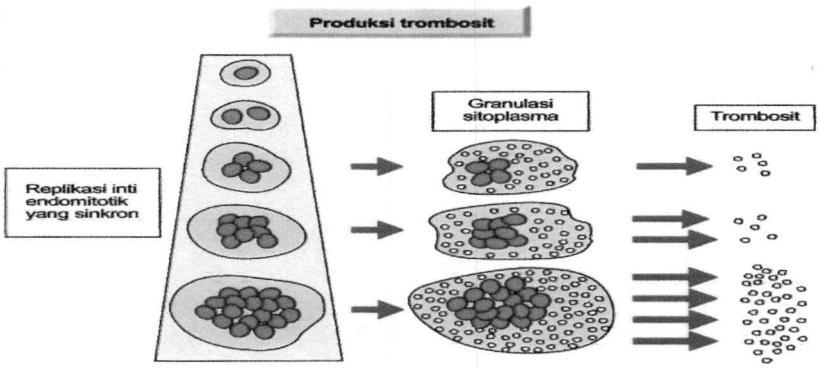
2.3 Tinjauan tentang Trombosit

2.3.1 Definisi trombosit

Trombosit adalah sel kecil yang beredar dalam darah. Setiap trombosit berukuran garis tengah kurang dari 1/10,000 centimeter (Martindale, 2005; Liu et al., 2000). Trombosit disebut juga platelet adalah struktur mirip cakram, dengan diameter 2 sampai 4 μm, yang ditemukan dalam darah semua mamalia dan terutama berperan dalam pembekuan darah (Italiano, 1999; Ganong, 2004). Trombosit terbentuk melalui pelepasan bagian sitoplasma megakariosit, tidak mengandung inti dan DNA tetapi mengandung enzim aktif dan mitokondria. Trombosit memiliki area permukaan besar di mana faktor-faktor koagulasi di absorbsi pada bagian membran plasma dan sistem kanalikular. Trombosit teraktivasi meningkatkan koagulasi, karena memiliki tempat pengikatan fosfolipid yang terlibat dalam aktivasi faktor X dan aktivasi protrombin menjadi thrombin pada kaskade koagulasi (Guyton, 2006; Mehta, 2006).

2.3.2 Produksi trombosit

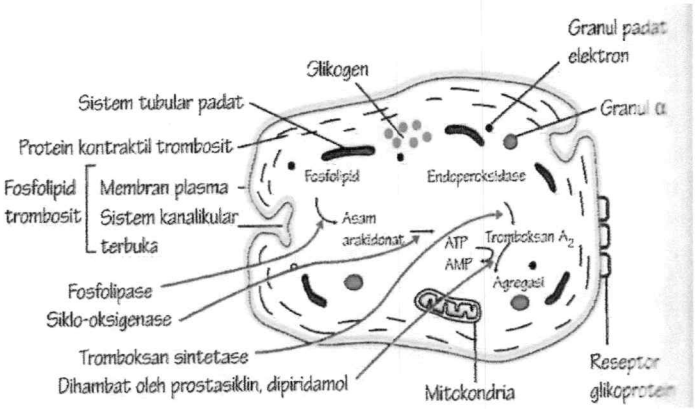
Trombosit dibentuk di sumsum tulang dari megakariosit, yaitu sel besar berinti banyak yang berasal dari sel stem hemopoetik dalam sumsum tulang dan akan memecah menjadi trombosit. Trombosit terpisah dari sitoplasma megakariosit dan memasuki darah perifer. Konsentrasi normal trombosit dalam darah ialah antara 150.000 sampai 350.000 permikroliter (Liu et al., 2000; Guyton, 2006). Prekursor megakariosit-megakarioblas, timbul dengan proses diferensiasi dari sel asal hemopoetik, yaitu sel pada matriks sumsum tulang (*asam hialuronat*). 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. Produksi trombosit dapat ditingkatkan dengan menaikkan volume atau unit dari megakariosit (Hoffbrand, *et al.*, 2005; Ruggiero, *et al*,.2002).



Gambar 2.5 Produksi trombosit dari megakariosit (Hoffbrand, 2005).

Trombopoesis dipengaruhi oleh hormon trombopoetin yang dihasilkan di hati dan ginjal dan sejumlah sitokin seperti: *IL-1, IL-3, dan IL-6*. Trombopoetin meningkatkan kecepatan proliferasi dan maturasi megakariosit. Trombopoesis juga dipengaruhi oleh keberadaan *asam hialuronat* dan *CD4* pada matriks sumsum tulang. *Asam hialuronat* akan mengalami penguraian (polimerisasi) oleh *enzim hialuronat* bila tubuh tidak mengalami penurunan jumlah trombosit darah. *Asam hialuronat* yang terurai akan di fagosit oleh makhrofag sistem retikuloendotelial sampai tercapai hemostatis (Hoffbrand *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2000; Supandiman, 1997). Tidak semua trombosit beredar dalam sirkulasi, sekitar sepertiga berada di tempat lain, khususnya di limpa. Masa hidup trombosit adalah 8-12 hari dengan waktu paruh 4 hari. Setelah waktu paruh trombosit berakhir, trombosit kemudian diambil dari sistem sirkulasi, terutama oleh sistem makrofag jaringan; lebih dari separuh trombosit diambil oleh makrofag dalam limpa, yaitu pada saat darah melewati kisi-kisi trabekula yang rapat (Borne, 1998; Martindale, 2005).

2.3.3 Struktur trombosit



Gambar 2.6 The structur of trombosit (Mehta, 2006)

Trombosit mempunyai banyak ciri khas fungsional sebagai sebuah sel, walaupun tidak mempunyai inti dan tidak dapat bereproduksi. Di dalam sitoplasmanya terdapat faktor-faktor aktif seperti; (1) molekul aktin dan myosin, sama seperti yang terdapat dalam sel-sel otot, juga protein kontraktil lainnya, yaitu tromboplastin yang dapat menyebabkan trombosit berkontraksi, (2) sisa-sisa retikulum endoplasma dan aparatus golgi yang mensintesis berbagai enzim dan menyimpan sejumlah besar ion kalsium, (3) mitokondria dan sistem enzim yang mampu membentuk adenosin trifosfat 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, sel otot polos pembuluh darah, fibroblast, sehingga dapat menimbulkan pertumbuhan sel-sel untuk memperbaiki dinding pembuluh yang rusak (Guyton, 2006; Mehta, 2006).

2.3.4 Fungsi trombosit

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostatis normal terhadap cidera vaskuler (Hoffbrand, 2005; Borne, 1998). Trombosit berfungsi penting dalam usaha tubuh mempertahankan keutuhan 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; Panagiotakos, 2003). Apabila pembuluh darah rusak, struktur subendotelium termasuk basement membrane, kolagen dan mikrofibril akan terbuka dan trombosit akan menempel ke

permukaan yang rusak untuk membentuk sumbat (platelet plug). Dalam mekanisme pembentukan plug tersebut, trombosit bekerja dengan cara:

1). Adhesi trombosit,

Perlekatan trombosit ke permukaan non- trombosit. Proses ini terjadi setelah trauma vaskuler, dimana trombosit menempel (melekat) terutama pada serat kolagen di subendotelium. Adhesi trombosit sangat bergantung pada *vWF* (*von Willebrand factor*), suatu protein plasma yang dihasilkan dan disekresi oleh sel-sel endotel dan terdapat pada matriks subendotelium, dan juga disekresi oleh trombosit yang aktif (Liu *et al.*, 2000). *vWF* dapat berikatan ke membran trombosit dengan pertolongan 3 reseptor yang berbeda yaitu reseptor *GP Ib* dekat *N-terminal*, reseptor *GP IIb-IIIa* pada *C-terminal*, dan binding site *N-terminal* ke tiga.trombosit berikatan ke kolagen melalui *vWF* dan *GP Ib-vWF* mula- mula melekat pada serat kolagen, kemudian dengan ikatan trombosit ke *vWF* melalui *GP Ib-IX* membran trombosit. *vWF* disekresi oleh endotelium pembuluh darah, dan *vWF* plasma dan *vWF* yang ada subendotelium dapat memperantarai adhesi trombosit tetapi pada sirkulasi normal trombosit tidak berinteraksi dengan *vWF* (Supandiman, 1997). Setelah adhesi, trombosit mengala mi perubahan bentuk dari bentuk *disk* menjadi bentuk yang lebih *sferis* dengan membentuk pseudopodia. Pada waktu yang sama terjadi proses sekresi dimana beberapa substansi yang aktif secara biologis yang disimpan dalam granul trombosit secara aktif dikeluarkan dari sel-sel yang melekat (reaksi pelepasan). Zat-zat yang dilepaskan termasuk *ADP, serotonin, 3-TG, PF4, PDGF, TX-A2*, dan *vWF*. Substansi-substansi yang dilepaskan mempercepat pembentukan plug trombosit dan berperan dalam proses perbaikan jaringan (Sadikin, 2001; Ganong, 2004).

2). Agregasi trombosit

Proses yang dimulai dari pelepasan ADP oleh trombosit dan merangsang perlekatan trombosit dengan trombosit lain. Fenomena ini disebut agregasi trombosit, yang akan meningkatkan ukuran plug pada tempat yang luka. Agregasi trombosit diikuti dengan pelepasan isi granul yang merangsang trombosit lain untuk beragregasi. Disamping ADP berbagai agent termasuk epinefrin, kolagen, trombin, kompleks imun dan faktor yang mengaktifasi trombosit (platelet-activating factor) dapat menyebabkan agregasi dan sekresi trombosit. Prostaglandin, berperan penting dalam memperantarai reaksi pelepasan dan agregasi (Hoffbrand *et al.*, 2005). Kolagen dan epinefrin mencetuskan aktifasi dari satu atau lebih fosfolipase yang ada dalam membran trombosit. Fosfolipase ini kemudian menghidrolisa fosfolipid membran, melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat dimetabolisme oleh enzim siklooksigenase untuk membentuk prostaglandin endoperoksida yang tidak stabil, dan ini kemudian dirubah menjadi *tromboksan A2. Tromboksan A2* adalah suatu substansi yang sangat poten yang menginduksi agregasi dan sekresi trombosit. Fibrinogen diperlukan untuk agregasi trombosit. Fibrinogen berikatan dengan reseptor-reseptor spesifik pada permukaan trombosit yaitu glikoprotein *IIb/IIIa (GPIIb/IIIa),* dan menghubungkan trombosit dengan trombosit lainnya. Pasien-pasien dengan kelainan kongenital dimana tidak terdapat fibrinogen (*afibrinogenemia*) atau *GPIIb/IIIa* (*Glanzmann's Thrombasthemia*), masa perdarahannya memanjang oleh karena kegagalan agregasi trombosit. Trombospondin, suatu unsur pokok dari α-granul trombosit juga terlibat dalam agregasi trombosit (Sadikin, 2001; Ganong, 2004).

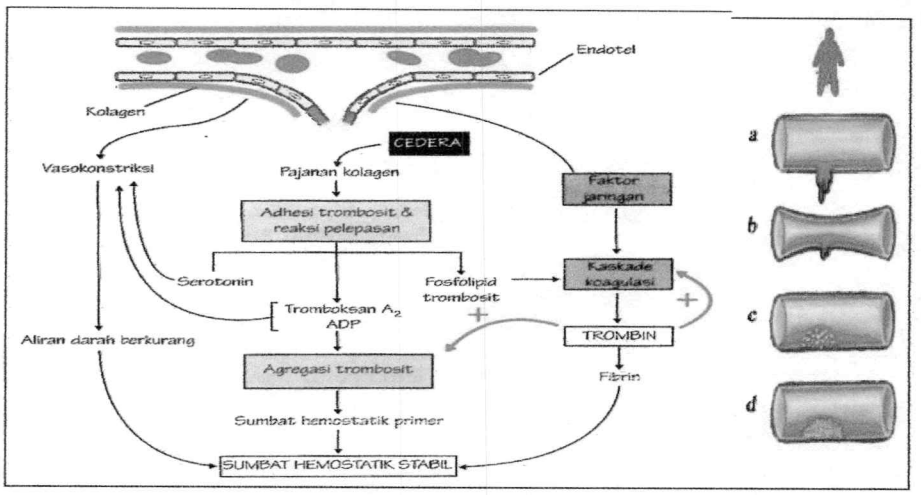
Menurut Mehta (2006), ada empat tahap peran penting trombosit dalam membentuk bekuan / penggumpalan darah yang normal, yaitu :

Tahap 1 : Pembuluh darah terluka dan mengalami perdarahan.

Tahap 2 : Pembuluh darah menyempit untuk memperlambat aliran darah ke daerah yang luka (vasokonstriksi).

Tahap 3 : Trombosit mulai membengkak dan menjadi lengket sehingga melekat pada serat kolagen di subendotelium (Adhesi trombosit). Trombosit bentuknya menjadi ireguler dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya. Protein kontraktil trombosit berkontraksi dengan kuat dan menyebabkan pelepasan granula yang mensekresi sejumlah besar ADP, enzim-enzimnya membentuk *tromboksan A2*, yang juga disekresikan ke dalam darah. ADP dan *tromboksan A2* kemudian mengaktifkan trombosit yang berdekatan, dan menyebabkan perlekatan pada trombosit semula yang sudah aktif sehingga membentuk sumbat trombosit (Agregasi trombosit).

Tahap 4 : Permukaan trombosit yang teraktivasi menjadi permukaan tempat terjadinya bekuan darah. Protein pembekuan darah yang beredar dalam darah diaktifkan pada permukaan trombosit sampai membentuk jaringan bekuan fibrin yang kuat (sumbat hemostatik).



Gambar 2.7 Sumbat hemostatik (Mehta, 2006).

Gumpalan darah mulai terbentuk 15-20 detik bila trauma yang terjadi cukup besar, namun bila kerusakan relatif kecil maka dibutuhkan waktu 1-2 menit. Bahan-bahan aktivator, baik dari dinding pembuluh darah yang trauma, platelet maupun protein darah yang terletak berdekatan dengan pembuluh yang rusak akan menginisiasi proses penjendalan. Setelah 3-6 menit setelah rusak, bila dinding pembuluh darah yang terbuka tidak terlalu lebar, maka seluruh bagian pembuluh akan diisi oleh jendal darah. Setelah 20 menit hingga 1 jam, jendal darah mengalami retraksi untuk menutup daerah yang terbuka (Guyton, 2006; Ganong, 2005). Trombosit mempercepat proses koagulasi dengan menyediakan fosfolipid membran dan mengandung berbagai faktor aktif penggumpalan darah (Sadikin, 2002; Mehta, 2006).

2.3.5 Faktor - faktor koagulasi trombosit

Berbagai substansi yang berasal dari trombosit, terlibat dalam pembekuan darah. Terdapat 16 faktor pembekuan darah yang berperan dalam proses hemostasis, seperti pada tabel berikut ini (Sadikin, 2001; Ganong, 2004). Hanya tiga faktor pembekuan darah yang khusus untuk trombosit (*Platelet faktor-PF*)

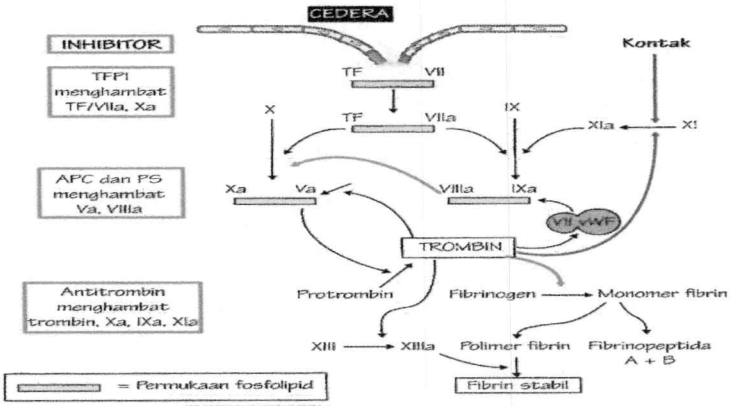
yaitu faktor trombosit 2,3 dan 4. *PF-2*; fibrinogen activating factor yang menghambat antithrombin III, *PF-3* diperlukan dalam proses pembekuan darah, yaitu mengaktivasi faktor X, *PF-4* didalam plasma bergabung dengan heparin dan menginaktivasi antikoagulan dan menghambat agregasi trombosit (Mehta, 2008; Supandiman, 1997).

Tabel 2.2 : Faktor-faktor koagulasi darah (Ganong, 2004).

Faktor	**Sinonim**
I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	tromboplastin, faktor jaringan
IV	Ca^{2+}
V	proaccelerin, *labile factor, accelerator globulin (Ac-G)*
VII	proconvertin, *stable factor, serum protrombin conversion accelerator (SPCA)*
VIII	*antihemophilic factor (AHF), antihemoglobulin (AHG), antihemophilic factor A*
IX	*plasma tromboplastic component (PTC), chritsmas factor, antihemophilic factor B*
X	*Stuart factor, Stuart-Prower factor*
XI	*plasma tromboplastin antecedent (PTA), antihemophilic factor C*
XII	*Hageman factor, glass factor*
XIII	*fibrin stabilizing factor, Laki-Lorand factor*
HMW-K	*High-molecular-weight kininogen, Fitzgerald factor*

Pre-Ka	*Prekallikrein, fletcher factor*
Ka	Kallikrein
PL	Platelet fosfolipid

Faktor – faktor koagulasi darah mempunyai peran penting dalam jalur koagulasi, yang terbagi melalui jalur intrinsik (faktor Xa, IXa), jalur ekstrinsik (faktor XI, IX, IXa) dan jalur yang lazim (Faktor X,V, II, fibrinogen) seperti dalam gambar berikut:



Gambar 2.8 : Jalur koagulasi darah (Mehta, 2008).

2.3.6 Pemeriksaan dan cara penghitungan trombosit

Trombositopenia merupakan penyebab lazim dari perdarahan abnormal, sehingga penderita dengan kecurigaan kelainan darah awalnya harus diperiksa hitung darahnya, termasuk hitung trombosit dan pemeriksaan sediaan apus darah. Berikut pemeriksaan laboratorium yang berhubungan dengan trombosit.

Tabel 2.3 Uji laboratorium untuk koagulasi (Hoffbrand, 2005)

Uji skrining (Normal)	**Indikasi kelainan (Waktu memanjang)**	**Penyebab kelainan**
Waktu Protrombin (PT) (10-14 detik)	Defisiensi/inhibisi faktor pembekuan; VII,X dan	Terapi warfarin, DIC

	fibrinogen	
Waktu Tromboplastin parsian teraktivasi (APTT) (30-40 detik)	Defisiensi/inhibisi faktor pembekuan; VII,X dan fibrinogen	Terapi heparin, hemofilia, DIC
Waktu Trombin (14-16 detik)	Inhibisi trombin oleh heparin	Terapi heparin, DIC
Hitung jumlah trombosit (150.000/µl)	Penurunan jumlah trombosit	Terapi heparin, warfarin
Uji agregasi trombosit	Fungsi trombosit abnormal	Obat-obatan; aspirin, penyakit von Willebrand

Trombosit sukar dihitung karena mudah sekali pecah dan sukar dibedakan dari kotoran kecil. trombosit cenderung melekat pada permukaan asing (bukan endotel utuh) dan menggumpal-gumpal. Cara yang lazim dipakai untuk menghitung trombosit ialah cara langsung dengan metode Rees dan Ecker, dan cara tidak langsung dengan cara fonio (Sadikin, 2001; Gandasoebrata, 2001). Pada penelitian ini, cara yang dipakai adalah langsung (Rees dan Ecker). Caranya adalah dengan mengencerkan darah memakai larutan Rees dan Ecker dan kemudian jumlah trombosit dihitung dalam kamar hitung. Larutan Rees Ecker terdiri dari natrium sitrat 3,8 gram, formaldehida 40% 2 ml, brilianteresylblue 30 mg, aquades 100 ml. Larutan Rees Ecker dihisap kedalam pipet trombosit sampai garis tanda "1" kemudian dibuang. Darah dihisap sampai garis tanda "0,5" dan kemudian diisi dengan larutan Rees Ecker sampai "101", kocok selama 3 menit. Campuran tersebut diteteskan pada kamar hitung Improve Neubauer. Kamar hitung yang telah di isi dibiarkan dengan sikap datar dalam cawan petri yang

tertutup selama 10 menit agar trombosit mengendap. Trombosit dalam seluruh bidang besar di tengah (1 mm^2) dihitung memakai lensa obyektif besar. Jumlah tersebut dikali 2000 untuk menghasilkan jumlah trombosit per mikroliter darah. Trombosit terlihat berbentuk oval atau batang berwarna keunguan (Gandasoebrata, 2001; Rahajuningsih, 2007).

2.4. Tinjauan tentang Trombositopenia

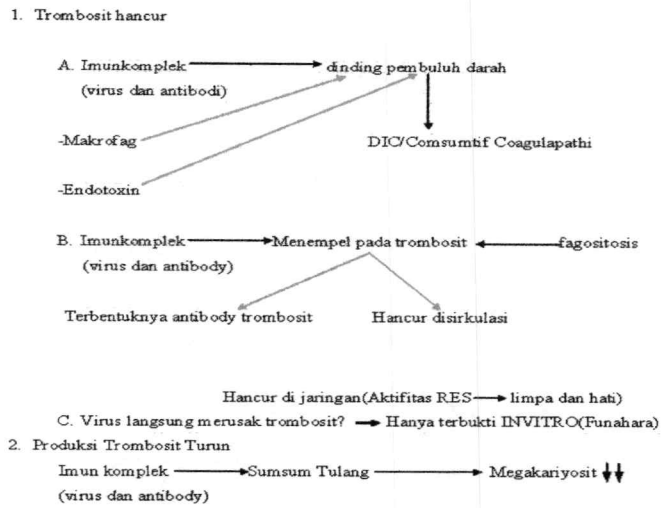
2.4.1 Definisi trombositopenia

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditandai oleh adanya penurunan jumlah trombosit dalam darah perifer (Rahajuningsih, 2007; Mehta, 2008). Trombositopenia terjadi bila jumlah trombosit dalam darah kurang dari 150.000 permikroliter darah, yang disebabkan antara lain, oleh karena penurunan produksi trombosit, destruksi trombosit, distribusi trombosit abnormal, dan kehilangan akibat dilusi (Hoffbrand, 2005; Guyton, 2004). Biasanya perdarahan tidak terjadi sampai jumlah trombosit dalam darah turun di bawah 50.000/mikroliter. Nilai normalnya adalah 150.000 – 350.000/mikroliter. Kadar serendah 10.000/mikroliter seringkali menimbulkan kematian. Penderita trombositopenia cenderung mengalami pendarahan yang biasanya berasal dari venula-venula atau kapiler-kapiler kecil. Akibatnya, timbul bintik - bintik perdarahan Pada kulit tubuh penderita (Guyton, 2004; Sadikin, 2002).

2.4.2 Penyebab Trombositopenia

Trombositopenia bisa terjadi secara kongenital ataupun didapat. Trombositopenia kongenital jarang terjadi, penyebabnya meliputi anemia aplastik, sindrom Wiskot Aldrich, infeksi kongenital (Rubela, sitomegalovirus). Trombositopenia didapat, bisa disebabkan oleh defisiensi produksi trombosit atau

destruksi trombosit yang dipercepat, seperti dalam gambar berikut (Mehta,2006; Wikipedia, 2008).



Gambar 2.9 Patogenesis trombositopenia (Wikipedia, 2008).

Trombositopenia karena defisiensi produksi Trombosit, diantaranya Hipoplasia megakariosit, trombopoesis yang tidak efektif, gangguan kontrol trombopoetik, dan trombositopenia herediter. Trombositopenia yang disebabkan peningkatan destruksi Trombosit mencakup proses imunologis (*Autoimun* dan *Alloimun*) dan proses non imunologis (*DIC, TTP dan Hemolytic-Uremic Syndrome HUS*), abnormalitas permukaan vaskuler: infeksi, tranfusi darah massif, gangguan pada limpa (Bakta, 2006; Puwanto, 2006). Menurut Stein (1998), sejumlah kelainan dapat menyebabkan trombositopenia sampai menimbulkan perdarahan sekitar 20%, diantaranya :

(1). Purpura Trombositopenia Autoimun (ITP), merupakan penyakit autoantibodi (immunoglobulin) sebagai antigen yang berhubungan dengan trombosit sehingga trombosit akan di lisis oleh makrofag sistem retikuloendotelial. Penyakit ini bersifat akut maupun kronik. Bentuk akut biasanya ditemukan pada anak-anak setelah penyakit virus. Bentuk yang kronis paling sering terjadi pada orang

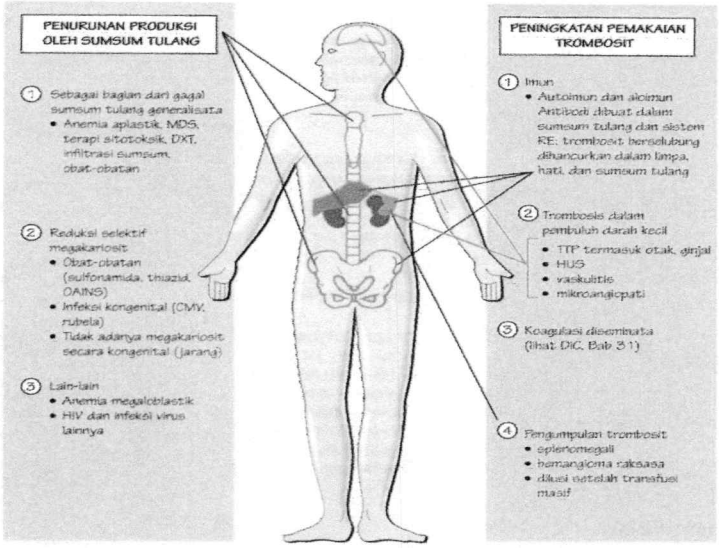
dewasa; wanita lebih sering terkena daripada pria. ITP pada orang dewasa bermula secara perlahan dan jarang mereda secara spontan.

(2). Pembekuan intravaskuler diseminata (DIC), merupakan proses patologik yang melibatkan aktivasi pada jalur pembekuan dengan pembentukan banyak bekuan fibrin dalam pembuluh darah kecil. Penggunaan fibrinogen dan faktor-faktor pembekuan lebih cepat daripada sintesisnya. Hemostatis terganggu bersama-sama dengan trombositopenia yang diakibatkan perdarahan.

(3). Trombositopenia yang disebabkan oleh Obat-obatan, dengan melalui hambatan produksi sumsum tulang atau melalui mekanisme imun. Pada kebanyakan kasus, patogenesis trombositopenia yang disebabkan oleh obat tampaknya berperantara imun (immune mediated). Obat yang dapat menimbulkan trombositopenia antara lain heparin, warfarin, kuinidin, kina, emas, sulfonamida, tiazid, dan digitoksin (Stein, 1998; Sadikin, 2002).

(4). Purpura Trombositopenik Trombotik (TTP) adalah sindrom trombositopenia yang ditandai dengan demam, anemia hemolitik mikroangiopati, trombosis pada pembuluh darah kecil, gangguan fungsi hati.

(5). Kelainan lain yang Berhubungan dengan Trombositopenia aloimun, seperti transfusi darah secara masif, pasase antibodi maternal melalui plasenta, dan sindrom uremik-hemolitik (Martindale, 2005; Liu et al., 2000). Trombositopenia juga merupakan salah satu gejala yang sangat menonjol dan menjadi ancaman bagi penderita DBD, yaitu perdarahan kulit, epistaksis dan muntah darah sehingga menyebabkan turunnya jumlah trombosit dengan cepat (Ester M, 1999; Sutaryo, 2005).



Gambar 2.10 Beberapa penyebab trombositopenia (Mehta, 2006).

2.4.3 Gejala klinis trombositopenia

Trombositopenia mempunyai gejala klinis, diantaranya : (1). Perdarahan kulit bisa merupakan pertanda awal dari jumlah trombosit yang kurang, (2). Bintik-bintik keunguan yang seringkali muncul di tungkai bawah dan memar yang menyebar, (3). Perdarahan sukar berhenti sehingga pembedahan dan kecelakaan bisa berakibat fatal, (4). Jumlah trombosit kurang dari 5.000-10.000/mL bisa menyebabkan perdarahan. Hilangnya sejumlah besar darah melalui saluran pencernaan atau terjadi perdarahan otak (meskipun otaknya sendiri tidak mengalami cedera) yang bisa berakibat fatal (Bakta, 2006; Mehta, 2006).

2.4.4 Trombositopenia yang berhubungan dengan heparin (HIT)

Kelainan ini terjadi pada 20% pasien penerima heparin. Kelainan ini sering ditemukan pada hitung trombosit rutin dan jarang menyebabkan perdarahan yang bermakna. Pemberian obat anti koagulan seperti heparin, dapat menimbulkan trombositopenia (HIT) (Martindale, 2005). Trombositopenia yang berkaitan dengan heparin biasanya terjadi dalam minggu pertama terapi. Trombositopenia

dapat terjadi baik dengan pemberian heparin melalui intravena dan subkutan. Hitung trombosit kembali normal dalam beberapa hari setelah heparin dihentikan (John, 1998; Sadikin, 2002). Berdasarkan studi pendahuluan yang dilakukan pada bulan Maret 2010, tikus putih yang diinduksi heparin (subcutan) dengan dosis 270 u/200 g BB tikus/hr mengalami penurunan jumlah trombosit (Lampiran 8).

2.5 Konsep Heparin sebagai antikoagulan

2.5.1 Definisi heparin

Heparin merupakan mukopolisakarida alami. Terdapat pada sel basofil dan sel mast perivaskuler. Kadar heparin dalam darah normalnya adalah rendah (Martindale, 2005). Heparin merupakan suatu inhibitor pembekuan darah (Mehta, 2006). Heparin sebagai anti koagulan yang bekerja dengan cara mengikat antitrombin sehingga menghasilkan peningkatan yang sangat besar pada aktivitas anti thrombin (Rahajuningsih, 2007; Mehta, 2006). Anti koagulan adalah obat-obatan yang turut serta di dalam proses pembentukan sumbatan fibrin untuk mengurangi atau mencegah koagulasi. Efek ini digunakan untuk mengurangi risiko dari terbentuknya trombus dalam pembuluh darah dan cabang-cabang vaskularisasi. Anti koagulan juga digunakan untuk mencegah koagulasi dalam tempat penyimpanan hasil darah.

2.5.2 Jenis heparin

Terdapat 2 macam anti koagulan.: anti koagulan oral (warfarin) dan anti koagulan injeksi (heparin) (John, 1998; Bazzano, 2002). Heparin terdapat 2 macam, yaitu : Heparin *unfractioned*, yang memiliki berat molekul besar > 15000 dalton dan Heparin *LMW* (*low molecular weight*) yang memiliki berat molekul rendah < 15000 Dalton. Heparin tidak diabsorbsi secara oral karena tidak diserap

di saluran cerna sehingga diberikan secara intravena dan subkutan (Bakta, 1998; Mehta, 2006). Heparin yang tidak mengalami fraksionasi (Unfractioned) akan mengikat Xa maupun thrombin sebagaimana dalam gambar (Hoffbrand, 2005; Weitz, 1997). Heparin dengan berat molekul yang rendah (*LMW*), memungkinkan pengikatan hanya dengan Xa. Heparin dengan berat molekul rendah lebih kecil kemungkinannya untuk menyebabkan HIT dibandingkan dengan heparin tak terfraksionasi (Mehta, 2006).

Tabel 2.4 Jenis heparin (Hoffbrand, 2005)

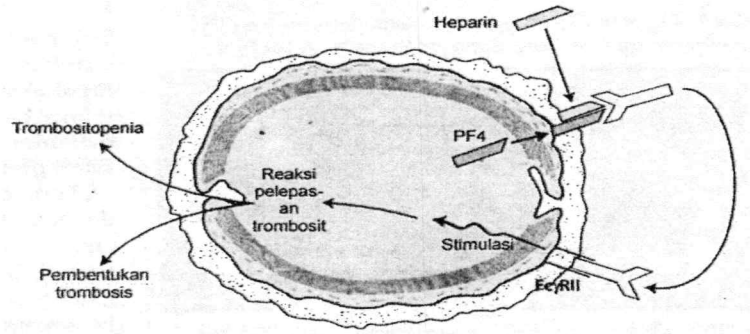
	Heparin tidak terfraksionasi	Heparin berat molekul rendah
Berat molekul rata-rata dalam kilodalton (kisaran)	15 (4-30)	4,5 (2-10)
Anti Xa: anti IIa	1:1	2:1 sampai 4:1
Menghambat fungsi trombosit	Ya	Tidak
Bioavailabilitas	50%	100%
Waktu paruh		
intravena	1 jam	2 jam
subkutan	2 jam	4 jam
Eliminasi	Ginjal dan hati	Ginjal
Pemantauan	APTT	Pemeriksaan Xa (biasanya tidak diperlukan)
Frekuensi trombositopenia yang diinduksi heparin	Tinggi	Rendah
Osteoporosis	Ya	Lebih jarang

2.5.3 Efek heparin

Pada beberapa keadaan tromboembolik, diperlukan cara untuk memperlambat proses pembekuan. Bermacam-macam antikoagulan telah dikembangkan untuk tujuan ini. Ternyata yang paling berhasil adalah heparin dan kumarin (Stein, 1998; Sadikin, 2002). Heparin yang diperjualbelikan diekstrasi dari beberapa jaringan hewan yang berbeda dan dibuat dalam bentuk hampir murni. Penyuntikan dalam dosis relatif kecil, kira-kira 0,5 sampai 1 mg/kgBB, menyebabkan waktu pembekuan darah meningkat dari nilai normal 6 menit

menjadi 30 menit atau lebih. Selain itu perubahan waktu pembekuan ini terjadi secara seketika, sehingga dengan segera pula dapat mencegah atau memperlambat berlanjutnya tromboemboli (Borne, 1998; Martindale, 2005).

Heparin injeksi mempunyai efek mengganggu fungsi trombosit, dengan cara berikatan dengan *PF4*, yang diikuti oleh pembentukan antibodi atau *immunoglobulin G* (*IgG*) terhadap kompleks *heparin-platelet factor 4* (*PF4*) sehingga mengakibatkan trombosit mudah dihancurkan oleh sistem makrofag di hati dan limpa, lebih dari 50%. Oleh karenanya, heparin dapat menyebabkan trombositopenia sampai perdarahan, terutama heparin *unfractioned*, (Bakta, 2006; Hoffbrand, 2005; Rahajuningsih, 2007).



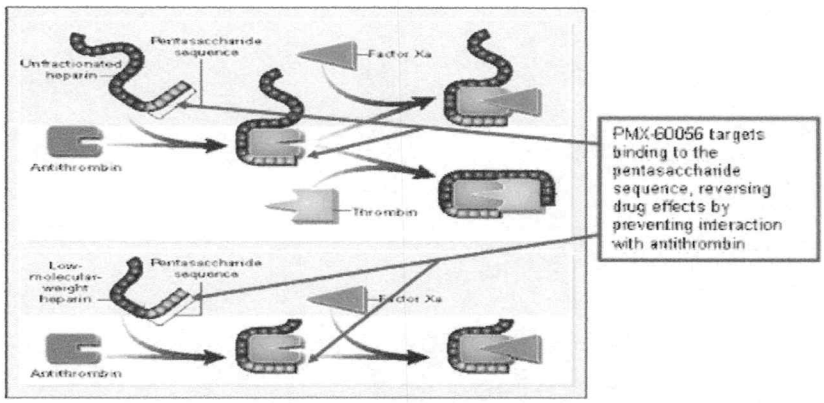
Gambar 2.11 Efek trombositopenia yang diinduksi heparin (Hoffbrand, 2005)

Heparin akan memperpanjang *APTT* (*Activated Partial Thromboplastine Time*) dan *PT* (*Protrombine Time*) (Mehta, 2006). Dosis heparin *unfractioned* bagi orang dewasa untuk mencegah trombosis adalah 30.000 unit secara intravena dan 10.000-15.000 unit secara subkutan diberikan selama 8-12 jam/hari (Weitz, 1997; Supandiman, 1997). Puncak aktivitas antitrombin dicapai dalam waktu 3-4 jam setelah injeksi subkutan. Trombositopenia karena heparin dapat timbul dalam waktu 24 jam sampai 5 hari, setelah itu heparin akan di lisis oleh *enzim heparinase* pada sistem retikuloendotelial (Ganong, 2005; Bazzano, 2002).

Heparin diinaktifkan oleh hati dan diekskresi dalam urine (Hoffbrand, 2005; Mehta, 2006).

2.5.4 Cara kerja heparin

Menurut Weitz dalam New England Journal of Medicine (1997), cara kerja heparin dengan mengikat antitrombin melalui sekuens pentasakarida dan menginduksi perubahan konformasional yang memungkinkan antitrombin berikatan dengan Xa dan thrombin, seperti dalam gambar berikut.



Gambar 2.12 Cara kerja heparin (Weitz, 1997)

Antitrombin adalah protein yang bersirkulasi dalam darah, menginaktifkan fibrin dan membantu mempertahankan darah dalam kondisi cair (Mehta, 2006; Bazzano, 2002). Heparin secara dramatis memperkuat pembentukan kompleks antara antitrombin dengan faktor-faktor pembekuan protease serin aktif, trombin (IIa), dan faktor-faktor IXa, Xa, serta Xia (Hoffbrand, 2005). Karena kerjanya memperkuat aktivitas antitrombin. Heparin harus diberikan melalui injeksi (Martindale, 2005).

2.6 Tinjauan tentang metode ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia

yang direbusan mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak larut, seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Struktur kimi yang berbeda-beda akan mempegaruhi kelarutan serta stabilitas senyawa-senyawa tersebut terhadap pemanasan, udara, cahaya, logam berat dan derajat keasaman. Dengan diketahui senyawa aktif akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ektraksi yang tepat. Menurut Wahyuningsih (2007), metode ektraksi dapat digunakan 2 cara, yaitu dengan ekstraksi dengan menggunakan pelarut dan menggunakan destilasi uap. Ekstraksi dengan menggunakan pelarut ada 2 cara : Cara dingin yaitu *maserasi dan perkolasi*, cara panas yaitu *Refluks, soxhlet, infusa, dekok.*

Adapun metode atau cara pembentukan ekstrak buah kurma adalah pembentukan ekstrak dari daging buah kurma secara perkolasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% (List, 1989). Cara pembuatannya, daging buah kurma dipotong kecil-kecil (lembut), diletakkan dalam stoples dan dicampur dengan etanol dengan perbandingan 100 g bahan ; 100 ml etanol (Joenoes, 2002). Pengambilan ekstrak dengan corong Bucher yang ditarik dengan menggunakan pompa hisap. Hasil ekstrak buah kurma yang diperoleh kemudian dikeringkan dengan pemanasan suhu rendah 60 - 70°C (*Water bath*), selama 15 menit agar menjadi ekstrak kering/serbuk (Gunawan, 2007). Menurut penelitian dalam jurnal *The Date Palm Of Biotech Arabic (*2002), pembuatan ekstrak kering buah kurma akan mengalami penyusutan, dari 100 g bahan menghasilkan ekstrak kering/serbuk sekitar 35% tanpa pengurangan kadar senyawa didalamnya (Saker *et al.*, 2002). Mengeringkan hasil ekstrak sampai menjadi serbuk, berguna untuk

mendapatkan hasil ekstrak yang lebih baik dan terhindar dari pengaruh alkohol (Wikipedia, 2009).

2.7 Tinjauan tentang Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih merupakan hewan yang paling banyak digunakann sebagai sample penelitian di laboratorium karena murah dan mudah dipelihara serta mempunyai fungsi fisiologis yang mirip dengan manusia. Tikus yang sering digunakan adalah galur *Wistar* (tikus albino), *Sprague- Dawley* (tikus albino – pertumbuhan lebih cepat dari *Wistar*), *Long-Evans* (tikus berkerudung- lebih kecil dari *Wistar* atau *Sprague- Dawley*). Tikus putih (*Rattus norvegicus* galur *Wistar*) dewasa mencapai berat badan 300-400 g untuk jantan dan 250-300 g untuk betina. Tikus putih akan mencapai usia dewasa pada umur 40 sampai 60 hari (Kohn, 1984).

Data fisik dari *Rattus norvegicus,* antara lain (Anonim, 2007):

Temperatur tubuh : 35,9 - 37,5 °C

Heart Rate : 250-600/menit

Respiration Rate : 66-144/menit

Berat: jantan dewasa : 300-400 gram, betina dewasa: 250-300 gram

Konsumsi air : 24-60 ml/hari atau 10-12 ml/100 kg BB tiap hari

Konsumsi makanan : 15-30 gram/hari atau 5-6 gram/100 gram BB

Hemoglobin (g/dl) : 11,1-18,0

Eritrosit ($x10^6/\mu L$) : 5,00 – 12,00

Trombosit ($x10^3/\mu L$) : 1.500 – 4.000

(http://www.animals.research.org.2008//html.u1).

2.7.1 Klasifikasi hewan

Kingdom : *Animalia*

Phylum : *Chordata*

Class : *Mammalia*

Order : *Rodentia*

Family : *Muridae*

Subfamily : *Murinae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus* (Smith, 1988).

2.7.2 Konversi perhitungan dosis pada tikus

Tabel 2.4. Konversi perhitungan dosis pada hewan untuk beberapa jenis hewan dan manusia (Kusumawati, 2004)

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1.5 g	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 g	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 g	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 g	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1.5 g	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
Kera 4 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12 g	0.008	0.06	0.10	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

2.7.3 Volume maksimal pemberian pada tikus

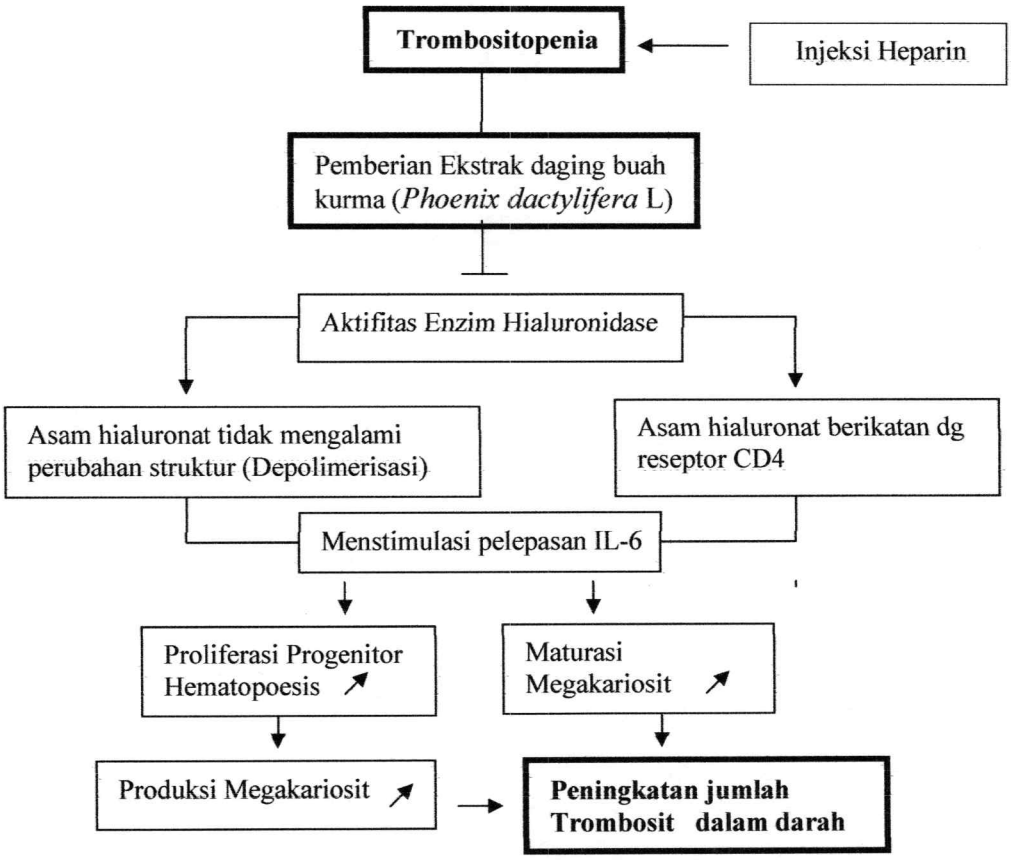
Tabel 2.5 Volume maksimal yang dapat diberikan pada beberapa hewan coba (Rittschell, 1974, Kusumawati, 2004)

Spesies	Subkutan	Intramuscular	Intraperitoneal	Intravena	Per oral
Mencit 20-30 g	0.5-1 ml	0.05 ml	1 ml	0.5 ml	1 ml
Tikus 100 g	2-5 ml	0.1 ml	2-5 ml	1 ml	**5 ml**
Hamster 50 g	2.5 ml	0.1 ml	1-2 ml	0.3 ml	2.5 ml
Kelinci 2.5 kg	5-10 ml	0.5-1 ml	10-20 ml	5-10 ml	20 ml
Kucing 3 kg	5-10 ml	1 ml	10-20 ml	5-10 ml	50 ml
Anjing 5 kg	10 ml	5 ml	20-50 ml	10-20 ml	100 ml
Merpati 3 kg	2 ml	0.5 ml	2 ml	2 ml	10 ml

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Heparin merupakan anti koagulan injeksi yang bekerja dengan cara mengikat anti trombin dan mengikat trombosit, yang diikuti oleh pembentukan antibodi terhadap trombosit (*heparin-platelet faktor-4*) dan mengakibatkan trombosit mudah dihancurkan oleh sistem makrofag di hati dan limpa sehingga menimbulkan trombositopenia (Bakta, 1998; Martindale, 2005; Rahajuningsih, 2007). Trombositopenia terjadi bila jumlah trombosit dalam darah kurang dari 150.000 permikroliter darah, yang disebabkan antara lain, oleh karena penurunan produksi trombosit, destruksi trombosit, distribusi trombosit abnormal, dan kehilangan akibat dilusi (Hoffbrand, 2005; Guyton, 2008).

Usaha yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya trombositopenia, diantaranya mengkonsumsi buah-buahan yang mengandung anti oksidan atau senyawa *flavonoid glucoside* (Dep.Kes,RI, 2004). *Flavonoid glucoside* terdapat dalam buah Kurma, yang mempunyai efek dalam menghambat aktifitas kerja *enzim hialuronidase* pada ekstraseluler matriks sumsum tulang yang terdiri atas *asam hialuronat*, sehingga *asam hialuronat* tidak mengalami penguraian (*Depolimerisasi*) dan bisa berikatan dengan reseptor *CD4*. Selanjutnya ikatan tersebut, akan menstimulasi pelepasan *IL-6*, dan *IL-6* akan merangsang proliferasi dan mempercepat proses maturasi megakariosit sehingga produksi trombosit meningkat dalam darah (Kupussamy *et al*,.1999; Winarsi, 2005; Syihabi, 2005).

3.3 Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) meningkatkan jumlah trombosit darah tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan induksi heparin.

BAB 4

MATERI DAN METODE PENELITIAN

BAB 4

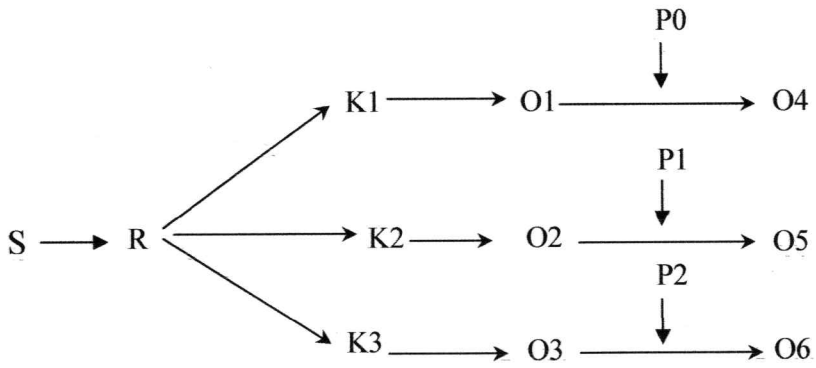
MATERI DAN METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui kemungkinan hubungan sebab akibat, dengan memberikan perlakuan pada kelompok eksperimen dan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

4.2 Rancangan Penelitian

Berdasarkan rumusan dan hipotesis penelitian, rancangan penelitian yang di gunakan adalah "*Pretest & Posttest Control Group Design*". Rancangan disusun untuk menjawab permasalahan mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah kurma (*phoenix dactylifera* L) terhadap peningkatan jumlah trombosit darah tikus putih (Zainuddin, 2002). Secara skematis rancangan penelitian dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 4.1. Bagan rancangan penelitian

Keterangan :

R : Randomisasi

S : Sampel

P0 : Kelompok kontrol dengan diberikan pakan standar + Air minum 3 ml/200g BB tikus/hr (per sonde) selama 2 hari.

P1 : Perlakuan dengan diberikan pakan standar + ekstrak buah kurma 3 ml/200g BB tikus/hr (*Flavonoid glucoside* 0,4 mg dalam 5 g daging buah kurma/200g BB tikus/ hari) per sonde selama 2 hari.

P2 : Perlakuan dengan diberikan pakan standar + ekstrak buah kurma 3 ml/200g BB tikus/hr (Flav*onoid glucoside* 0,8 mg dalam 10 g daging buah kurma/200g BB tikus/hari) per sonde selama 2 hari.

K1 s/d K3 : Kelompok pengamatan

O1 s/d O3 : Pengamatan pre test

O4 s/d O6 : Pengamatan post test setelah 2 x 24 jam

4.3 Populasi, Sampel, Besar sampel dan Teknik sampling

4.3.1.Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa yang telah berumur 3-4 bulan dengan berat badan 150 – 200 g, dengan kondisi sehat fisik

4.3.2.Sampel

Besar sampel pada penelitian ini berdasarkan rumus dari Pudjirahardjo (1993):

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 . SD^2}{\delta^2}$$

$$\frac{SD^2}{\delta^2} = 1 \text{ maka } n = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

$$n = (1{,}65+0{,}84)^2 = (2{,}49)^2 = 6{,}20 = \text{dibulatkan } 7$$

Untuk menghindari kekurangan sampel karena kemungkinan hewan coba mati adalah 1 ekor, maka besar sampel = 8 ekor.

Keterangan :

n = besar sampel

$Z\alpha$ = deviasi standar normal untuk α 0,05 adalah 1,65 (untuk uji satu arah)

$Z\beta$ = deviasi standar normal untuk β 0,20 adalah 0,84 (untuk uji satu arah)

δ = besarnya penyimpangan yang masih bisa ditolerir

SD = standart deviasi

Dari perhitungan diperoleh besar sampel sebanyak 8 ekor sampel tiap kelompok perlakuan (3 kelompok), sehingga besar sampel secara keseluruhan adalah 24 ekor.

4.3.3. Teknik sampling

Tehnik alokasi kelompok dalam penelitian ini dengan cara *Simple Random Sampling* (Sugiyono, 2007). Dari kriteria sampel yang memenuhi, yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa dengan berat badan 150-200 gram, berumur 3 - 4 bulan, kondisi sehat fisik.

4.4 Tempat dan waktu penelitian

Penelitan ini dilakukan di tempat pemeliharaan dan perlakuan hewan coba, yaitu Laboratorium Biokimia Universitas Airlangga dan untuk pembuatan ekstrak buah kurma dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Waktu penelitian bulan April 2010.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Klasifikasi variabel penelitian

1. Variabel bebas (independen) : pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) .
2. Variabel tergantung (dependent) : jumlah trombosit darah.
3. Variabel moderator : Berat badan hewan coba.
4. Variabel kendali : (1) Kesehatan fisik hewan coba, (2) Pemeliharaan dan perawatan hewan coba, (3) Cara pemberian makanan (4) Cara pemberian ekstrak lewat sonde, (5) Air minum yang diberikan secara ad libitum.

4.5.2 Definisi operasional variabel penelitian

1. Pemberian ekstrak daging buah kurma adalah pemberian daging buah kurma yang dibuat ekstraksi sebelumnya secara perkolasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% (List, 1989). Selanjutnya hasil ekstrak dikeringkan dalam bentuk serbuk. Sediaan ini aman digunakan karena dapat menurunkan pengaruh alkohol dalam pembuatan ekstrak (Wikipedia, 2009). Cara pemberiannya per sonde 3 ml/200g BB tikus/hari (selama 2 hari), masing-masing kelompok dengan dosis yang berbeda. Dosis 1, untuk K2 : *flavonoid glucoside* 0,4 mg dalam 5 g daging buah kurma/hari dan dosis 2 untuk K3 : *flavonoid glucoside* 0,8 mg dalam 10 g daging buah kurma/hari. Konversi perhitungan dosis ekstrak buah kurma untuk hewan coba pada lampiran 6.
2. Jumlah trombosit darah adalah jumlah seluruh trombosit yang terdapat pada kamar hitung Improve Neubauer dalam bidang kasar di tengah-tengah (1 mm^2). Jumlah trombosit darah ditentukan dengan membaca nilai penghitungan trombosit dengan menggunakan lensa obyektif besar,

kemudian jumlah ini dikalikan 2000 yang hasilnya merupakan jumlah trombosit per µl darah.

3. Jenis hewan coba adalah *Rattus norvegicus,* galur *Wistar.*
4. Umur dan jenis kelamin hewan coba yaitu berumur antara umur 3-4 bulan. Pada umur ini hewan coba sudah matur, sehingga pada keadaan antomi dan faal organ sudah optimal. Jenis kelamin hewan coba adalah jantan.
5. Berat badan hewan coba sekitar 150-200 gram yang di timbang dengan timbangan dalam satuan gram.
6. Pemeliharaan dan perawatan hewan coba dilakukan di kandang yang ada di Laboratorium Biokimia FK-Unair terbuat dari plastik yang di modifikasi dan ditutup dengan anyaman kawat aluminium dan beralaskan sekam. Makanan menggunakan bahan pakan standar dan air minum.

4.6 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.6.1 Bahan penelitian

1. Bahan tanaman

   Buah kurma dengan jenis buah kurma kering (Ajwah), yang dijadikan ekstrak dari daging buah kurma. Pembentukan ekstrak dengan cara perkolasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% (List, 1989). Buah kurma kering (Ajwah) diperoleh dari pusat penjualan buah kurma di kawasan Sunan Ampel Surabaya.
2. Hewan coba adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*), galur *Wistar,* jantan, umur 3-4 bulan, berat badan 150-200 gram, dengan kondisi sehat fisik.

3. Bahan Kimia

Heparin, Etanol 70%, dan Larutan Rees Ecker; untuk pemeriksaan jumlah trombosit darah .

4.6.2 Instrumen penelitian

Instrumen yang diperlukan dalam penelitian ini adalah: Sonde, Spuit, Blender, Stoples tempat perendaman ekstrak, Corong Bucher yang ditarik dengan menggunakan pompa hisap, Water Bath untuk pemanasan bahan ekstrak, Timbangan, Kertas tabel, Kapas, Tabung reaksi, Kandang tikus, Kamar hitung Improve Neurbach.

4.7 Prosedur Penelitian

Kerangka Operasional Penelitian

Gambar 4.2. Bagan kerangka operasional penelitian

4.7.1 Aklimatisasi

Aklimatisasi adalah pemeliharaan tikus dengan kondisi yang sama agar dapat beradaptasi. Aklimatisasi dilakukan selama 1 minggu dalam kondisi laboratorium dan hewan coba yang mengalami sakit atau mati setelah aklimatisasi, akan dikeluarkan dari penelitian.

4.7.2 Pembagian kelompok hewan coba

24 ekor tikus dilakukan randomisasi yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1-3 masing-masing sebanyak 8 ekor tikus. Semua tikus kelompok 1 – 3 di injeksi dengan heparin 270 u/200g BB tikus/hr secara subcutan. Setelah 24 jam semua kelompok tikus putih dihitung jumlah trombositnya (pretest) dengan pengambilan darah lewat vena lateral ekor tikus. K1 s/d K3 adalah kelompok pengamatan yang dibagi menjadi pengamatan pre (O1 s/d O3) dan pengamatan post (O4-O6). P0 s/d P2 adalah kelompok perlakuan, yaitu :

P0 = kelompok kontrol hanya diberi air minum 3 ml/200g BB tikus/hr.

P1 = perlakuan yang diberi ekstrak buah kurma 3 ml/200g BB tikus/hr (*flavonoid glucoside* 0,4 mg dalam 5 g daging buah kurma/hr),

P2 = perlakuan yang diberi ekstrak buah kurma 3 ml/200g BB tikus/hr (*flavonoid glucoside* 0,8 mg dalam 10 g daging buah kurma/hr),

Setelah diberi perlakuan tiap kelompok diambil darahnya melalui vena lateral ekor tikus pada 2 x 24 jam setelah perlakuan. Selanjutnya menentukan jumlah trombosit darahnya pada kamar hitung Improve Neubauer dalam bidang kasar di tengah-tengah (1 mm^2). Kemudian data hasil pengamatan *post* di analisis.

4.7.3 Pemberian injeksi heparin (Subcutaneus)

Pemberian injeksi heparin 270 unit/200g BB tikus/hr pada tikus kelompok 1-3. Injeksi heparin diberikan 2x/hr (135 unit) agar semua kelompok tikus putih mengalami trombositopenia, seperti pada studi pendahuluan yang dilakukan pada bulan Maret 2010 (Lampiran 8).

4.7.4 Pemberian ekstrak buah kurma

Ekstrak buah kurma, diberikan dalam 3 ml//200g BB tikus/hr melalui sonde, dengan dosis *flavonoid glucoside* 0,4 mg dalam 5 g buah kurma/200g BB tikus/hr (K2) dan *flavonoid glucoside* 0,8 mg dalam 10 g buah kurma/200g BB tikus/hr (K3) sedangkan untuk kelompok kontrol (K1) hanya diberikan air minum dengan frekuensi pemberian yang sama dengan K2 dan K3, yaitu personde 2 kali/hari, selama 2 hari.

4.7.5 Pengambilan sampel darah hewan coba

Pengambilan sampel darah berasal dari ekor tikus. Darah tikus diambil setelah dilakukan pembiusan. Pengambilan darah langsung dari vena lateral ekor tikus sebanyak 0,5 – 1 ml (Farris, 1992). Pengambilan darah untuk tikus kelompok 1 s/d 3, dilakukan 2 kali, yaitu pada 24 jam setelah pemberian heparin (*pretest*) dan 2 x 24 jam berikutnya (*postest*), untuk mengetahui data akhir jumlah trombosit darah tikus sebelum dan setelah perlakuan.

4.7.6 Prosedur penghitungan jumlah trombosit

Alat yang digunakan adalah kamar hitung Improved Neubeuer. Sebagai larutan pengencer digunakan larutan Rees Ecker (Sadikin, 2002). Metode penghitungan jumlah trombosit, yaitu : Darah dihisap dengan pipet sampai garis tanda 0,5 tepat. Ujung pipet dimasukkan ke dalam larutan Rees Ecker kemudian

larutan Rees Ecker dihisap sampai garis tanda 101 dan dikocok selama 3 menit. Setelah diteteskan tiga sampai empat tetes pada kamar hitung. Kamar hitung dibiarkan selama 10 menit supaya trombosit mengendap. Penghitungan trombosit memakai lensa objektif besar. Jumlah tersebut dikali 2000 sehingga menghasilkan jumlah trombosit permikroliter darah (Gandasoebrata, 2001; Rahajuningsih, 2007).

4.8 Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) *for Windows XP* yang meliputi analisis statistik sebagai berikut :

1. Uji statistik deskriptif, untuk mengetahui karakteristik data hasil pengukuran variabel setelah perlakuan.
2. Uji normalitas distribusi, untuk mengetahui apakah distribusi data yang diperoleh tidak berbeda dengan distribusi data normal. Uji normalitas dilakukan dengan metode non parametrik (Uji *Kosmogorov-Smirnov*), untuk memenuhi prasyarat uji lanjutan yang digunakan menggunakan analisis parametrik atau non parametrik.
3. Uji homogenitas, digunakan untuk mengetahui apakah kedua kelompok perlakuan memiliki data awal yang homogen, meliputi : Berat badan dan jumlah trombosit darah. Uji homogenitas dilakukan sebagai persyaratan uji *anova.*
4. Uji anova/ *One Way Anova* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata untuk lebih dari dua kelompok sampel yang tidak berhubungan, dan dilanjutkan dengan LSD antar kelompok perlakuan.

5. Uji Anakova dengan berat badan sebagai variabel moderator.
6. Uji *t-test* sampel berpasangan, untuk mengetahui perbedaan nilai pada dua kelompok sampel.

BAB 5

ANALISIS HASIL PENELITIAN

BAB 5

ANALISIS HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelitian diperoleh data berupa variabel moderator berat badan (gram), variabel bebas meliputi: pemberian ekstrak buah kurma (*flavonoid glukoside* 0,4 mg dan *flavonoid glukoside* 0,8 mg) dan variabel tergantung berupa jumlah trombosit darah (/μL), yang dilakukan pemeriksaan sebelum perlakuan (*pretest*) maupun setelah diberi perlakuan (*posttest*). Selanjutnya data hasil penelitian diolah dengan Uji statistik deskriptif, uji normalitas dengan kolmogorov smirnov, uji homogenitas dengan uji anova.

5.1 Hasil analisis statistik deskriptif

Analisis statistik deskriptif digunakan untuk memenuhi persyaratan pada uji normalitas, yang digunakan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah kurma. Berikut ini adalah sebaran data berdasarkan rerata dan simpangan baku berat badan dan jumlah trombosit darah tikus putih. Hasil analisis deskriptif variabel dapat dilihat pada tabel 5.1 (lampiran 12).

Tabel 5.1 Nilai rerata dan SD Variabel Penelitian.

Kelompok			**VARIABEL**		
		N	Berat Badan (g)	Jumlah trombosit Awal (/μL)	Jumlah trombosit Akhir (/μL)
Kontrol (K1)	M±SD	8	199,7± 0,594	1.033±0.066	1.029±0.053
Flavonoid 0,4 mg (K2)	M±SD	8	199,9±0,177	1.037±0.049	1.291±0.104
Flavonoid 0,8 mg (K3)	M±SD	8	199,7±0,594	1.048±0.051	1.382±0.106

5.2 Hasil uji normalitas kelompok

Uji normalitas merupakan syarat untuk uji statistik lebih lanjut. Hasil perhitungan data dapat dilihat dalam uji normalitas dengan kolmogorov-smirnov.l Uji normalitas *Kolmogorov – Smirnov test* dilakukan pada masing-masing kelompok. Hasil uji normalitas pada kelompok menunjukkan harga p > 0,05, berarti kelompok berdistribusi normal, besarnya nilai hasil uji normalitas pada kelompok dapat dilihat pada tabel 5.2 berikut :

Tabel 5.2. Uji Normalitas Variabel – variabel Penelitian

Kelompok	**Statistik**	**VARIABEL**		
		Berat Badan	Jumlah trombosit Awal	Jumlah trombosit Akhir
Kontrol (K1)	KS-Z	1,275	0,689	0,578
	Probabilitas	0,078	0,729	0,891
Flavonoid 0,4 mg (K2)	KS-Z	1,451	0,422	0,551
	Probabilitas	0,030	0,994	0,922
Flavonoid 0,8 mg (K3)	KS-Z	1,275	0,602	0,584
	Probabilitas	0,078	0,861	0,885

5.3 Hasil Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui bahwa sampel penelitian memiliki kondisi awal yang sama atau tidak antara kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan (K2, K3). Pengujian homogenitas varians dilakukan menggunaan *anova* dengan taraf signifikansi 0,05. Bila besarnya nilai uji lebih dari 0,05 (>0,05), maka data pada variabel tersebut memiliki varians yang homogen. Hasil dapat dilihat pada tabel 5.3 (lampiran 12).

Tabel 5.3 Hasil Ringkasan Uji Homogenitas Pra perlakuan

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Berat Badan	Between Groups	0,333	2	0,167	0,679	0,518
	Within Groups	5,516	21	0,246		
	Total	5,490	23			
Trombosit Awal	Between Groups	9,563	2	4,782	0,150	0,861
	Within Groups	6,679	21	3,180		
	Total	6,775	23			

Dari hasil uji homogenitas didapatkan hasil p > 0,05. Karena signifikansi lebih dari 0,05, maka dapat disimpulkan bahwa ketiga kelompok data *pretest* (berat badan dan jumlah trombosit awal) adalah homogen.

5.4 Hasil analisa uji T sampel berpasangan

Hasil *Uji T* sampel berpasangan untuk membandingkan rerata selisih (Post test dengan pretest) perbedaan jumlah trombosit darah antara kelompok pemberian air minum, ekstrak kurma (flavonoid 0,4 mg) dan ekstrak kurma (flavonoid 0,8 mg). Perbedaan tersebut dapat dirangkum pada tabel 5.4 dibawah ini (lampiran 15-17).

Tabel 5.4 Hasil Pengamatan jumlah trombosit darah antar kelompok perlakuan

Klpk	Pengamatan	Beda Mean	t	Sig.
K1	Trombosit awal – Trombosit akhir	3,87E-02	0,254	0,806
K2	Trombosit awal – Trombosit akhir	-,25425	-7,100	0,000
K3	Trombosit awal – Trombosit akhir	-,33362	-11,85	0,000

Dari tabel 5.4 didapatkan hasil *Uji T* sampel berpasangan pada kelompok pemberian air minum lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$), artinya tidak terdapat peningkatan jumlah trombosit darah pada kelompok perlakuan yang diberi air minum sedangkan pada kelompok pemberian ekstrak buah kurma (*flavonoid glukoside* 0,4 mg) maupun pemberian ekstrak buah kurma (*flavonoid glukoside* 0,8 mg) adalah lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$), artinya terdapat rerata peningkatan jumlah trombosit darah pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah kurma (*flavonoid glukoside* 0,4 mg) dan (*flavonoid glukoside* 0,8 mg).

5.5 Hasil analisa Anova

Uji Anova digunakan untuk menganalisis perbedaan variabel jumlah trombosit darah pada kelompok perlakuan. Uji Anova menggunakan taraf signifikansi sebesar 0,05.

Tabel 5.5 Hasil uji Anova One-way variabel jumlah trombosit darah antar kelompok.

ANOVA

	Sum of Square	Mean square	F	Sig.
Kelompok	0,504	0,252	40,968	0,000

Dari tabel 5.5 didapatkan tingkat signifikan $p < 0,05$, artinya terdapat perbedaan pengaruh pemberian ekstrak buah kurma (*flavonoid glukoside* 0,4 mg dan *flavonoid glukoside* 0,8 mg) terhadap jumlah trombosit darah pada kelompok perlakuan (lampiran 18).

Tabel 5.6 Hasil uji Anakova variabel jumlah trombosit darah dan berat badan antar kelompok.

ANACOVA

	Sum of Square	df	Mean square	F	Sig.
BB	6,214E-03	1	6,214E-03	1,068	0,327
Kelompok	0,504	2	0,252	40,968	0,000
Error	0,123	20	6,149E-03		

Dari tabel 5.6 didapatkan hasil uji Anakova terhadap variabel jumlah trombosit darah antar kelompok ($p < 0,005$), artinya terdapat perbedaan peningkatan jumlah trombosit darah yang bermakna, namun perbedaan ini tidak dipengaruhi oleh faktor berat badan ($p > 0,005$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel moderator tidak berpengaruh pada variabel tergantung (lampiran 20).

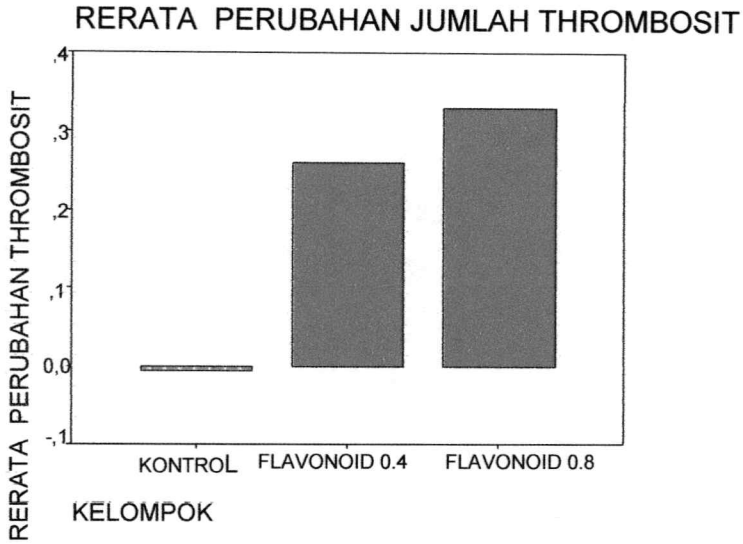
5.6 Hasil uji *LSD* perubahan jumlah trombosit darah antar kelompok perlakuan *(post test)*

Tabel 5.7 Hasil uji *LSD* perubahan jumlah trombosit darah antar kelompok

Kelompok (I)	Kelompok (J)	Mean Difference (I-J)	Std.Error	Sig
K1: Kontrol (Aqua)	K2 (flavonoid 0,4 mg)	-,267	0,040	0,000
	K3 (flavonoid 0,8 mg)	-,337	0,039	0,000
K2 (flavonoid 0,4 mg)	K3 (flavonoid 0,8 mg)	-7,070	0.040	0,094

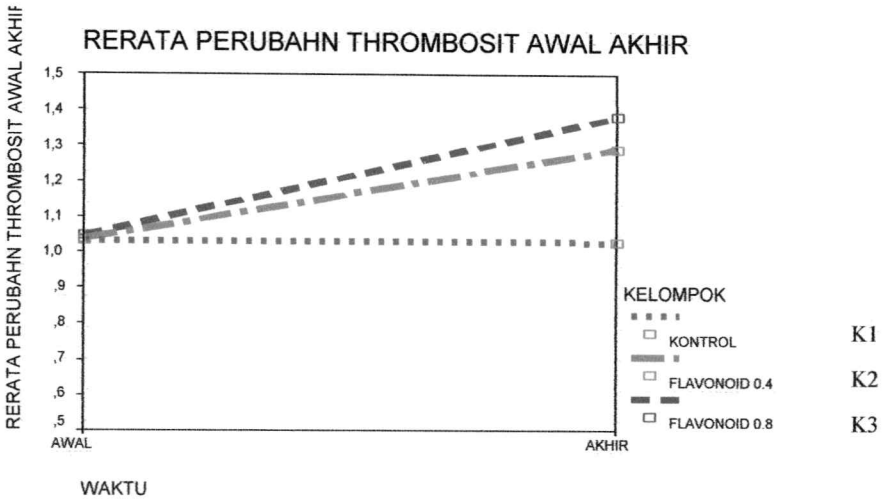
Pada tabel 5.7 didapatkan perbedaan peningkatan jumlah trombosit darah yang bermakna $p < 0,05$, pada kelompok air minum dengan kelompok *flavonoid glukoside* 0,4 mg dan kelompok air minum dengan kelompok *flavonoid glukoside* 0,8. Sedangkan perbedaan peningkatan jumlah trombosit darah antara kelompok

flavonoid glukoside 0,4 mg dan kelompok *flavonoid glukoside* 0,8 adalah tidak bermakna p > 0,05.



Gambar 5.1 Diagram batang perubahan jumlah trombosit darah (µl) antar kelompok perlakuan.

Dari gambar 5.3 dapat dilihat rerata peningkatan jumlah trombosit darah pada kelompok perlakuan (*post test*), dimana kelompok dengan pemberian air minum adalah -3,88/µL, kelompok dengan pemberian *flavonoid glukoside* 0,4 mg adalah 0,254/µL, kelompok dengan pemberian *flavonoid glukoside* 0,8 mg adalah 0,334/µL.



Gambar 5.2 Grafik perubahan jumlah trombosit darah (/μL) antar pengamatan pada semua kelompok perlakuan.

BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6
PEMBAHASAN

Penelitian ini terutama bertujuan mendapatkan pengaruh pemberian ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) terhadap jumlah trombosit darah pada tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan induksi heparin. Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditandai oleh adanya penurunan jumlah trombosit dalam darah perifer. Trombositopenia terjadi bila jumlah trombosit dalam darah kurang dari 150.000 permikroliter darah (pada manusia)(Rahajuningsih, 2007). Sedangkan pada tikus putih adalah Trombosit ($x10^3/\mu L$) : 1.500 – 4.000 (http://www.animals.research.org.2008//html.u1). Berdasarkan data awal (*pretest*) didapatkan penurunan jumlah trombosit darah semua kelompok (K1, K2, K3) setelah pemberian heparin secara subcutan dengan dosis 270 u/200g BB tikus/hari sehingga menyebabkan tikus lebih cepat trombositopenia.

Heparin sebagai anti koagulan yang bekerja dengan cara mengikat antitrombin sehingga menghasilkan peningkatan yang sangat besar pada aktivitas anti thrombin (Mehta, 2006; Rahajuningsih, 2007). pemberian heparin dosis tertentu akan menyebabkan efek yang mengganggu fungsi trombosit yang diikuti oleh pembentukan antibodi atau *immunoglobulin G* (*IgG*) terhadap kompleks *heparin-platelet factor 4* (*PF4*) sehingga mengakibatkan trombosit mudah dihancurkan oleh sistem makrofag di hati dan limpa. Oleh karenanya, heparin

dapat menyebabkan trombositopenia (Bakta, 2006; Hoffbrand, 2005; Rahajuningsih, 2007).

Untuk mengontrol pengaruh ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L), maka ada kelompok kontrol negatif yang diberikan air minum dengan cara di sonde, dengan pemberian 3 ml/200 gram BB tikus/hari. Berdasarkan hasil pengamatan perubahan jumlah trombosit darah pada kelompok kontrol (K1), yang diberi air minum, tidak didapatkan peningkatan jumlah trombosit darah yang bermakna.

Untuk melihat pengaruh ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) terhadap peningkatan jumlah trombosit darah, maka dilakukan pemberian ekstrak buah kurma (flavonoid glukoside 0,4 mg) dalam 3 ml/200 gram BB tikus dan (flavonoid glukoside 0,8 mg) dalam 3 ml/200 gram BB tikus. Pemberian 3 ml merupakan volume maksimal yang dapat diberikan pada spesies tikus secara per-oral (Rittschell, 1974 : dan Donatus 1986). Pemberian dengan cara sonde sehari dua kali selama 2 hari dan diobservasi jumlah trombosit darah pada 2 x 24 jam setelah perlakuan. Berdasarkan hasil pengamatan perubahan jumlah trombosit darah pada kelompok perlakuan (K2), yang diberi ekstrak buah kurma (flavonoid glukoside 0,4 mg), didapatkan peningkatan jumlah trombosit darah yang bermakna, begitu juga pada hasil pengamatan perubahan jumlah trombosit darah kelompok perlakuan (K3), yang diberi ekstrak buah kurma (flavonoid glukoside 0,8 mg), didapatkan peningkatan jumlah trombosit darah yang bermakna.

Secara umum dari hasil analisis diatas didapatkan, bahwa ekstrak buah kurma mampu meningkatkan jumlah trombosit darah. Berdasarkan hasil uji *LSD*

didapatkan bahwa ekstrak buah kurma dengan dosis flavonoid glukoside 0,4 mg sudah efektif meningkatkan jumlah trombosit darah walaupun 0,4 mg flavonoid glukoside merupakan dosis minimal sebagai anti oksidan. Dosis anti oksidan (*isoflavon*) pada buah-buahan yang dapat memberikan efek yang baik pada tubuh sekurang-kurangnya adalah 0,4 - 0,5 mg dan sebesar-besarnya adalah 25 – 30 mg (Dayde *et al*; 2000; Sherkit *et al*, 2001).

Buah kurma merupakan bahan alami dengan kandungan gula dan *isoflavon* yang tinggi sehingga bila dikonsumsi akan bermanfaat bagi tubuh (Syahreer, 2002). Kandungan senyawa *flavonoid glukoside* pada buah kurma, selain dilaporkan dapat meningkatkan *agregasi trombosit* juga dapat menghambat aktivitas *enzim hialuronidase* dalam proses penguraian *asam hialuronat*, yang merupakan bahan dasar (matriks) dari sumsum tulang (Kupussamy *et al*,.1999; Winarsi, 2005). *Asam hialuronat yang* tidak mengalami penguraian (*Depolimerisasi*) akan berikatan dengan reseptor *CD4* dan menstimulasi pelepasan *IL-6*, selanjutnya *IL-6* akan merangsang proliferasi dan mempercepat proses maturasi megakariosit sehingga produksi trombosit meningkat dalam darah (Kupussamy *et al*,.1999; Winarsi, 2005; Syihabi, 2005).

Efek ekstrak buah kurma (*phoenix dactylifera* L) dalam meningkatkan jumlah trombosit darah tidak hanya disebabkan karena pengaruh peningkatan dosis tetapi lama waktu pemberian juga berperan dalam peningkatan jumlah trombosit darah (efek terlihat 2 x 24 jam setelah perlakuan), berdasarkan data tersebut dapat diartikan bahwa ekstrak buah kurma dapat memberi efek yang cukup cepat dalam meningkatkan jumlah trombosit darah. Efek lain ekstrak buah

kurma dalam meningkatkan jumlah trombosit darah berkaitan dengan jumlah *flavonoid glucoside* yang terdapat dalam buah kurma. Struktur kimia *flavonoid glucoside* sangat menentukan aktivitas biologis, bioavailabilitas dan efek fisiologisnya (Labuza, 2000). Eldridge (1992) menyatakan bahwa setelah dikonsumsi *flavonoid glucoside* pada buah kurma akan berubah menjadi senyawa aglikon (tidak berkonjugasi dengan glukosa) yang dikatalisis oleh enzim glukosidase sehingga *flavonoid glucoside* mudah diabsorbsi. Untuk mencapai sirkulasi plasma, komponen *isoflavon* dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti waktu konsumsi, usia seseorang, dan banyaknya *isoflavon* yang dikonsumsi (Winarsih, 2005). Peneliti lain juga meyakini adanya potensi besar *flavonoid glucoside* dalam buah kurma pada kesehatan manusia, karena kemampuannya sebagai scavenger radikal dan pengaruhnya dalam aktivitas enzimatik dalam tubuh (Syihabi, 2005; Wijaya, 1996).

Penelitian ini memberikan perlakuan pada sampel dengan buah kurma dalam bentuk ekstrak karena proses pengolahan bahan pangan akan mempengaruhi perubahan kandungan zat aktifnya. Menurut Macia et al (2000), Fitoterapi modern / pengobatan dengan menggunakan tumbuh-tumbuhan maupun buah-buahan yang sesuai dengan klinis dan studi epidemologi, menganjurkan bahan pangan alami dikonsumsi dalam bentuk ekstrak (Sherkit *et al.*, 2001). Buah kurma lebih efektif dimanfaatkan dalam bentuk ekstrak untuk mendapatkan kandungan zat aktifnya. Disamping itu, buah kurma juga memiliki keistimewaan sebagai buah-buahan yang mudah larut dalam air dan mudah diabsorbsi oleh tubuh (http://www.cairo.research.org.2010).

Berdasarkan uji *anova* pengaruh ekstrak buah kurma dalam meningkatkan jumlah trombosit darah tikus, didapatkan pada masing-masing kelompok perlakuan (K2, K3) memiliki pengaruh dalam meningkatkan jumlah trombosit darah tikus, namun berdasarkan uji *LSD* didapatkan, antara dosis *flavonoid glukoside* 0,4 mg (K2) dan dosis *flavonoid glukoside* 0,8 mg (K3) memiliki efek perbedaan peningkatan jumlah trombosit yang tidak signifikan. Perbedaan efek dari masing-masing dosis *flavonoid glukoside* sering berkaitan dengan aktivitas ekstrak bahan alami yang merupakan campuran multi komponen, efek dari komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis (Yuliana, 2001; Winarsi, 2005).

BAB 7

PENUTUP

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) meningkatkan jumlah trombosit darah tikus putih yang dijadikan trombositopenia dengan induksi heparin.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dengan beragam dosis dari ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) atau perlakuan dengan pemeriksaan sumsum tulang pada hewan coba.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, mengenai pengaruh ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) terhadap peningkatan jumlah trombosit darah dalam 24 jam lebih awal.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, mengenai pengaruh ekstrak daging buah kurma (*Phoenix dactylifera* L) terhadap reseptor hematopoesis pada sumsum tulang.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

Akazome, Yamato, Shimasaki, 2003. Heparin induced trombocytopenia. J. Medical Science, vol. 22, no. 4, pp. 214-219.

Akiyama, Ishida, 1997. Flavonoid, a spesific inhibitor of Tyrosine Kinases. J Biol Chem, vol (2), pp. 5592-5595.

Ali, Hamid, Al-Gameli, 1992. Incredble Medicine in Qur`an. Beirut, Damaskus, pp. 193–195.

Al-Qudama, 1991. Dictionary of Food and Treatmen with Plants, Beirut, Libanon, http://www.The Dates Palm.org, pp. 113-138.

Amer, 1994. Taxonomic and Documentary Study of Food Plants in Ancient Egypt, Mesir, Cairo University, http://www.cairo.research.org, pp. 150-153.

Amirah, 2002. Pengaruh konsumsi buah kurma terhadap kadar HB, jumlah eritrosit dan jumlah trombosit pasien anemia. Jakarta : Universitas Indonesia, hal. 41-52.

Amstrong, 1995. Buku ajar biokimia. Edisi III, Diterjemahkan: Maulany, Jakarta : EGC, pp. 167 – 172.

Anonim, 2007. Hewan Coba Dalam Penelitian. http://www.animals.research.org.2008//html.u1, pp. 09–11.

Azzikra, 2000. Kurma: Buah untuk nutrisi dan komponen darah. http://www.azzikra.com, pp. 193–195.

Badwilan, 2008. The miracle of dates: Rahasia sehat alami dengan kurma. Bandung : Mizan Media Utama, hal. 23-34.

Bakta, 2006. Hematologi klinik ringkas. Jakarta : EGC, hal. 264-269.

Bazzano, Fahey, 2002. Flavonoid on fruit and vegetable intake. The American Journal of Clinical Nutrition, vol. 76, pp. 93-99.

Berne, Levy, 1992. Physiology. 3rd Ed., International Edition, pp.339-357, 971-977.

Camacho, 2000. Platelet dysfunction. Medical Publishing Division, San Francisco, pp. 344-348, 514-527.

Cass, 1996. Pharmacology for Anaesthetic. Churchill Livingstone, New York, pp. 119-125.

Chaerul R, 2004. Kegawatan dan penatalaksanaan trombositopenia. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, http://dokter-medis.blogspot.com/2009/ 07/trombositopenia.html.

Coral C, Menad A, 2002. Platelet and trombocytopenia. Cell Biology J., vol (6), pp. 1299-1312.

Damn E, 1996. Thrombosis and heparin induced trombocytopenia. Cell Biology J., vol (6), pp. 299-312.

Dayde J, Lacombe S, 2000. Evaluation of isoflavone content in fruits and vegetables., The Japanese society and technology, pp.324-352.

Depkes. RI, 1999. Prosedur tetap pemeriksaan kimia klinik. Surabaya : Instalasi Hematologi Klinik RSUD Dr. Sutomo, hal. 26– 32.

Depkes. RI, 2004. Isoflavon pada Tanaman Herbal. diakses tanggal 28 Juni 2009, http://www.depkes.go.id/index.php?option =2825&Itemid=isoflavon.

Depkes. RI, 2008. SKRT Demam Berdarah Dengue. diakses tanggal 11 Agustus 2009, http://www.depkes.go.id/index.php.

Eldridge WA, 1992. Flavonoid glucoside in date palm extract. Egypt University, http://www.egypt.research.org, pp. 172-183.

Ester M, 1999. Demam berdarah dengue. Edisi II, Jakarta : EGC, hal.6-14.

Fox SI, 1999. Human Physiology. 6th Ed., Lange Medical Books/McGraw Hill Medical Publishing Division, San Francisco, pp. 344-348, 514-527.

Gail, 2001. Date palm extract. Cairo University, http://www.cairo.research.org.2010. pp. 12-19.

Gandasoebrata R, 2001. Pemeriksaan klinis darah. Cetakan I, Jakarta : EGC, hal. 19-27.

Ganong WF, 2005. Review of Medical Physiological. 22th Ed., Lange medical Books/McGraw Hill Medical Publishing Division, San Francisco, pp. 344-348, 514-527.

Gunawan SG, 2007. Farmakologi dan terapi, edisi V, Jakarta : Gaya Baru, hlm 481-485.

Guyton AC, Hal JEl, 2006. Textbook of Medical Physiology. 12th Ed., WB., Saunders Comp, New York, pp.419-429, 699-707.

Hardiansyah M, 2004. Jenis dan manfaat buah kurma: Standar data nutrisi. Bandung : Mizan Media Utama, hal.31-37.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Hall JE, 2005. Kapita selekta hematologi, Ed 2., Jakarta : EGC, hal.221-257.

Howes JB, Ross R, 1998. Bioactivity Flavonoid. Jakarta : EGC, hal.11-17.

Ipteknet, 2009. Tanaman obat Indonesia. http://www.iptek.net.id.

Italiano JE, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH, 1999. Blood Platelet Are Assembled Principally at the Ends of Proplatelets Processes Produced by Differentiated Megakaryocyte, Cell Biology J., 147 (6), pp. 1299-1312.

Joenoes N, 2002. ARS Prescibendi: Resep yang rasional, Surabaya : Airlangga University Press, pp. 80-97.

John R, Askar N, 1994. Essential Medical Hematology, Raven Press, New York, pp. 399-423.

Juliano F, 2005. Demam berdarah dan penatalaksanaan klinis. Yogyakarta : Gadja Mada University Press, pp. 01-05.

Katzung BG, 2001. Basic and Clinical Pharmacology, 8th Ed., Lange Medical Book, Prentice Hall Int., USA, pp.124-131.

Kupussamy A, Matula D, Stavric L, 1999. Flavonoid: structur and metabolic on fruits. Temu ilmiah tahunan, Bandung, pp.265.

Kusumawati D, 2004. Bersahabat dengan Hewan Coba, Cetakan pertama, Yogyakarta : Gajah Mada University Press, hal. 11-12, 22, 67, 87.

Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, 1999. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th Ed., Lippincott William & Wilkins – A Wolters Kluwer Comp, Baltimore, pp. 1562-1569.

Liu Q, Legrand C, Frojmovic MM, 2000. Effeiciency of Platelet Adhesion to Fibrinogen Depends on both Cell Activation and Flow, Biophys J., USA, 78 (6), pp. 2834-2843.

Lory C, Moss L, 1999. Basic and Clinical Hematology, 6th Ed., WB., Saunders Comp, New York, pp.124-131.

Martindale J, 2005. Drug induced trombocytopenia. Raven Press, New York, pp. 449-467.

Mehta A, Hoffbrand AV, 2006. At a galance Hematologi, Edisi II, Jakarta : Erlangga, hal. 563, 718.

Mohd N, 2003. Keajaiban kurma: penggunaan kurma sebagai obat-obatan. http://ikobana.blogspot.com/2009/10/kurma_21.html.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, 2000. Biokimia Harper, Jakarta : EGC, hal. 563, 718

Najma M, Mohammed S, 2002. Plants of the qur`an: The dates palm, http://www.islam.online-health& science section.htm, pp. 30-35.

Nilson UK, Svenson SPS, Grenegard M, 2002. Synergistic activation of human platelets by lyphosphatidic acid and adrenalin, Haemotologica, 87 (7), http://www.haemotologica.ws.htm, pp. 730-779.

Priyatno S, 2008, Mandiri belajar SPSS. Jakarta : EGC, hlm 102.

Pudjirahardjo WJ, Poemono H, Machfoed MH, 1993. Metode Penelitian dan statistik terapan. Surabaya: Airlangga University Press, hal 57-58.

Rahajuningsih, 2007. Gangguan hematologi dan penatalaksanaan klinis. Cetakan II, Yogyakarta : Gadja Mada University Press.

Roger BA, 2008. Dengue, thrombocytopenia and shock hemorhagic, Physilogical and Hematological J., Reseach of Hematology Unit, South Africa, Cape Town University.

Rostita, 2009. Khasiat dan keajaiban kurma. Cetakan I, Bandung : Mizan Media Utama.

Ruggiero D, Eldric A, kwon B, 2002. Platelets Function Disorder in Treatment purpura trobocitopenia Idiopatic. Monograph Series, no.19, World Federation of PTI, pp. 12-21.

Sadikin A, 2002. Biokimia Darah. Jakarta : Widya Medika, hal. 75-90.

Saker M, Noor H, Hameed M, 2002. The date palm of biotech arabic. J. Dates, Saudi Arabiah, Vol.5 (2).pp.231-242.

Sampurno E, Sugeng W, 2004. Ekstrak daun jambu biji bisa mengatasi DBD. J Isoflavon, pp.253-264.

Schmidl D, Labuza C, 2000. Dietary Isoflavon: Biological effect and relevance to human health. J Nutr, pp.758-767.

Setter SM, White JR, Campbell KR, 2000.in: E.T. Herfindal, D.r. Gourlay (Eds.). Textbook of therapeutic Drug and Disease management, Ed. 7th, Philadelphia : Lippincot Williams and Wilkins, p,378

Shapiro JA, 1999. Platelets Function Disorder in Treatment Hemophilia. Monograph Series, no.19, World Federation of Hemophili, pp. 1-11.

Sherwood L, 2001. Human Physiology: From Cells to Systems. Cetakan I, EGC : Jakarta.

Siswandono, Suharjo, 2000. Kimia medisinal, edisi 3. Surabaya : Airlangga University press. Hlm 166-167, 172-173.

Smith J, Mangkoewidjojo, 1988. Pemeliharaan, Pembiakan Dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis. Jakarta : Universitas Indonesia, hal. 10-15.

Soebrata R, 1995. Penuntun Laboratorium Klinik. Jakarta : Dian Rakyat, hal. 35-37, 58-60.

Spalding D, Vaitkevicus CW, Schmaier M, Lockette AC, 1998. Mechanism of Epineprine-Induced Platelet Aggregation. pp. 603-607.

Sperelaktis B, 1998. Cell Physiology. 2nd Ed., USA Academic Press, New York, pp. 303.

Sugiyono, 2007. Metode Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif. Bandung : Alfabeta, hal. 82.

Supandiman I, 1997. Hematologi klinik. Bandung : P.T Alumni, hal.167-173.

Sutaryo, 2005. Diagnosis dan penatalaksanaan trombositopenia pada demam berdarah. Yogjakarta : Gadjah Mada University Press, hal. 35-38.

Syahreer A, 2002. Date cultivation in dar al-manasir : Khasiat dan keajaiban kurma. http://www.wikipedia.org.htm, pp. 113-127.

Syihabi SK, 2005. Isoflavon: The mechanism and effect on megakaryocite. J Hematology, pp.234-306.

Tanaka L, Momogi C, Yauri H, 1994. Antithrombin and Trombocytopenia. J Biochem, Vol 7, Tokyo, pp. 214-237.

Thomas J, 2005. Anti koagulan. Bandung : Angkasa, hal. 29-48.

Tjokroprawiro D, Ajeng K, 2007. Buku ajar ilmu penyakit dalam, Surabaya : Airlangga University Press, hlm 33.

Tortora W, Grabowski LA, 2000. Principles of anatomy and physiology. 9th Ed.,Toronto: John Wiley & Sons, Inc.

Utami P, 2008. Buku pintar tanaman obat. Jakarta : Agromedia Pustaka, hlm 29

Vander A, Sherman J, Luciano D, 2001. Human Physiology, The Mechanism of Body Function, McGraw Hill, San Francisco, pp.219-221, 380, 452-460

Wahyuningsih D, 2007. Panduan tehnik terapi obat, Jakarta : Widya Medika, hal. 33-40.

Welkowitz A, Ewen JW, Cohen L, 1988. Introductory Statistics for The Behavioral Sciences, With Computer Soft Ware. Alternate third ed., New York University, pp.236-241.

Wijaya A, 1996. Radikal Bebas dan Parameter status Antioksidan. Forum Diagnostikum.Lab Klinik Prodia, pp. 1-12.

Winarsi H, 2005. Berbagai manfaat dan sumber Isoflavon, Jogjakarta : Gadjah Mada University press, hlm. 65-102.

Yanagi S, Wang X, Yang C, Yamamura H, 1997. The effect hyaluronidase in megakaryocite proliferation of platelet, J Biochem, Vol 12, Tokyo, pp. 115-120.

Yuliana, 1991. Kandungan organik pada tanaman obat tradisional. Jakarta : Agromedia Pustaka, hlm 31.

Zainudin M, 2000. Metodologi Penelitian, Surabaya : Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, hal 54 -58.

LAMPIRAN

LAMPIRAN

Lampiran 1

JADUAL PENELITIAN

No	Jenis Kegiatan	Bulan							
		Des 2008	Jan 2009	Feb 2009	Mar 2009	Apr 2009	Mei 2009	Juni 2009	Juli 2009
1.	**Persiapan**								
	Konsultasi dan Koreksi Proposal								
	Persiapan Ujian Proposal								
	Ujian Proposal								
2.	**Pelaksanaan**								
	Persiapan Penelitian								
	Pelaksanaan Penelitian								
3.	**Pelaporan**								
	Pembahasan								
	Persiapan Ujian Tesis								
	Ujian Tesis								
	Perbaikan dan Penyerahan Hasil tesis								

Lampiran 2

Tabel 1. Konversi Perhitungan Dosis Pada Hewan Untuk Beberapa Jenis Hewan dan Manusia (Kusumawati, 2004)

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1.5 g	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 g	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 g	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 g	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1.5 g	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
Kera 4 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12 g	0.008	0.06	0.10	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.0026	**0.018**	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

Lampiran 3

Tabel 2. Volume Maksimal yang Dapat Diberikan Pada Beberapa Hewan Coba (Rittschell, 1974, Kusumawati, 2004)

Spesies	Subkutan	Intramuscular	Intraperitoneal	Intravena	Per oral
Mencit 20-30 g	0.5-1 ml	0.05 ml	1 ml	0.5 ml	1 ml
Tikus 100 g	2-5 ml	0.1 ml	2-5 ml	1 ml	**5 ml**
Hamster 50 g	2.5 ml	0.1 ml	1-2 ml	0.3 ml	2.5 ml
Kelinci 2.5 kg	5-10 ml	0.5-1 ml	10-20 ml	5-10 ml	20 ml
Kucing 3 kg	5-10 ml	1 ml	10-20 ml	5-10 ml	50 ml
Anjing 5 kg	10 ml	5 ml	20-50 ml	10-20 ml	100 ml
Merpati 3 kg	2 ml	0.5 ml	2 ml	2 ml	10 ml

Lampiran 4

Konversi perhitungan Dosis Heparin untuk hewan coba tikus

- Berat badan standar manusia dewasa berdasarkan tabel 1 adalah 70 Kg dan Faktor konversi untuk tikus 200 g adalah: **0,018.**
- Berdasarkan pada Heparin Doses (Bakta M, 2006); Dosis pemberian heparin untuk dewasa secara subcutan, yang dapat menurunkan jumlah trombosit / trombositopenia adalah **15.000 unit**/hr, diberikan setiap 8-12 jam.
- Dosis konversi pemberian heparin untuk 200 gr BB tikus :
  - 15.000 unit x faktor konversi (=0,018) = **270 u**/hari.
  - (Dosis pemberian pertama; 135 unit, 12 jam berikutnya 135 unit)
- Cara pemberian dosis heparin 135 u :

  Heparin dalam kemasan 5000 u dalam 1 ml diencerkan dengan NaCl 1 ml, sehingga menghasilkan 5000 u dalam 2 ml.
  - Jadi dalam 1 ml = 2500 u heparin, bila pemberian injeksi dengan menggunakan spuit 1 ml = 100 strip, maka 1 strip = 25 u heparin
  - Sehingga pemberian heparin 135 u = **5,4 strip**

Lampiran 5

Konversi perhitungan dosis pemberian daging buah kurma

Berdasarkan tabel (Kusumawati, 2004), Berat badan standar manusia dewasa adalah 70 Kg dan faktor konversi untuk tikus 200 g adalah: **0,018.** Pada penelitian sebelumnya (Amirah, 2002); dosis efektif daging buah kurma yang diberikan pada pasien adalah 300 g/hr (bukan dalam bentuk ekstrak melainkan dikonsumsi secara langsung).

- Dosis konversi pemberian daging buah kurma untuk 200 gr BB tikus :
  - 300 g x faktor konversi (=0,018) = **5,4** g/hari.
- Berdasarkan penelitian dalam jurnal *The Date Palm Of Biotech Arabic* (2002), buah kurma mengandung *flavonoid Glycoside* 7,91 mg/ 100 gram buah kurma (Saker *et al.*, 2002).
  - 100 g buah kurma = mengandung *flavonoid Glycoside* 7.91 mg
  - 1 g buah kurma = mengandung *flavonoid Glycoside* 0,079 mg (**0,08 mg**).
- Sehingga dosis pemberian daging buah kurma untuk 200 gr BB tikus :
  - Dosis 1 : pemberian buah kurma 5 g/hari

    5 x 0,08 = **0,4** (Dosis 1 mengandung *flavonoid Glycoside* 0,4 mg/hr)
  - Dosis 2 : pemberian buah kurma 10 g/hari

    10 x 0,08 = **0,8** (Dosis 2 mengandung *flavonoid Glycoside* 0,8 mg/hr)

Lampiran 6

Cara pembuatan ekstrak buah Kurma (*Phoenix dactylifera L*)

Pemberian ekstrak daging buah kurma adalah pemberian daging buah kurma yang dibuat ekstraksi sebelumnya secara perkolasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% (List, 1989). Kebutuhan daging buah kurma selama 2 hari adalah : K1= 80 gram (5 g x 8 ekor tikus x 2 hr) dan K2 : 160 gram (10 g x 8 ekor tikus x 2 hr).

Buah Kurma dibuat dalam bentuk ekstrak dengan cara:

1. Buah kurma di buang isinya, lalu ditimbang sehingga beratnya menjadi 240 gram (total dosis pemberian selama 2 hari), kemudian daging buah kurma dipotong kecil-kecil (lembut), dimasukkan kedalam stoples, lalu direndam dengan etanol 70% sebanyak 240 ml kemudian diaduk hingga rata dan setelah itu stoples ditutup selama 5 hari.
2. Pengambilan ekstrak dengan Corong Bucher yang ditarik dengan menggunakan pompa hisap. Hasil ekstrak daging buah kurma yang diperoleh kemudian dikeringkan dengan pemanasan suhu rendah 60-70°C (Water Bath) agar menjadi serbuk (± 80 mg).
3. Serbuk ekstrak buah kurma tsb, diberikan ke tikus putih sesuai dosis :

- Hasil pembuatan ekstrak dari 240 g daging buah kurma = 80 mg (ekstrak kering/serbuk). Sehingga 3 g ging buah kurma = 1 mg ekstrak kering/serbuk
- Dosis pemberian 5 g daging buah kurma = **1,6 mg** ekstrak kering
- Dosis pemberian 10 g daging buah kurma = **3,2 mg** ekstrak kering

Lampiran 7

Cara membuat sediaan (ml) ekstrak daging buah Kurma
(*Phoenix dactylifera L*)

Untuk pemberian ekstrak daging buah kurma sesuai dengan kebutuhan 2x/hari dalam sediaan 3 ml/200g BB tikus/hari:

- Dosis pemberian ekstrak daging buah kurma (*Flavonoid glucoside* 0,4 mg dalam 5 g daging buah kurma/200g BB tikus/hari) = 1,6 mg ekstrak/200g BB tikus/hr, diencerkan dengan air minum sebanyak 3 ml : 2 = **1,5 ml** dalam setiap kali pemberian.
- Dosis pemberian ekstrak daging buah kurma (*Flavonoid glucoside* 0,4 mg dalam 10 g daging buah kurma/200g BB tikus/hari) = 3,2 mg ekstrak/200g BB tikus/hr, diencerkan dengan air minum sebanyak 3 ml : 2 = **1,5 ml** dalam setiap kali pemberian.

Lampiran 8

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL BINA PELAYANAN MEDIK
BALAI BESAR LABORATORIUM KESEHATAN SURABAYA
Jalan Karangmenjangan No. 18 Surabaya 60286
Telepon Pelayanan: (031) 5020306, TU: (031) 5021451 Faksimili: (031)5020388
Website: bblksurabaya.com : Surat elektronik: bblksub@yahoo.co.id

INDONESIA SEHAT 2010

HASIL PEMERIKSAAN HEMATOLOGI

Jenis bahan : Darah tikus
Jumlah sampel : 2
Diambil oleh : Roihatul Zahroh, S. Kep.Ners.
Dikirim oleh : FK UNAIR SURABAYA
Diterima tanggal : 2 Maret 2010
Dikerjakan tanggal : 2 Maret 2010
Pemeriksaan : Trombosit

No.	KODE	TROMBOSIT...X 10^3
1	A	1.156
2	B	1.512

Surabaya, 3 Maret 2010
Deputi Manager Mutu

dr Koesprijani, Sp.PK.
Nip.196402231990032001

KAN
Komite Akreditasi Nasional
LABORATORIUM PENGUJI
LP-399-IDN

Lampiran 9

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 15/EC/KEPK/FKUA/2010

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERJUDUL :

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA (*PHOENIX DACTYLIFERA L*) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT DARAH TIKUS PUTIH YANG DIJADIKAN TROMBOSITOPENIA DENGAN INDUKSI HEPARIN

PENELITI UTAMA :

Roihatul Zahroh (NIM: 090810140/M)

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :

Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.

Surabaya, 19 April 2010

KETUA

UNIVERSITAS AIRLANGGA KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN

Prof. M. Sajid Darmadipura, dr., SpS, SpBS

Lampiran 10

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL BINA PELAYANAN MEDIK
BALAI BESAR LABORATORIUM KESEHATAN SURABAYA
Jalan Karangmenjangan No. 18 Surabaya 60286
Telepon Pelayanan: (031) 5020306, TU: (031) 5021451 Faksimili: (031)5020388
Website: bblksurabaya.com : Surat elektronik: bblksub@yahoo.co.id

INDONESIA SEHAT 2010

HASIL PEMERIKSAAN HEMATOLOGI

Jenis bahan : **Darah tikus**
Jumlah sample : **24**
Dikirim oleh : **Roihatul Zahroh,S.Kep Ners.**
Fakultas : **Kedokteran Univ. Airlangga Surabaya**
Diterima tanggal : **06 April 2010**
Dikerjakan tanggal : **06 April 2010**
Pemeriksaan : **Hitung jumlah Trombosit**

No	Kode	Hasil Trombosit… X 10^3
1	K0	1.077
2	K0	921
3	K0	1.068
4	K0	989
5	K0	1.053
6	K0	1.125
7	K0	1.058
8	K0	973

No	Kode	Hasil Trombosit… X 10^3
1	K1	1.036
2	K1	969
3	K1	1.050
4	K1	1.020
5	K1	1.129
6	K1	1.074
7	K1	987
8	K1	1.033

No	Kode	Hasil Trombosit… X 10^3
1	K2	970
2	K2	1.077
3	K2	1.035
4	K2	1.125
5	K2	1.079
6	K2	996
7	K2	1.020
8	K2	1.082

Surabaya, 06 April 2010
Manager Mutu

Dr Meisuryani Chandra
195702021984102001

KAN
Komite Akreditasi Nasional
LABORATORIUM PENGUJI
LP-399-IDN

Lampiran 11

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL BINA PELAYANAN MEDIK
BALAI BESAR LABORATORIUM KESEHATAN SURABAYA
Jalan Karangmenjangan No. 18 Surabaya 60286
Telepon Pelayanan: (031) 5020306, TU: (031) 5021451 Faksimili: (031)5020388
Website: bblksurabaya.com : Surat elektronik: bblksub@yahoo.co.id

INDONESIA SEHAT 2010

HASIL PEMERIKSAAN HEMATOLOGI

Jenis bahan : **Darah tikus**
Jumlah sample : **24**
Dikirim oleh : **Roihatul Zahroh,S.Kep Ners.**
Fakultas : **Kedokteran Univ. Airlangga Surabaya**
Diterima tanggal : **08 April 2010**
Dikerjakan tanggal : **08 April 2010**
Pemeriksaan : **Hitung jumlah Trombosit**

No	Kode	Hasil Trombosit… X 10^3
1	K0	1.097
2	K0	964
3	K0	1.055
4	K0	976
5	K0	1.026
6	K0	1.036
7	K0	1.101
8	K0	978

No	Kode	Hasil Trombosit… X 10^3
1	K1	1.306
2	K1	1.196
3	K1	1.456
4	K1	1.271
5	K1	1.399
6	K1	1.431
7	K1	1.184
8	K1	1.289

No	Kode	Hasil Trombosit… X 10^3
1	K2	1.292
2	K2	1.502
3	K2	1.384
4	K2	1.367
5	K2	1.484
6	K2	1.246
7	K2	1.371
8	K2	1.507

Surabaya, 08 April 2010
Manager Mutu

Dr Meisuryani Chandra
195702021984102001

KAN
Komite Akreditasi Nasional
LABORATORIUM PENGUJI
LP-399-IDN

Lampiran 12

Rerata jumlah trombosit darah pada tiap kelompok

Report

KELOMPOK		BERAT BADAN	THROMBOSIT AWAL	THROMBOSIT AKHIR
KONTROL	Mean	199,688	1,03300	1,02912
	Std. Deviation	,594	6,6257E-02	5,3688E-02
	N	8	8	5
FLAVONOID 0.4	Mean	199,938	1,03725	1,29150
	Std. Deviation	,177	4,9902E-02	,10446
	N	8	8	8
FLAVONOID 0.8	Mean	199,688	1,04800	1,38163
	Std. Deviation	,594	5,1586E-02	,10662
	N	8	8	8

Data uji Homogenitas

Oneway

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
BERAT BADAN	KONTROL	8	199,688	,594	,210
	FLAVONOID 0.4	8	199,938	,177	6,250E-02
	FLAVONOID 0.8	8	199,688	,594	,210
	Total	24	199,771	,489	9,972E-02
THROMBOSIT AWAL	KONTROL	8	1,03300	6,6257E-02	2,34E-02
	FLAVONOID 0.4	8	1,03725	4,9902E-02	1,76E-02
	FLAVONOID 0.8	8	1,04800	5,1586E-02	1,82E-02
	Total	24	1,03942	5,4272E-02	1,11E-02

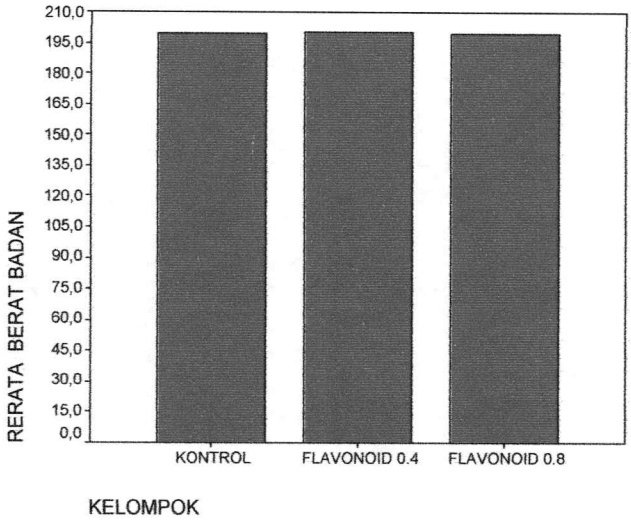
ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BERAT BADAN	Between Groups	,333	2	,167	,679	,518
	Within Groups	5,156	21	,246		
	Total	5,490	23			
THROMBOSIT AWAL	Between Groups	9,563E-04	2	4,782E-04	,150	,861
	Within Groups	6,679E-02	21	3,180E-03		
	Total	6,775E-02	23			

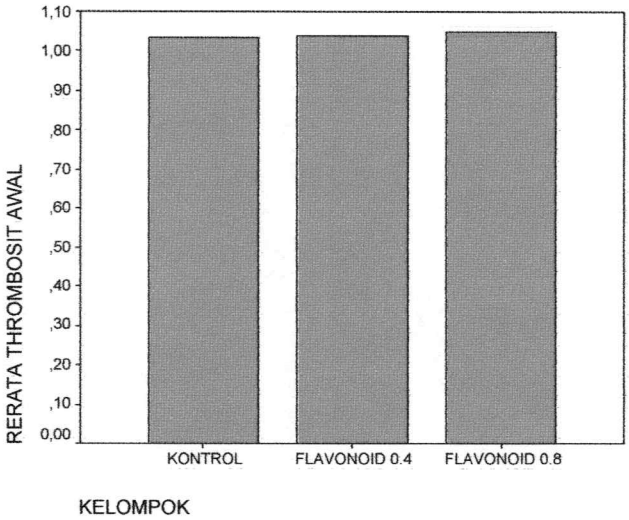
Lampiran 13

Grafik rerata berat badan pada tiap kelompok

Means Plots



Grafik rerata jumlah trombosit awal pada tiap kelompok



Lampiran 14

Data uji normalitas antara kelompok perlakuan

NPar Tests

KELOMPOK = KONTROL

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		BERAT BADAN	THROMBOSIT AWAL	THROMBOSIT AKHIR
N		8	8	8
Normal Parameters[a,b]	Mean	199,688	1,03300	1,02912
	Std. Deviation	,594	6,6257E-02	5,3688E-02
Most Extreme Differences	Absolute	,451	,244	,205
	Positive	,299	,128	,205
	Negative	-,451	-,244	-,147
Kolmogorov-Smirnov Z		1,275	,689	,578
Asymp. Sig. (2-tailed)		,078	,729	,891

a. Test distribution is Normal.

b. *Calculated from data.*

c. KELOMPOK = KONTROL

KELOMPOK = FLAVONOID 0.4

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		BERAT BADAN	THROMBOSIT AWAL	THROMBOSIT AKHIR
N		8	8	8
Normal Parameters[a,b]	Mean	199,938	1,03725	1,29150
	Std. Deviation	,177	4,9902E-02	,10446
Most Extreme Differences	Absolute	,513	,149	,195
	Positive	,362	,149	,195
	Negative	-,513	-,115	-,159
Kolmogorov-Smirnov Z		1,451	,422	,551
Asymp. Sig. (2-tailed)		,030	,994	,922

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = FLAVONOID 0.4

KELOMPOK = FLAVONOID 0.8

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		BERAT BADAN	THROMBOSIT AWAL	THROMBOSIT AKHIR
N		8	8	8
Normal Parameters[a,b]	Mean	199,688	1,04800	1,38162
	Std. Deviation	,594	5,1586E-02	,10662
Most Extreme Differences	Absolute	,451	,213	,207
	Positive	,299	,130	,175
	Negative	-,451	-,213	-,207
Kolmogorov-Smirnov Z		1,275	,602	,584
Asymp. Sig. (2-tailed)		,078	,861	,885

a. Test distribution is Normal.

b. *Calculated from data.*

c. KELOMPOK = FLAVONOID 0.8

Lampiran 15

Data pengamatan jumlah trombosit darah setelah diberi air minum

General Linear Model

T-Test

KELOMPOK = KONTROL

Paired Samples Statistics[a]

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	THROMBOSIT AWAL	1,03300	8	6,6257E-02	2,34E-02
	THROMBOSIT AKHIR	1,02913	8	5,3688E-02	1,90E-02

a. KELOMPOK = KONTROL

Paired Samples Test[a]

		Paired Differences			t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean			
Pair 1	THROMBOSIT AWAL - THROMBOSIT AKHIR	3,87E-03	4,3079E-02	1,52E-02	,254	7	,806

a. KELOMPOK = KONTROL

Lampiran 16

Data pengamatan jumlah trombosit darah setelah diberi ekstrak buah kurma (flavonoid glukoside 0,4 mg)

General Linear Model

T-Test

KELOMPOK = FLAVONOID 0.4

Paired Samples Statistics[a]

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	THROMBOSIT AWAL	1,03725	8	4,9902E-02	1,76E-02
	THROMBOSIT AKHIR	1,29150	8	,10446	3,69E-02

a. KELOMPOK = FLAVONOID 0.4

Paired Samples Test[a]

		Paired Differences			t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean			
Pair 1	THROMBOSIT AWAL - THROMBOSIT AKHIR	-,25425	,10129	3,58E-02	-7,100	7	,000

a. KELOMPOK = FLAVONOID 0.4

Lampiran 17

Data pengamatan jumlah trombosit darah setelah diberi ekstrak buah kurma (flavonoid glukoside 0,8 mg)

General Linear Model

T-Test

KELOMPOK = FLAVONOID 0.8

Paired Samples Statistics[a]

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	THROMBOSIT AWAL	1,04800	8	5,1586E-02	1,82E-02
	THROMBOSIT AKHIR	1,38163	8	,10662	3,77E-02

a. KELOMPOK = FLAVONOID 0.8

Paired Samples Test[a]

		Paired Differences			t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean			
Pair 1	THROMBOSIT AWAL - THROMBOSIT AKHIR	-,33362	7,962E-02	2,82E-02	-11,85	7	,000

a. KELOMPOK = FLAVONOID 0.8

Lampiran 18

Data perubahan jumlah trombosit darah antar kelompok perlakuan

General Linear Model

Univariate Tests

Dependent Variable: PERUBAHAN THROMBOSIT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	,504	2	,252	40,968	,000
Error	,123	20	6,149E-03		

The F tests the effect of KELOMPOK. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

UJI *LSD*

Estimated Marginal Means

Descriptive Statistics

Dependent Variable: PERUBAHAN THROMBOSIT

KELOMPOK	Mean	Std. Deviation	N
KONTROL	-3,88E-03	4,308E-02	8
FLAVONOID 0.4	,2542	,1013	8
FLAVONOID 0.8	,3336	7,962E-02	8
Total	,1947	,1652	24

Pairwise Comparisons

Dependent Variable: PERUBAHAN THROMBOSIT

(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[a]
KONTROL	FLAVONOID 0.4	-,267	,040	,000
	FLAVONOID 0.8	-,337	,039	,000
FLAVONOID 0.4	FLAVONOID 0.8	-7,070E-02	,040	,094

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Lampiran 19

Univariate Analysis of Variance

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
KELOMPOK	1,00	KONTROL	8
	2,00	FLAVONOID 0.4	8
	3,00	FLAVONOID 0.8	8

Descriptive Statistics

Dependent Variable: PERUBAHAN THROMBOSIT

KELOMPOK	Mean	Std. Deviation	N
KONTROL	-3,88E-03	4,308E-02	8
FLAVONOID 0.4	,2542	,1013	8
FLAVONOID 0.8	,3336	7,962E-02	8
Total	,1947	,1652	24

Tests of Between-Subjects Effects

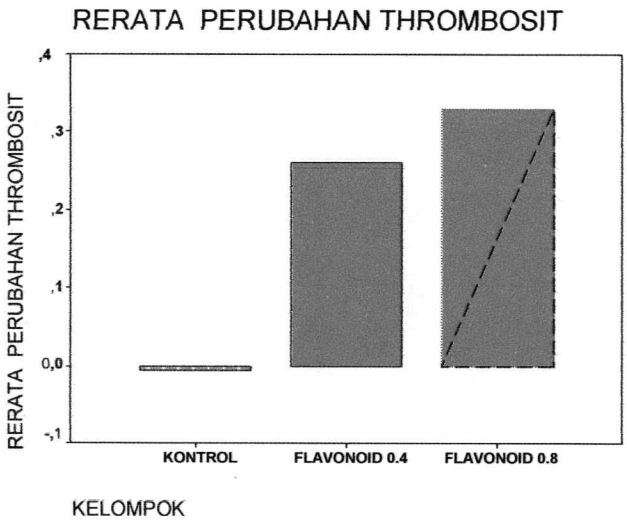
Dependent Variable: PERUBAHAN THROMBOSIT

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	,504[a]	3	,168	27,347	,000
Intercept	6,568E-03	1	6,568E-03	1,068	,314
BB	6,214E-03	1	6,214E-03	1,011	,327
KEL	,504	2	,252	40,968	,000
Error	,123	20	6,149E-03		
Total	1,537	24			
Corrected Total	,627	23			

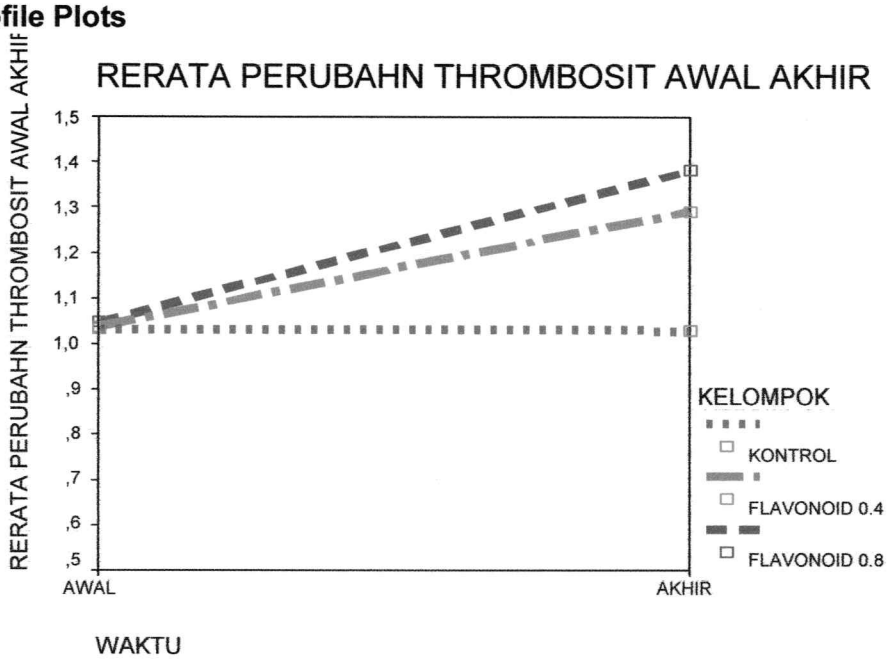
Lampiran 20

Grafik perubahan jumlah trombosit darah

Profile Plots



Profile Plots



Lampiran 21

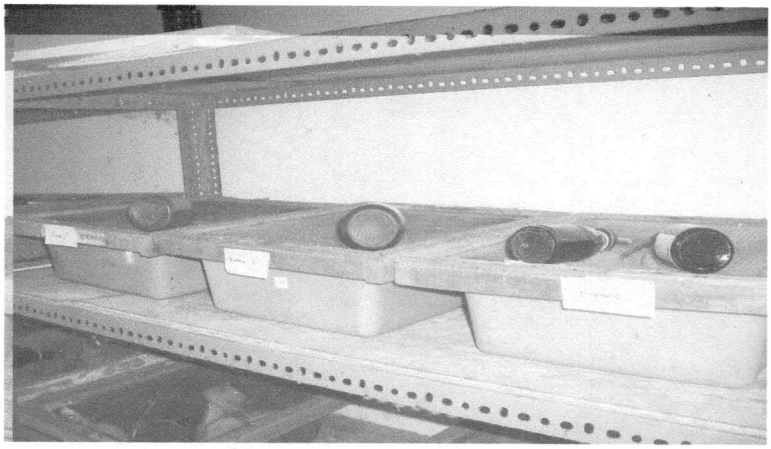


Foto 1. kandang hewan coba

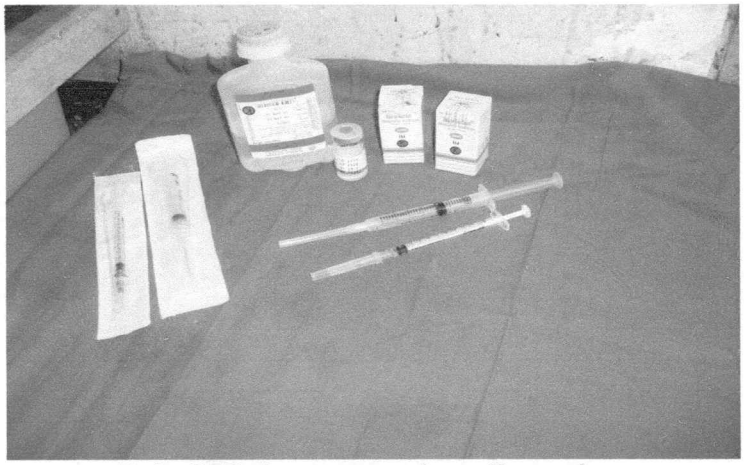


Foto 3. Bahan yang akan digunakan

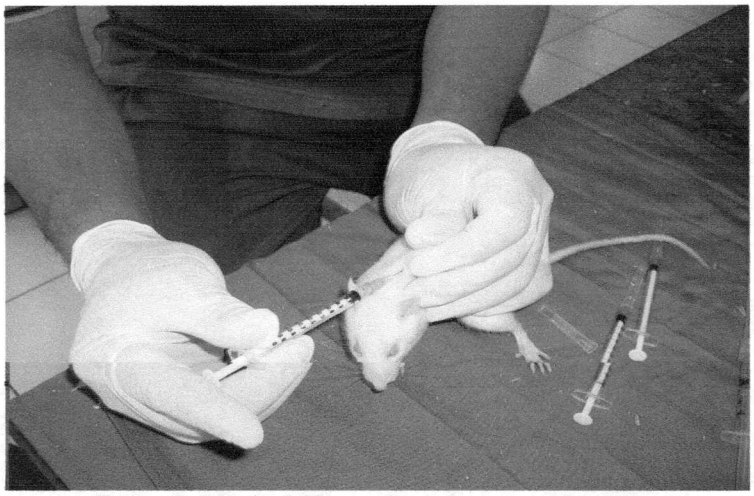


Foto 4. injeksi Heparin secara subcutan

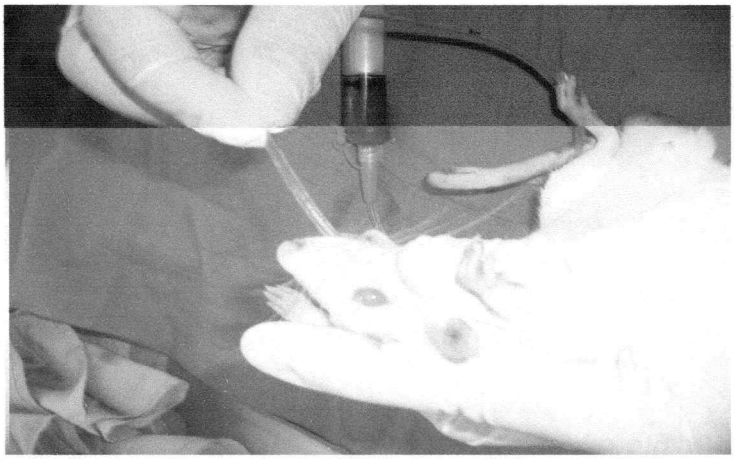


Foto 5. Cara memasukan ekstrak buah kurma (per sonde)

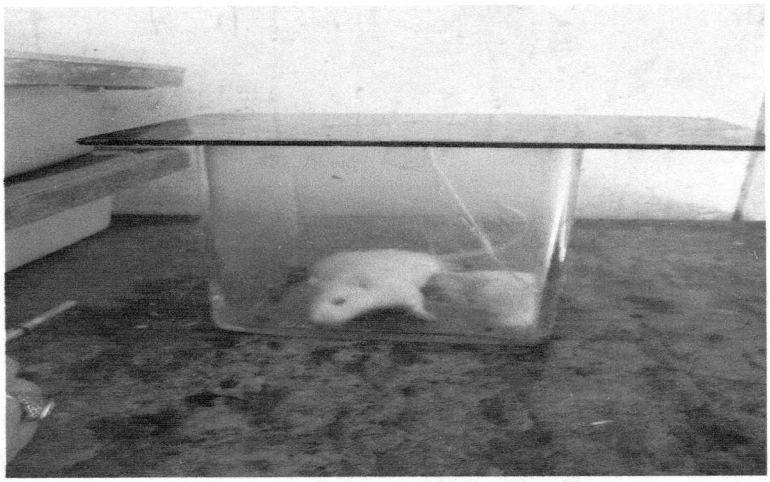


Foto 6. Cara pembiusan tikus

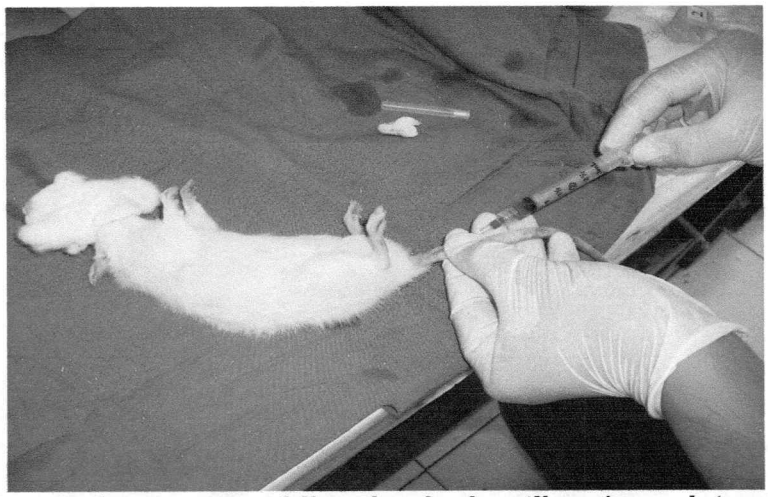


Foto 7. Cara pengambilan darah ekor tikus (vena lateral)

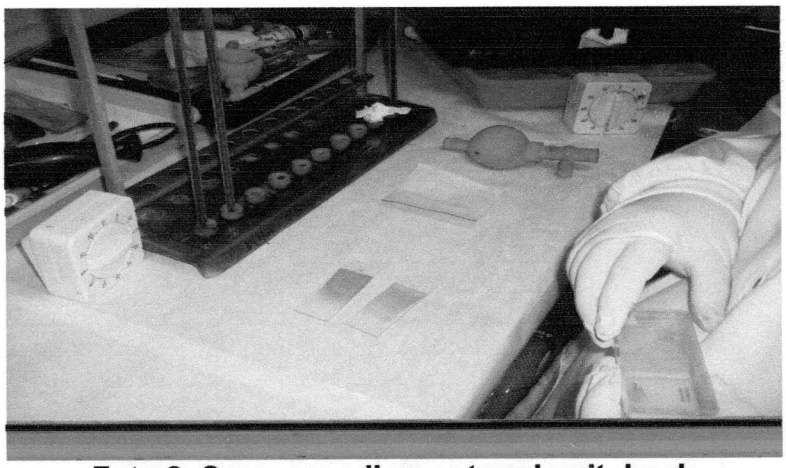


Foto 8. Cara pemeriksaan trombosit darah

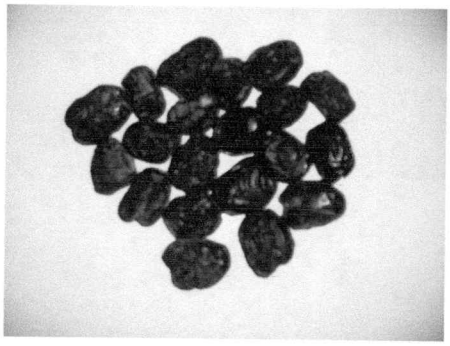


Foto 9. Buah kurma Ajwah

Foto 10. ekstrak buah kurma

Foto 11. Pengenceran ekstrak buah kurma