

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tanaman Singkong (*Manihot utilisima* Pohl)**

##### **1. Klasifikasi Tanaman**

Klasifikasi tanaman singkong (*Manihot u tillisima* Pohl) sebagai berikut :

Divisi	: Spermatophyta	
Sub divisi	: Angiospermae	
Kelas	: Dicotyledonae	
Bangsa	: Euphorbiales	
Suku	: Euphorbiaceae	
Marga	: Manihot	
Jenis	: <i>Manihot utilisima</i> Pohl	(Depkes RI 2000)

##### **2. Nama Daerah**

Tanaman singkong dikenal dengan berbagai nama lain yaitu ubi kayu dan garingkau (Sumatera), anpen singkong, ubi singkong, singkong, ubi kayu (Jawa), kasela (Bali), lau ai, ali uhi, uwi kayu (Nusa Tenggara), kasubi, lame ayu, bata ayu (Sulawesi), mangkale, kawawa, kasbi, mangkau, asbi, kasibi (Maluku) (Depkes RI 2000).

##### **3. Morfologi Tanaman**

Tanaman singkong merupakan perdu yang tidak bercabang atau bercabang sedikit, tinggi 2-7 m. Batang dengan tanda bekas daun yang bertonjolan. Umbi akar besar, memanjang, dengan kulit berwarna coklat suram. Tangkai daun 6-35

cm; helaian daun sampai pangkal berbagai menjari 3-9 (daun yang tertinggi kerap kali bertepi rata), dengan taju yang bentuknya berbeda. Daun penumpu kecil, rontok. Bunga dalam tandan yang tidak rapat, 3-5 tandan terkumpul pada ujung batang, pada pangkal tunggal, panjang 1 cm. Bunga jantan : tenda bunga bentuk lonceng, bertaju 5, benang sari 10, berseling panjang dan pendek, tertancap sekitar penebalan dasar bunga yang kuning, berbentuk cincin, tangkai putik bersatu, sangat pendek, dengan kepala putik yang lebar berwarna mentega, dan berlekuk banyak. Buah bentuk bola telur, dengan 6 papan yang membujur; biji dengan alat tambahan berlekuk pada pangkalnya (Depkes RI 2000).

#### **4. Kandungan Kimia**

Daun singkong (*Manihot utilisima* Pohl.) mengandung flavonoid dan saponin (Depkes RI 2000).

**4.1. Flavonoid.** Senyawa flavonoid termasuk golongan fenol, karena itu warnanya kuning atau merah jingga berubah bila ditambah basa atau amonia, jadi senyawa ini mudah dideteksi pada kromatogram atau dalam larutan (Harborne 1987). Fungsi flavonoid untuk tanaman antara lain sebagai pengatur pertumbuhan dan perkembangan tanaman muda, aroma, warna bunga, pengaturan fotosintesis. Selain itu juga sebagai pelindung dari serangan abiotik atau biotik dan beraksi unik seperti *UV-filter*, berfungsi sebagai sinyal molekuler, komposisi alelopatik, fitoaleksin, agen detoksifikasi, komposisi pertahanan antimikroba (Amalesh *et al.* 2011). Flavonoid mempunyai cincin piran yang menghubungkan rantai tiga karbon dengan cincin benzen (Robinson 1995). Flavonoid umumnya terdapat dalam tumbuhan, terikat pada gula sebagai glikosida.

**4.2. Saponin.** Senyawa saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air dan pada konsentrasi rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah. Senyawa saponin mempunyai rasa pahit yang menusuk, biasanya menyebabkan bersin dan iritasi pada selaput lendir dan bersifat racun terhadap hewan berdarah dingin seperti ikan. Saponin dalam konsentrasi yang rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah dan dapat membentuk larutan klorida dalam air, sehingga membentuk busa yang mantap pada penggojogan (Robinson 1995).

## **5. Khasiat**

Umbi *Manihot utilisima* berkhasiat sebagai obat borok, obat beri-beri dan penurun panas. Untuk obat borok dipakai  $\pm$  100 gram umbi segar *Manihot utilisima*, dikupas lalu dicuci dan diparut. Hasil parutan ditempelkan pada luka dan dibalut (Depkes RI 2000). Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa ekstrak metanol daun singkong memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 0,287 mg/ml. (Yuslida *et al* 2012).

## **B. Simplisia**

### **1. Pengertian Simplisia**

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga, kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, hewani, dan mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh atau bagian tanaman atau eksudat tanaman. Simplisia nabati tidak boleh mengandung lendir

atau pengotor lainnya, tidak mengandung racun dan bahan berbahaya. Simplisia hewani adalah berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat yang dihasilkan oleh hewan yang belum diolah berupa zat kimia murni. Simplisia mineral adalah simplisia yang belum diolah atau sudah diolah dengan cara yang sederhana belum berupa zat kimia yang murni (Depkes RI 1985).

## **2. Pengumpulan Simplisia**

Simplisia yang digunakan pada penelitian ini adalah simplisia nabati dan bagian yang digunakan adalah daun. Kadar senyawa aktif dalam satu simplisia berbeda-beda tergantung pada bagian yang digunakan, umur tanaman atau bagian tanaman saat dipanen, waktu panen, dan tempat tumbuh. Pemanenan atau pengumpulan dilakukan pada saat daun yang tua. Daun yang diambil dipilih yang telah membuka sempurna dan terletak pada bagian cabang atau batang yang menerima sinar matahari sempurna, sehingga daun tersebut terjadi kegiatan fotosintesis sempurna (Depkes RI 1985).

## **3. Pengeringan**

Pengeringan bertujuan untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama, dan untuk menjamin keawetan dan mencegah timbulnya jamur serta bakteri. Pengeringan pada dasarnya ada 2 cara yaitu pengeringan secara alamiah dan pengeringan secara buatan. Pengeringan secara alamiah dapat dilakukan dengan panas sinar matahari langsung. Cara ini dilakukan untuk mengeringkan bagian tanaman yang relatif keras seperti kayu, biji dan simplisia dengan kandungan senyawa aktif yang relative stabil apabila terkena panas (Depkes RI 1985).

Pengeringan alamiah lainnya dengan diangin-anginkan dan tidak dipanaskan di bawah sinar matahari langsung. Cara ini dilakukan untuk mengeringkan bagian tanaman yang lunak seperti bunga dan daun. Pengeringan buatan dapat menghasilkan simplisia dengan mutu yang lebih baik karena pengeringan akan lebih merata dan waktu pengeringan akan lebih cepat, tanpa dipengaruhi oleh keadaan cuaca. Pengurangan kadar air untuk mengurangi reaksi enzimatik yang akan mencegah penurunan mutu atau perusakan simplisia. Hasil penelitian menyatakan bahwa reaksi enzimatik tidak berlangsung bila kadar air dalam simplisia kurang dari 10% (Depkes RI 1985).

### **C. Penyarian**

#### **1. Pengertian Penyarian**

Penyarian adalah penarikan zat yang dapat larut dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair. Simplisia yang disari mengandung zat aktif yang dapat larut dan tidak dapat larut. Faktor yang mempengaruhi kecepatan penyarian adalah kecepatan difusi zat yang larut melalui lapisan-lapisan batas antara cairan penyari dengan bahan yang mengandung zat tersebut. Proses penyarian dibagi menjadi pembuatan serbuk, penyarian dan pemekatan (Anonim 1986). Jenis ekstraksi dan cairan penyari yang sebaiknya digunakan, sangat tergantung dari kelarutan bahan kandungan serta stabilitasnya (Voigt 1984).

#### **2. Soxhletasi**

Soxhletasi merupakan metode penyarian yang menggunakan alat soxhlet. Sampel yang akan diekstraksi dimasukkan ke dalam sebuah kantung ekstraksi,

lalu diletakkan di bagian alat Soxhlet dan direndam dengan pelarut yang cocok. Pemanasan akan menyebabkan pelarut menguap ke atas dan akan menetes yang sebelumnya mengalami pengembunan oleh pendingin udara menjadi tetesan yang akan terkumpul kembali, lalu bila melewati batas lubang pipa samping Soxhlet maka akan terjadi sirkulasi yang berulang-ulang dan menghasilkan sirkulasi yang baik (Harborne 1987).

Penyarian berkesinambungan dengan alat Soxhlet merupakan proses untuk menghasilkan ekstrak cair dilanjutkan dengan proses penguapan. Keuntungan cara ini adalah dapat digunakan untuk penyarian pada temperatur tinggi. Pelarut yang digunakan relatif sedikit sehingga secara langsung diperoleh hasil yang lebih pekat dan penyarian dapat berjalan dengan sendirinya, cocok untuk menyari zat-zat yang berjumlah kecil pada simplisianya. Serbuk simplisia disari oleh cairan penyari yang murni, sehingga dapat menyari zat aktif lebih banyak dan penyarian dapat diteruskan sesuai dengan keperluan tanpa menambah volume cairan penyari. Kelemahannya adalah waktu yang dibutuhkan untuk ekstraksi cukup lama sehingga kebutuhan energinya cukup besar (Anonim 1986).

### **3. Pelarut**

Pelarut adalah cairan yang digunakan untuk ekstraksi. Pemilihan pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dari bahan obat tertentu berdasarkan daya larut yang aktif, zat yang tidak aktif serta zat yang tidak diinginkan tergantung preparat yang digunakan (Ansel 1989). Cairan penyari harus stabil secara kimia dan fisika, bereaksi netral, tidak mudah terbakar, selektif yaitu hanya menarik zat berkhasiat

yang dikehendaki dan tidak mempunyai zat berkhasiat (Depkes RI 1986). Dalam penelitian ini digunakan pelarut etanol 70%.

Etanol merupakan larutan penyari yang mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, tidak beracun, bereaksi netral, absorpsinya baik, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit, dapat dicampur dengan air dengan segala perbandingan, dapat memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, juga lebih selektif kapang, serta kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas. Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida antrakinon, flavonoid, steroid, tanin dan saponin (Anonim 1986). Etanol 70% sangat sering digunakan sebagai bahan pelarut karena dihasilkan suatu hasil bahan aktif yang optimal, di mana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan pengekstraksi. Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel, memperbaiki stabilitas dari obat terlarut (Voigt 1994). Kerugiannya adalah harganya mahal (Anonim 1986).

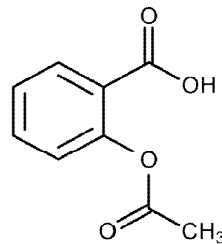
#### **D. Monografi Obat**

##### **1. Aspirin<sup>®</sup>**

**1.1. Struktur kimia.** Aspirin<sup>®</sup> merupakan obat paten berisi zat aktif asam asetil salisilat yang struktur kimianya sebagai berikut :

**1.2. Pemerian dan kelarutan.** Hablur putih, umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur putih, tidak berbau atau berbau lemah. Stabil di udara kering, didalam udara lembab secara bertahap terhidrolisa

dan menjadi asam salisilat dan asam asetat. Sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform, dan dalam eter, agak sukar larut dalam eter murni (Depkes 1995).



**Gambar 2.** Struktur kimia asam asetil salisilat

**1.3. Farmakokinetika.** Aspirin<sup>®</sup> diabsorpsi dengan cepat dan praktis lengkap terutama di bagian pertama duodenum. Namun, karena bersifat asam sebagian zat diserap pula di lambung. Aspirin<sup>®</sup> diserap dalam bentuk utuh, dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati (Tjay & Rahardja 2002).

**1.4. Mekanisme kerja.** Menghambat sintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dari asam arakidonat dalam trombosit oleh adanya proses asetilasi irreversibel dan inhibisi siklooksigenase, suatu enzim penting dalam sintesis prostaglandin dan tromboksan A<sub>2</sub> (Mycek *et al.* 1995).

**1.5. Efek samping.** Pada dosis biasa, efek samping utama Aspirin<sup>®</sup> adalah gangguan pada lambung. Aspirin<sup>®</sup> adalah suatu asam dengan harga pK<sub>a</sub> 3,5 sehingga pada pH lambung tidak terlarut sempurna dan partikel Aspirin<sup>®</sup> dapat berkontak langsung dengan mukosa lambung. Akibatnya mudah merusak sel mukosa lambung bahkan sampai timbul perdarahan pada lambung. Gejala yang timbul akibat perusakan sel mukosa lambung oleh pemberian Aspirin<sup>®</sup> adalah nyeri epigastrium, indigest rasa seperti terbakar, mual dan muntah. Oleh



karena itu sangat dianjurkan Aspirin<sup>®</sup> diberi bersama makanan dan cairan volume besar untuk mengurangi gangguan saluran cerna (Katzung *et al.* 2004).

**1.6. Interaksi obat.** Interaksi dengan alkohol, kortikosteroid, antalgin, fenilbutazon dan oxyphenbutazone dapat meningkatkan risiko ulserasi saluran gastrointestinal. Aspirin<sup>®</sup> meningkatkan kadar fenitoin. Menurunkan efek urikosurik dari probenesid dan sulfipirazon serta diuretika furosemda dan spironolactone. Kerja analgesiknya diperkuat dengan kodein dan d-propoksifen. Interaksi yang berpotensi fatal: mempotensiasi efek antikoagulan, metotreksat dan hipoglikemi oral.

**1.7. Dosis dan aturan pakai.** Dosis Aspirin<sup>®</sup> secara oral untuk mendapatkan efek analgetik dan antipiretik adalah 300-900 mg, diberikan setiap 4-6 jam dengan dosis maksimum 4 g sehari dan konsentrasi dalam plasma 150-300 mg/ml. Untuk mendapatkan efek antiinflamasi, dosis yang digunakan adalah 4-6 g secara oral per hari. Dosis yang digunakan untuk mendapatkan efek antiagregasi platelet, adalah 60-80 mg secara oral per hari (Katzung *et al.* 2004).

Dosis Aspirin<sup>®</sup> 80 mg per hari (dosis tunggal dan rendah) dapat menghasilkan efek antiplatelet (penghambat agregasi trombosit). Secara normal, trombosit tersebar dalam darah dalam bentuk tidak aktif, tetapi menjadi aktif karena berbagai rangsangan. Membran luar trombosit mengandung berbagai reseptor yang berfungsi sebagai sensor peka atas sinyal-sinyal fisiologik yang ada dalam plasma (Mycek *et al.* 1995).

## 2. PSIDII (kapsul)

**2.1. Komposisi.** Tiap kapsul PSIDII berisi: ekstrak daun jambu biji (*Psidii folium*) 71,4% dan amilum sampai 100% (setara dengan ekstrak *Psidii folium* 500 mg)

**2.2. Indikasi.** PSIDII digunakan sebagai pembantu meningkatkan jumlah trombosit.

**2.3. Cara pemakaian.** PSIDII dikonsumsi sebanyak 1-2 kapsul, 3 kali sehari

## E. Hewan Percobaan

Hewan percobaan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan, berumur 1-2 bulan, berat badan 18-20 g. Pengelompokan dilakukan secara acak terdiri dari 5 ekor mencit.

### 1. Sistematika Hewan Percobaan

Berikut kedudukan mencit dalam sistematika menurut Sugiyanto (1995):

Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Sub Kelas	: Placentalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae
Marga	: Mus
Jenis	: <i>Mus musculus</i>

## **2. Karakteristik Utama Mencit**

Mencit laboratorium adalah hewan yang satu marga dengan mencit liar atau mencit rumah. Hewan ini tersebar di seluruh dunia. Mencit juga banyak ditemukan di daerah yang tidak dekat dengan manusia, asalkan ada makanan dan tempat berlindung. Semua galur mencit adalah turunan mencit liar sudah melalui peternakan selektif. Mencit laboratorium mempunyai berat badan kira-kira sama dengan mencit liar (18-20 g), tetapi setelah ditenakkan secara selektif, sekarang ada berbagai warna bulu dan timbul bermacam-macam galur dengan berat badan yang berbeda-beda (Smith & Mangkoewidjojo 1988).

Kandang mencit harus mudah dibersihkan, tahan lama, tahan gigit, dan mencit tidak dapat lepas. Lingkungan kandang harus tetap kering dan bersih, suhu yang memadai, dan memberi ruang cukup untuk bergerak dengan bebas dalam berbagai posisi. Mencit laboratorium harus selalu disediakan air minum yang tidak terkontaminasi. Air minum dapat diberikan dengan botol-botol gelas atau plastik dan mencit dapat minum melalui pipa gelas atau pipa logam (Smith & Mangkoewidjojo 1988).

Makanan sangat berpengaruh pada kondisi mencit secara keseluruhan. Mencit dewasa makan 3-5 g makanan tiap hari. Kualitas makanan harus tetap terjaga. Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas antara lain bahan makanan mudah dicerna, enak, mencit mau makan, dan aman dari bahan pencemar. Bila tidak ada fasilitas untuk membuat makanan mencit sendiri, dapat digunakan makanan anak ayam (Smith & Mangkoewidjojo 1988).

### **3. Pengambilan Darah Hewan Percobaan**

Pengambilan darah dengan volume yang cukup banyak dilakukan melalui sinus orbitalis darah diambil dari medial canthus sinus orbitalis dan yang penting posisi tabung kapiler harus betul-betul tepat. Cara dekapitasi sering dipakai pada tikus namun kurang estetik. Pengambilan darah melalui jantung atau vena jugularis di leher tidak lazim dipakai (Smith & Mangkoewidjojo 1988).

## **F. Trombosit**

### **1. Definisi**

Trombosit dalam sirkulasi sistemik adalah kepingan-kepingan yang berasal dari sitoplasma megakariosit (Widmann 1983). Trombosit mempunyai bentuk seperti cakram kecil bulat atau oval. Ukurannya lebih kecil dari sel darah merah dan tidak berinti. Jumlah trombosit pada orang dewasa berjumlah sekitar 200.000-500.000 untuk setiap  $\text{mm}^3$  darah. Trombosit dapat hidup dan berfungsi dengan baik selama 9-12 hari (Jones & Wickramasinghe 1995). Pengaturan produksinya dilakukan oleh trombopoietin, analog dengan eritropoietin. Bila kebutuhan hemostatis meningkat atau ada rangsangan terhadap sumsum tulang, maka akan terjadi regenerasi cepat dan aktif. Trombosit yang baru terbentuk berukuran lebih besar dengan bentuk yang tidak beraturan. Trombosit tersebut memiliki kemampuan hemostatis yang lebih baik dibandingkan trombosit tua yang ada di dalam sirkulasi darah (Widmann 1983).

Jumlah trombosit dalam sirkulasi darah tergantung pada kapasitas produksi megakariosit dalam sumsum tulang dan masa hidupnya dalam sirkulasi darah (Sirridge 1983).

## **2. Morfologi**

Dilihat dari morfologinya trombosit dibagi dalam 3 daerah (zone) dengan tiap-tiap daerah mempunyai fungsi khusus. Daerah tepi trombosit adalah plasma membran yang terdapat glicocalix pada permukaan luarnya yang berfungsi sebagai reseptor (Ludhlam 1990). Membran trombosit juga kaya akan fosfolipid, diantaranya faktor III yang dapat meningkatkan pembekuan pada saat hemostatis dan berfungsi dalam metabolisme asam arakidonat (Widmann 1983).

Daerah organela tersusun atas mitokondria, alfa granule, lisosom granula dan dense tubular item. Mitokondria berfungsi dalam metabolisme energi. Alfa granula berisi protein spesifik antara lain fibrinogen, faktor trombosit IV (PF IV), faktor V, Beta tromboglobulin dan Von Willbrand faktor. Lisosom granula merupakan sumber asam hidrolase. Dense granula berisi ADP, serotonin,  $Ca^{2+}$  dan  $Mg^{2+}$ . Dense tubuler sistem yang berasal dari retikulum endoplasmik megakariosit berperan dalam metabolisme asam arachidonat dan  $Ca^{2+}$  (Ludhlam 1990)

## **3. Pembentukan Trombosit**

Trombosit berasal dari sel induk pluripoten yang tidak terikat (*noncommitted pluripotent stem cell*), bila terdapat permintaan, dengan bantuan *Megakariosit-Colony Stimulating Factor* (M-CSF), Trombopoietin dan interleukin maka *noncommitted pluripotent stem cell* akan berdiferensiasi menjadi kelompok sel induk yang terikat (*committed pluripotent stem cell pool*) untuk

membentuk megakarioblas. Sel ini, melalui serangkaian maturasi menjadi megakariosit raksasa. Tidak seperti unsur sel lainnya, megakariosit mengalami endomitosis dimana terjadi pembelahan inti di dalam sel tetapi sel itu sendiri tidak membelah. Sitoplasma sel akhirnya memisahkan diri menjadi trombosit-trombosit (Baldy 2005).

Trombopoietin adalah hormon yang dapat menstimulasi terbentuknya megakariosit yang kemudian akan membentuk trombosit (Pavithran & Duval 2001). Trombopoietin dalam tubuh umumnya diproduksi oleh hati, selain itu trombopoietin juga diproduksi oleh sumsum tulang, ginjal, otak, testis dan limpa (Prow & Raj 1998).

Trombopoietin pada manusia terletak pada kromosom 3q27 (Kaushanky 1998). Trombopoietin terdiri dari 332 asam amino yang terbagi menjadi 2 daerah, yaitu daerah terminal amino dan daerah terminal karboksi. Daerah terminal amino terdiri dari 153 asam amino yang strukturnya memiliki persamaan dengan eritropoietin, sedangkan daerah terminal karboksi terdiri dari 179 asam amino yang memiliki gugus N dan gugus O. Daerah terminal karboksi mengandung molekul-molekul *trombopoietic* yang sangat penting untuk pembentukan trombosit (Prow & Raj 1998).

Pembentukan trombopoietin distimulasi oleh reseptor C-Mpl. Reseptor C-Mpl adalah protein transmembran dengan N-terminal sebagai daerah ekstraseluler dan C-terminal sebagai daerah intraseluler. Gen C-Mpl pada tikus terdapat pada kromosom 4, sedangkan pada manusia terdapat pada kromosom 1p34. Aktifasi dari reseptor C-Mpl akan meningkatkan jumlah megakariosit, meningkatkan masa

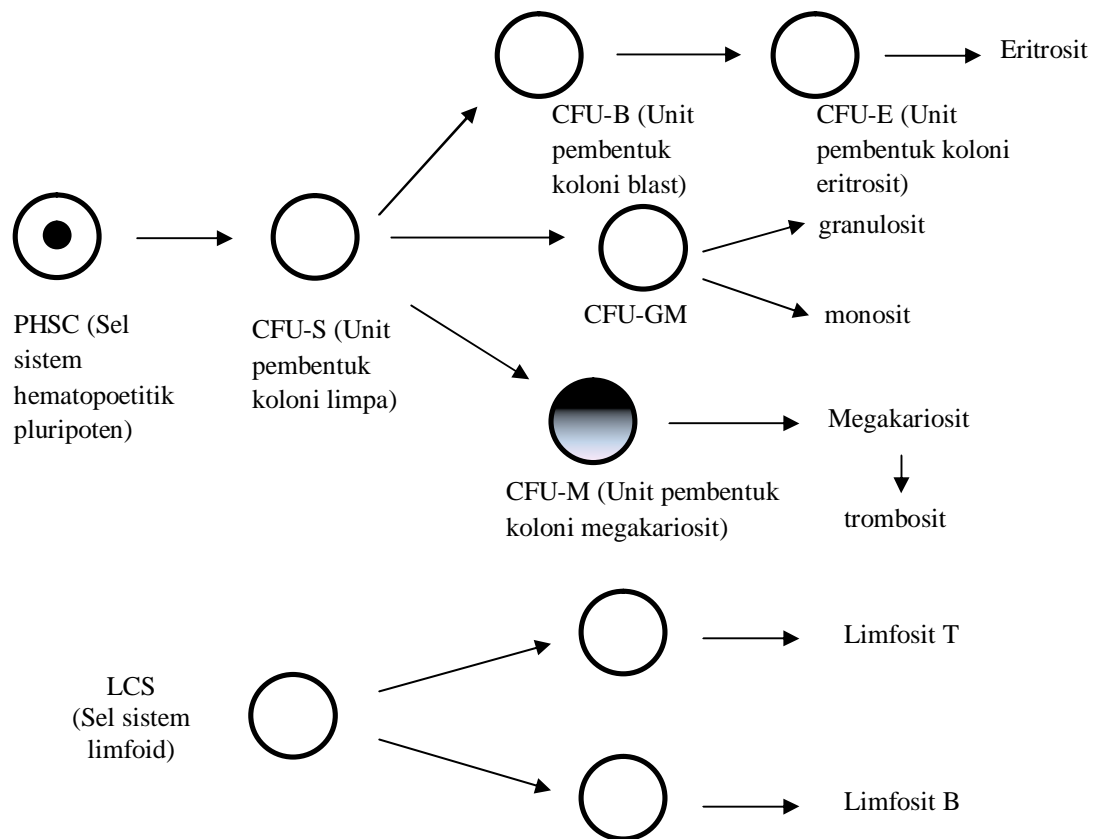
inti, meningkatkan ploidi, dan pemasakan sitoplasma hingga terbentuk trombosit (Prow dan Raj 1998).

Menurut Kaushanky (1998), secara fisiologi trombopoietin berfungsi untuk mendukung pembentukan trombosit dengan pembentukan granula spesifik, membatasi membran dan daerah trombosit, mewujudkan membran protein spesifik trombosit yang mengandung glikoprotein (GP) IIB atau IIIa dengan reseptor fibrinogen dan glikoprotein Ib/V dengan reseptor Von Willebrand, membantu melekatkan megakariosit untuk mengaktifkan glikoprotein IIB atau IIIa, melakukan endomitosis atau reduplikasi membentuk poliploid, pembentukan trombosit dari satu megakariosit dalam serum. Selain trombopoietin beberapa rekombinan sitokin yang lain termasuk IL-3, IL-6, IL-11, Granulosit-Makrofage CSF dan eritropoietin mempunyai efek secara langsung dan tidak langsung secara *in vivo* dan *in vitro* terhadap sel yang terlibat pada proses pembentukan megakariosit (Kaushansky 1998).

Proses pembentukan trombosit didahului oleh proses pembentukan megakariosit. Trombosit dikelilingi oleh sel-sel yang merupakan hasil diferensiasi dari sel megakariosit. Sel megakariosit diproduksi oleh sel-sel yang terdapat dalam sumsum tulang (Prow & Raj 1998).

Bentuk awal dari megakariosit adalah *Burst Forming Unit-Megacaryocyte* (BFU-MK) terbentuk dalam waktu 21 hari. Pembentukan BFU-MK dibantu oleh CD34+, C-KIT+, dan HLA-DR. Tahapan selanjutnya BFU-MK akan mengalami perubahan menjadi koloni megakariosit yaitu *Colony Forming Unit-Megacaryocyte* (CFU-MKs) dalam waktu 12 hari (Prow & Raj 1998), CFU-MKs

akan membentuk promegakarioblas dan megakariblas. Pembentukan awal sel megakariosit (*immature megacaryocyte cell*) dari CFU-MKs melalui proses endoreproduksi (proses reduplikasi) (Pavithran & Doval 2001). Trombosit diproduksi oleh fragmentasi transedotelial sitoplasma dan akan bertahan hidup selama 10 hari (Prow & Raj 1998). Proses pembentukan trombosit dapat dilihat pada gambar 3.



**Gambar 2.** Pembentukan sel darah tepi dari sel stem hematopoetik pluripoten (PHSC)

(Guyton & Hall 1997)



## G. Landasan Teori

Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit kurang dari  $100.000/\text{mm}^3$ . Trombositopenia dapat disebabkan penurunan produksi trombosit, penghancuran dan penyimpanan trombosit yang berlebihan serta perubahan fungsi trombosit (trombositopati). Terjadi perdarahan mukosa, jaringan dalam, dan intrakranial dengan jumlah trombosit kurang dari  $20.000/\text{mm}^3$ , sehingga memerlukan tindakan segera untuk mencegah perdarahan dan kematian (Baldy 2005).

Dalam kasus-kasus trombositopenia menurut Sudhir S. Sekhon & Vivek Roy (2006) menjelaskan juga bahwa trombositopenia disebabkan karena beberapa sebab contohnya seperti pemakaian obat kemoterapi yang secara langsung menghambat megakariosit, pemakaian obat heparin, pemakaian obat yang memiliki efek terhadap trombosit (seperti Aspirin<sup>®</sup>), infeksi, kerusakan organ dan sebab lainya. Aspirin<sup>®</sup> sendiri dilaporkan dapat menurunkan trombosit dari seorang pasien wanita berumur 73 tahun yang sebelumnya diberikan terapi obat clopidogrel (Yunzhen Hu, Min Yuang dan Xiaoyang Lu 2013).

Diketahui bahwa pada tanaman singkong diketahui kaya akan makro dan mikronutrien selain itu juga mengandung senyawa antioksidan ( $\alpha$ -karoten sekitar 23-86 mg/100 g), vitamin C (sekitar 1,7 – 419 mg/100 g), vitamin A, antosianin (flavonoid), saponin, steroid, dan glikosida (Istanin *et al.* 2007).

Flavonoid terdapat pada semua bagian tumbuhan hijau, seperti pada: akar, daun, kulit kayu, benang sari, bunga, buah dan biji buah (Harborne 1987). demikian pula daun singkong juga mengandung saponin, flavonoid (Depkes RI

2000), dan antioksidan yang tinggi sehingga diduga mampu menangkal radikal bebas (Miladiyah 2011).

Flavonoid dan tanin diduga memiliki aktivitas meningkatkan trombosit melalui mekanisme rangsangan terhadap GM-CSF dan IL-3 yang dapat memicu pembentukan sel megakariosit serta memiliki efek dapat memperkuat limpa (Damayanti 2011).

Penelitian daun singkong ini diharapkan mampu memberikan efek peningkatan jumlah trombosit pada mencit yang sebelumnya diinduksi terlebih dahulu dengan Aspirin<sup>®</sup>.

## **H. Hipotesis**

Pemberian ekstrak etanolik daun singkong (*Manihot utilissima* Pohl) dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam sirkulasi darah mencit.

Karena penggunaan dosis ekstrak etanolik daun singkong yang berbeda-beda maka salah satu dari dosis tersebut akan memberikan efek peningkatan trombosit yang paling efektif.