

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Darah

Menurut (Yuni, 2015) Darah adalah jaringan tubuh yang berbeda dengan jaringan tubuh lain, berada dalam konsistensi cair, beredar dalam suatu sistem tertutup yang dinamakan sebagai pembuluh darah dan menjalankan fungsi transport berbagai bahan serta fungsi homeostatis.

Darah adalah satu dari sekian macam cairan yang ada di dalam tubuh manusia. Dalam keadaan normal, komposisi darah manusia adalah plasma darah, sel darah, protein dan zat terlarut lainnya. Plasma darah merupakan bagian darah yang berbentuk cairan jernih kekuningan yang 90% nya adalah air dan bertugas untuk mengedarkan sari makanan ke seluruh tubuh. Sel darah terdiri dari 3 macam, yaitu sel darah merah (eritrosit) sel darah putih (leukosit), dan keeping darah (trombosit). Sel – sel darah ini berasal dari satu induk yang sama, yaitu hemocytoblast (Yuni, 2015).

2.1.1 Keping darah (Trombosit)

Menurut (Ganong, 1983) Trombosit (platelet) adalah salah satu komponen darah yang berupa fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak berinti,dengan ukuran yang lebih kecil dari sel darah merah atau sel darah putih. Trombosit berfungsi sebagai bagian dari mekanisme perlindungan darah untuk

menghentikan perdarahan. Ketika terjadi luka maka trombosit berkumpul pada daerah yang mengalami perdarahan dan mengalami pengaktifan. Setelah mengalami pengaktifan, trombosit akan melekat satu sama lain dengan cara menggumpal untuk membentuk sumbatan yang membantu menutup pembuluh darah dan menghentikan perdarahan. Saat yang sama, trombosit melepaskan bahan yang membantu mempermudah pembekuan .

Keping darah disebut juga trombosit. Sebenarnya, trombosit tidak dapat di pandang sebagai sel utuh karena berasal dari sel raksasa yang berada di sumsum tulang, yang dinamakan megakariosit. Dalam pematangannya, megakariosit ini pecah menjadi 3000 sampai 4000 serpihan sel, yang dinamai sebagai trombosit atau keeping sel (platelet) tersebut. Trombosit mempunyai bentuk cembung dengan garis 0,75-2,25 μ m. Trombosit dengan sendirinya tidak mempunyai inti. Akan tetapi keeping sel ini masih dapat melakukan sintesis protein (Yuni, 2015).

Menurut (Yuni, 2015) trombosit masih mempunyai mitokondria, butir glikogen yang mungkin berfungsi sebagai cadangan energy dan 2 jenis granula, yaitu granula dan granula yang lebih padat. Granula berisi enzim – enzim hidrolase asam yang mengingatkan kita kepada lisosom. Granula lebih padat antara lain berisi factor penggumpalan tertentu (*factor V*), factor pertumbuhan dan beberapa jenis glikoprotein, antara lain fibronectin.

Menurut (Hoffbrand, 1980) Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang dengan fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit –

megakarioblas – timbul dengan proses diferensiasi dari sel asal haemopoietik. Megakariosit matang dengan proses replikasi endomitotic 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 granula dan selanjutnya trombosit dibebaskan. Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovessikulus dalam sitoplasma sel yang bersatu (koalesensi) membentuk membrane batas pemisah (demarkasi) trombosit. Setiap megakariosit menghasilkan sekitar 4.000 trombosit. Interval waktu dari diferensiasi sel asal (stem cell) sampai dihasilkan trombosit sekitar 10 hari pada manusia.

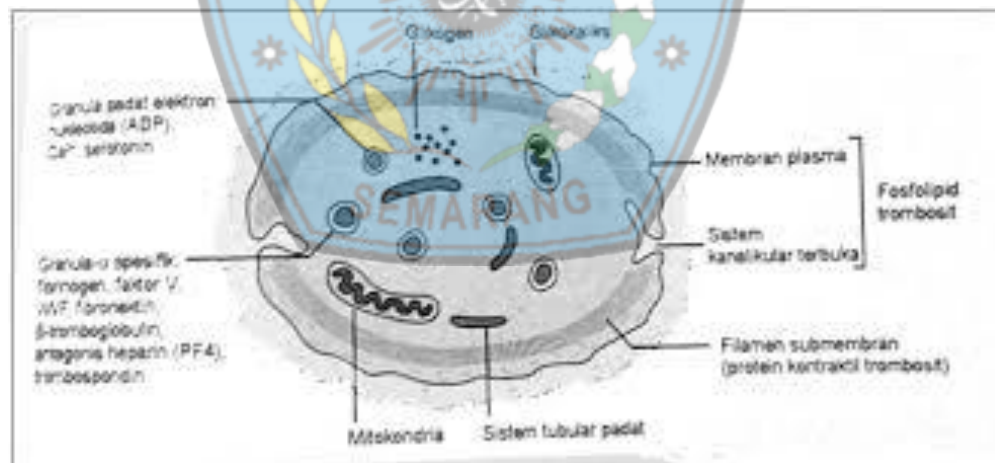
Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit dan dihasilkan oleh hati dan ginjal. Trombosit mempunyai reseptor untuk trombopoietin (C-MPL) dan mengeluarkannya dari sirkulasi, karena itu kadar trombopoietin tinggi pada trombositopenia akibat aplasia sumsum tulang dan sebaliknya. Trombopoietin meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. Jumlah trombosit normal adalah sekitar $250 \times 10^9 / l$ (rentang $150-400 \times 10^9 / l$) dan lama hidup trombosit yang normal adalah 7-10 hari. Hingga sepertiga dari trombosit keluaran sumsum tulang dapat terperangkap dalam limpa yang normal, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 90% pada kasus splenomegali berat (Sulistiyowati, 2009).

2.1.2 Ciri – ciri keping darah (Trombosit)

Menurut (Yuni, 2015) Ciri – ciri keping darah adalah sebagai berikut :

1. Sering disebut sel darah pembeku karena fungsinya dalam proses pembekuan darah.
2. Berukuran lebih kecil dari pada eritrosit maupun lekosit dan tidak berinti.
3. Dalam setiap mm³ terdapat 200.000 – 400.000 trombosit.
4. Dibentuk pada sel megakariosit sumsum tulang.
5. Mempunyai waktu hidup sekitar 10 hari.

2.2 Struktur Trombosit



Gambar 1.1 Gambaran diagramatis ultrastruktur trombosit (Hoffbrand , 1980).

Secara ultrastruktur Menurut (Sulistiyowati, 2009), trombosit terdiri dari :

a. Zona Perifer

Terdiri atas glikokalik, suatu membran ekstra yang terletak di bagian paling luar dan di dalamnya terdapat membran plasma, dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka.

b. Zona Sol-Gel

Terdiri atas mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenin dan kalsium). Selain itu juga terdapat trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktil.

c. Zona Organela

Terdiri atas granula padat, mitokondria, granula α dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik). Granula padat berisi dan melepaskan nukleotida adenin, serotonin, katekolamin dan faktor trombosit. Sedangkan granula α berisi dan melepaskan fibrinogen, PDGF (platelet derived growth factor), enzim lisosom. Terdapat 7 faktor trombosit yang sudah diidentifikasi dan diketahui cirinya. Dua diantaranya dianggap penting yaitu faktor trombosit 3 (membran fosfolipoprotein trombosit) dan faktor trombosit 4 (faktor antiheparin). Glikoprotein permukaan sangat penting dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Adhesi pada kolagen difasilitasi oleh

glikoprotein Ia (GPIa). Glikoprotein Ib (terganggu pada sindrom Bernard Soulier) dan IIb/IIIa (terganggu pada trombastenia) penting dalam perlekatan trombosit pada faktor *Von Willebrand* (VWF) dan karenanya juga perlekatan pada subendotel vaskular. Tempat pengikatan untuk IIb/IIIa juga merupakan reseptor untuk fibrinogen yang penting dalam agregasi trombosit. Membran plasma berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk suatu sistem membran (kanalikular) terbuka yang menyediakan permukaan reaktif yang luas tempat protein koagulasi plasma diabsorpsi secara selektif. Fosfolipid membran (yang dulu dikenal sebagai faktor trombosit 3) sangat penting dalam konversi faktor koagulasi X menjadi Xa dan protrombin (faktor 11) menjadi trombin (faktor IIa).

2.2.3. Fisiologi Trombosit

Menurut (Sulistyowati, 2009) pada kondisi fisiologis, trombosit berada pada keadaan istirahat dan tidak berinteraksi dengan komponen darah lainnya atau dengan endotelium. Produk-produk yang aktif secara biologik yang dilepaskan oleh pembuluh darah yang terluka, seperti Adenosine diphosphate (ADP), trombin, tromboksan A₂, epinefrin, dan enzim proteolitik serta stress trauma maupun kontak dengan permukaan sintesis dapat mengaktifkan trombosit. Trombosit bila diaktifkan, akan mengalami kontraksi dan membentuk *pseudopodia*. Selama proses kontraksi, berbagai senyawa maupun granula terkonsentrasi pada bagian pusat trombosit dan bila kontraksi makin kuat, membran organela robek selanjutnya isi dikeluarkan lewat sistem kanal terbuka.

Senyawa ini kemudian berinteraksi dengan reseptor membran trombosit terdekat, yang akan mengakibatkan pengaktifan lebih lanjut, sehingga makin banyak trombosit yang diaktifkan. Selain berinteraksi dengan trombosit, beberapa senyawa juga berinteraksi dengan sel endotel terdekat. Formasi *pseudopodia* ini meningkatkan adhesi trombosit (trombosit melekat pada permukaan bukan trombosit, misalnya pada kolagen/membran basalis) maupun agregasi (interaksi antar trombosit).

Setelah terjadi adhesi trombosit, selanjutnya akan dilepas ADP. Proses ini bersifat reversibel, yang terlihat sebagai gelombang pertama pada tes agregasi trombosit. Bila konsentrasi ADP meningkat, terjadilah agregasi trombosit. Selain ADP, juga dilepas serotonin yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memberi kesempatan untuk pembentukan sumbat hemostatik primer, yang terdiri atas trombosit dan fibrin. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid (faktor trombosit 3) yang bersifat irreversibel. Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan.

Kejadian yang berurutan mulai dari agregasi trombosit, peningkatan reaksi pelepasan, pengaktifan trombosit 3 merupakan proses yang irreversibel, tampak sebagai gelombang 2 dalam grafik tes agregasi trombosit. Hasil seluruh proses ini akhirnya terbentuk sumbat hemostatik primer. Granula α , selain melepaskan faktor prokoagulan dan produk yang mengaktifkan trombosit, juga

melepas PDGF yang kemudian terikat dengan reseptor, yang akan menghambat sekresi trombosit maupun agregasi yang diinduksi oleh trombin. Agonis trombosit terlarut berinteraksi dengan reseptor-reseptor spesifiknya pada permukaan sel. Interaksi tersebut menstimulasi Phospholipase C melalui protein-G. Phospholipase C yang diaktifkan membelah Phosphatidilinositol 4,5 – biphosphat (PIP₂) menjadi Inositol 1,4,5-triphosphat (IP₃) dan diasilgliserol. IP₃ merupakan second messenger aktif yang memicu peningkatan kalsium intraseluler yang kemudian akan menjadi second messenger kunci pada transduksi sinyal intraseluler. Peningkatan kalsium bebas sitolitik menggambarkan sebuah langkah penting pada aktivasi trombosit, termasuk juga adhesi, perubahan bentuk, sekresi, agregasi, dan aktivitas prokoagulan. Bergantung pada agonis trombosit yang digunakan, kalsium dilepaskan dari tempat penyimpanan utama yaitu pada sistem tubuler densa, dan masuk ke sitosol melalui cairan ekstraseluler menyeberangi membran trombosit melewati Cachannel spesifik. ADP yang terikat pada reseptor (integrin, aggregin) di permukaan trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A untuk memecah fosfolipid membran trombosit sehingga asam arakidonat dilepaskan. Enzim siklooksigenase-1 (COX-1, prostaglandin sintase) mengkatalisis transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂), lalu enzim peroksidase mengubah PGG₂ menjadi PGH₂ (prostaglandin H₂). Selanjutnya PGH₂ akan diubah oleh enzim tromboksan sintetase menjadi tromboksan A₂ (TxA₂) yang merupakan agonis trombosit poten. Pemajanan

kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom, β -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin (faktor trombosit, faktor trombosit). Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Tromboksan A₂ tidak hanya memperkuat agregasi trombosit, tetapi juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit. Salah satu zat yang berfungsi demikian adalah prostasiklin (PGI₂) yang disintesis oleh sel endotel vaskular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskular normal.²⁷ Proses umpan balik positif ini menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel. Sekresi terjadi ketika konsentrasi kalsium sitolitik melebihi tingkat tertentu yang lebih tinggi dibanding kadar yang dibutuhkan untuk menginduksi perubahan bentuk dan aktivasi GP IIa-IIIa. Substansi yang dilepaskan pada saat sekresi trombosit akan membantu koagulasi (fibrinogen yang mengandung α -granul, vWf, trombosit faktor 4, β -tromboglobulin, trombospondin, trombosit derived growth-factor, corpus densa yang mengandung ADP, ATP, ion kalsium, serotonin).

P-selectin (CD62P) merupakan suatu reseptor adhesi yang terletak pada membran sebelah dalam α -granul pada trombosit istirahat. P-selectin dilepaskan pada permukaan trombosit yang teraktivasi pada saat membran α -granul internal berintegrasi ke dalam membran sitoplasma dan berperan sebagai marker sekresi

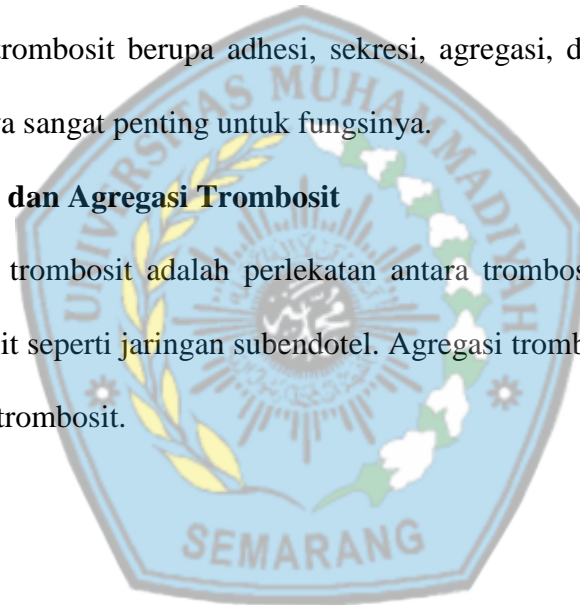
trombosit. P-selectin berfungsi sebagai reseptor pengikatan trombosit teraktivasi pada leukosit (Sulistiyowati, 2009).

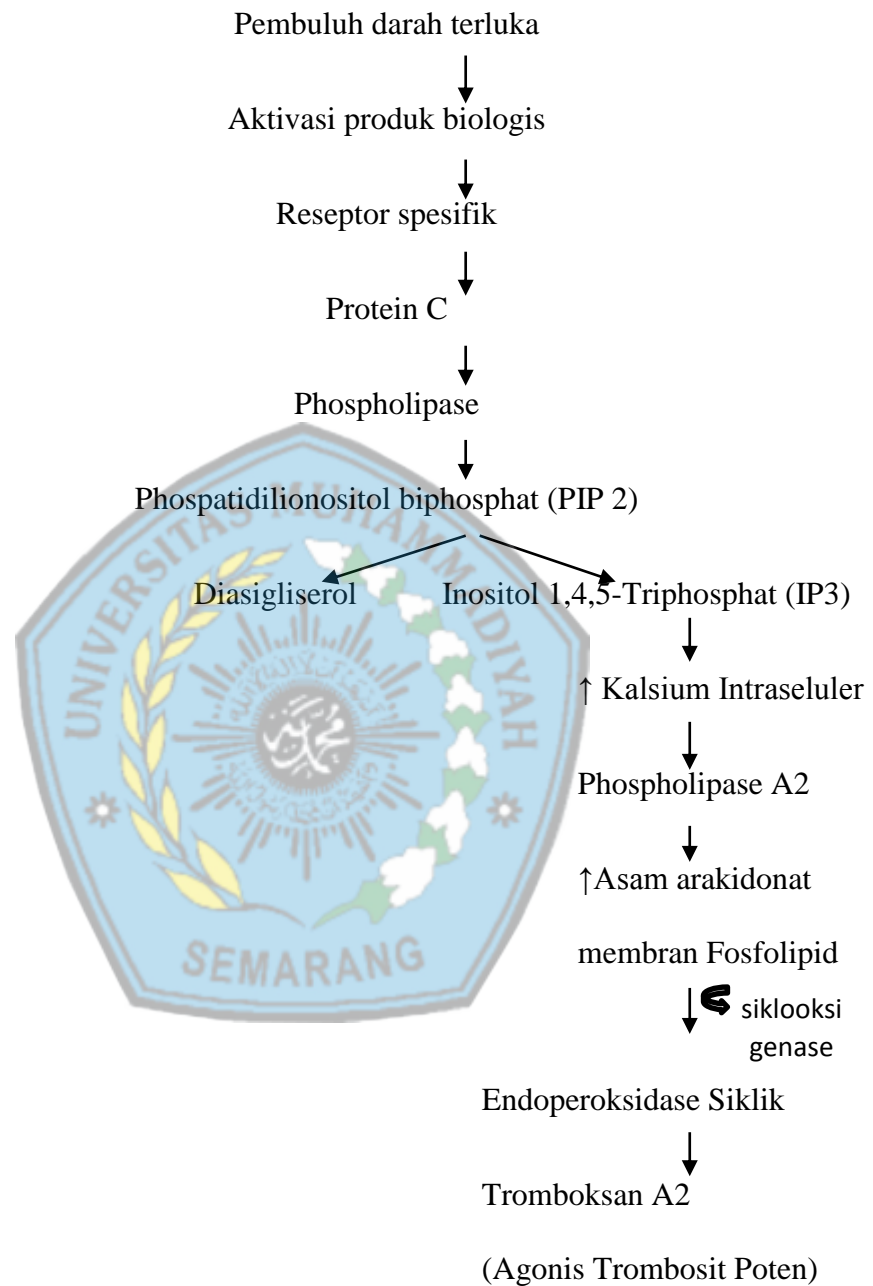
2.2.4. Fungsi trombosit

Menurut (Darmawan, 1987) Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya.

2.2.5. Adhesi dan Agregasi Trombosit

Adhesi trombosit adalah perlekatan antara trombosit dengan permukaan bukan trombosit seperti jaringan subendotel. Agregasi trombosit adalah perlekatan antara sesama trombosit.





Gambar 1.2. Skema aktivasi trombosit.

Dikutip dari: Firkin BG, The Thrombocyte and Its Disorders. Boston: MTP Press Limited; 1984, 56-86

2.2.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Agregasi

Menurut (Sulistyowati, 2009) Trombosit Perlu diketahui terdapat beberapa faktor-faktor yang dapat mempengaruhi agregasi trombosit antara lain :

- a. Beberapa obat-obat anestesi inhalasi maupun intravena dikatakan mempunyai tendensi menghambat agregasi trombosit dengan potensinya masing-masing.
- b. Obat-obat anti oksidan (yang sering dikemukakan adalah peran vitamin E dalam menghambat agregasi trombosit dengan menurunkan stimulasi protein kinase dalam proses agregasi).
- c. Makanan, sudah banyak penelitian yang mengemukakan bahwa coklat dan bawang mempunyai efek menurunkan persen total agregasi trombosit, sementara diet ikan berlebih dapat menyebabkan penurunan agregasi trombosit karena kandungan rantai Carbon-19 atau Carbon-21 asam lemak atau eicopentonic acid (asam lemak omega-3) akan mempengaruhi asam arakidonat dan produksi prostaglandin yang inaktif.
- d. Pemakaian koloid berlebihan dan tranfusi darah akan mempengaruhi proses agregasi trombosit.
- e. Diabetes mellitus, akan terjadi peningkatan gambaran permukaan trombosit dari glycoprotein Ib (GP Ib) pada pasien-pasien dengan diabetes mellitus mengalami peningkatan, yang akan me"mediasi" pengikatan dengan factor von Willebrand dan GP IIb/IIIa, yang selanjutnya akan membuat terjadinya interaksi trombosit dan fibrin yang menggambarkan jalur akhir (common

pathway) dari aktivasi platelet. Hal ini akan memicu terjadinya agregasi trombosit.

- f. Pasien dengan hipertensi terjadi agregasi trombosit berukuran besar, adhesi dari endotel dan peningkatan risiko-risiko aterogenik. Nitrous Oxide (NO) dihasilkan dari platelet NO synthase, berarti sama saja dengan terjadinya sintesis NO dari endotel, yang menghambat agregasi platelet dengan meningkatkan kadar cyclic GMP sitoplasma dan memberikan kontribusi dari jalur (*major pathway*) dari struktur antitrombogenik pada endotel, peptida vasoaktif pada hipertensi selain mengubah kontraktilitas vaskuler juga memacu aktivitas trombosit.
- g. Pasien dengan hiperkolesterol memiliki kadar GPII b/IIIa yang lebih besar daripada pasien dengan kadar lipid yang normal. LDL -cholesterol teroksidasi dan radikal bebas berperan memicu terjadinya hiperagregasi trombosit.
- h. Albumin, mempunyai efek antikoagulan dengan menghambat agregasi trombosit.
- i. Merokok, dapat menyebabkan terjadinya hiperagregasi trombosit. Nikotin dalam 1-2 batang rokok akan meningkatkan pelepasan sel endotel dalam sirkulasi dan menyebabkan dimulainya proses agregasi trombosit.

2.4 Pisang (*Musa sp*)

Menurut (Nakasone dan Paull, 2010) Kata pisang dalam bahasa arab yaitu maus, yang oleh Linneus dimasukkan ke dalam keluarga musaceae. Dalam Bahasa latin pisang disebut *Musa paradisiaca*. Menurut catatan sejarah tanaman pisang berasal dari Asia Selatan dan Asia Tenggara yaitu kawasan Melanesia yaitu Malaysia, Indonesia, Filipina, Borneo dan Papua Nugini. Hingga saat ini tanaman pisang tersebar luas hingga 107 negara beriklim tropis. Pusat keragaman pisang (*Musa paradisiaca*) berada di daerah Asia tenggara, Papua dan Australia Tropikal. Nama lain dari buah ini Diantaranya Banana (Inggris), Bananier (Prancis), Chuoi (Vietnam), dan Xiang chiao (Cina).

2.4.1. Manfaat Tanaman Pisang

Getah batang pisang mengandung senyawa – senyawa yang hampir sama dengan lidah buaya antara lain Saponin, Tannin, Antrakuinon, Kuinon, Lektin dan asam galat. Getahnya cukup ampuh sebagai obat luka, terutama luka akibat senjata tajam. Selain bias menghentikan pendarahan, getah pohon pisang dapat mempercepat proses merapatnya bagian yang terkena luka. Dulu sebelum masyarakat mengenal obat merah, getah pohon pisang atau batang pisang dipakai sebagai obat utama luka-luka. (www.repubika.ac.id.htm, 2005)

2.4.2. Taksonomi Tanaman Pisang

Plantamour (2014) menjelaskan taksonomi tanaman pisang sebagai berikut

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Divisio : *Magnoliophyta*

Kelas : *Liliopsida*

Sub Kelas : *Commelinidae*

Ordo : *Zingiberales*

Familia : *Musaceae*

Genus : *Musa*

Spesies : *Musa paradisiaca*

Pisang yang sering dimanfaatkan untuk dikonsumsi merupakan kultivasi hasil persilangan dari dua spesies liar anggota *Musa acuminata* (AA) dan *Musa balbisiana* (BB). Hasil persilangan tersebut menghasilkan turunan hybrid steril baik diploid, triploid maupun tetraploid dengan genom AAAA, AB, AAB, ABB, dan lain- lain. Huruf besar 'A' dan 'B' menggambarkan banyaknya genom (kelompok kromosom) yang berasal dari nenek moyang diploid dua spesies liar di atas (Sunarjono, 2002).

Terdapat dua jenis pisang yaitu jenis pisang banana dan plantain. Jenis pisang banana merupakan jenis pisang yang dapat dikonsumsi dalam keadaan segar, pisang jenis ini juga disebut pisang meja. Jenis pisang meja yang digemari

di Indonesia antara lain yaitu pisang “Ambon Kuning” (AAA), “Berlin” (AA), “Lampung” (AA), “Mas” (AA), “Raja Bulu” (AAB), “Raja Sereh” (AAB), sedangkan pisang plantain merupakan pisang yang dikonsumsi setelah buah dimasak yaitu pisang “Tanduk” (AAB), “Uli” (AAB), “Kepok” (BBB) dan “Siam” (ABB) (Valmayor,dkk.(2010) dalam Jannah (2013).

Menurut (Pusat Kajian Buah Tropika (2005)), Pisang ‘Raja Bulu’ merupakan pisang bergenom AAB. Bentuk buahnya lurus sedikit melengkung dengan ujung buah sedikit tumpul. Kulit buah memiliki ketebalan 0,3 – 0,4 cm dan berwarna kuning cerah setelah buah matang. Daging buah sangat manis, berwarna kuning kemerahan, bertekstur lunak, dan tidak berbiji. Panjang buah antara 10-17 cm dengan bobot rata-rata 160-170 gram. Setiap pohon biasanya menghasilkan rata-rata sekitar 100 buah .Pisang menyediakan energi yang cukup tinggi dibandingkan dengan buah-buahan yang lain. Pisang kaya mineral seperti kalium, magnesium, besi, fosfor dan kalsium, vitamin B, vitamin C serta serotonin yang aktif dalam kelancaran fungsi otak. Selain itu, berdasarkan analisis gizi diketahui bahwa pisang “Raja Bulu” memiliki keunggulan dari segi rasa (lebih manis dan lebih legit), penampilan buah menarik, kandungan karoten sangat tinggi dan memiliki total gula rendah. Nilai indeks glikemiks buah pisang “Raja Bulu” sebesar 54% dibandingkan dengan standar gula sebesar 100% sehingga baik untuk dikonsumsi oleh penderita diabetes (Pusat Kajian Buah-buahan Tropika, 2005).

Adapun klasifikasi tanaman pisang “Raja” Menurut Tjitrosoepomo (2001) adalah sebagai berikut :

Kerajaan : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Monocotyledoneae*

Ordo : *Zingiberales*

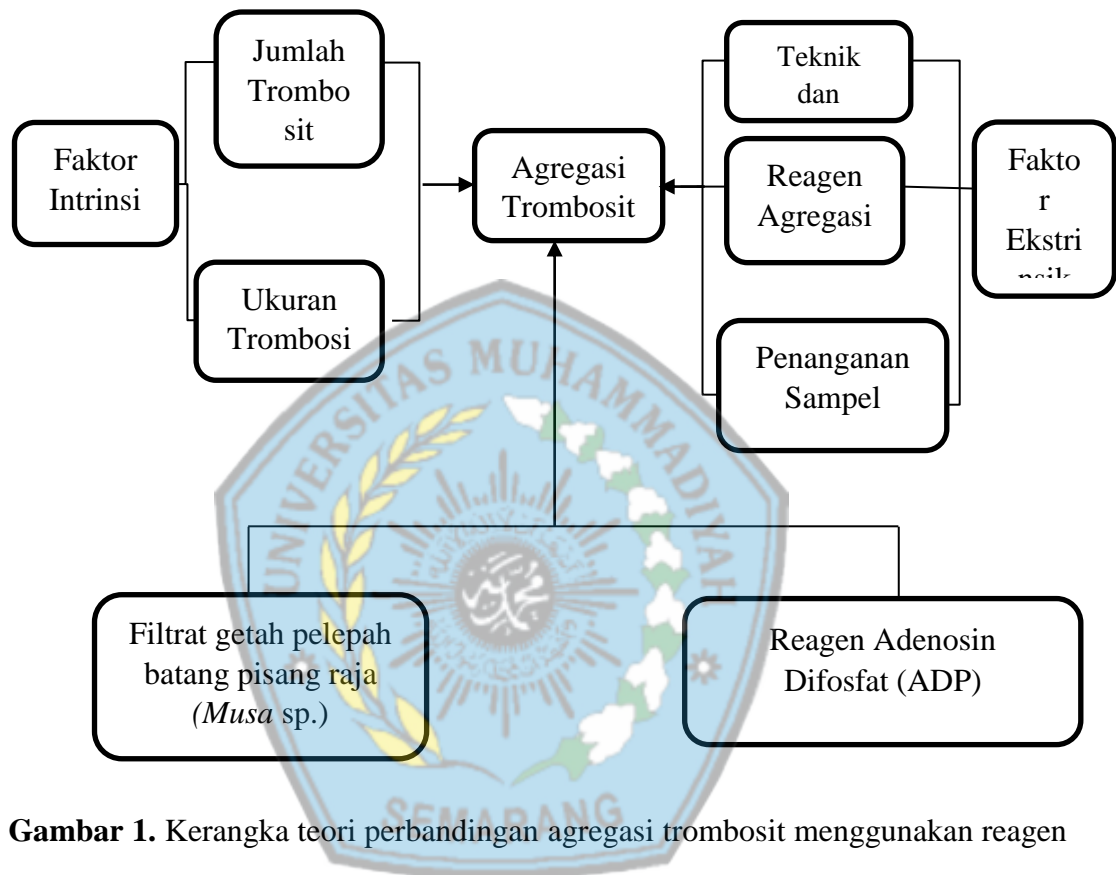
Famili : *Musaceae*

Genus : *Musa*

Spesies : *Musa paradisiaca L*

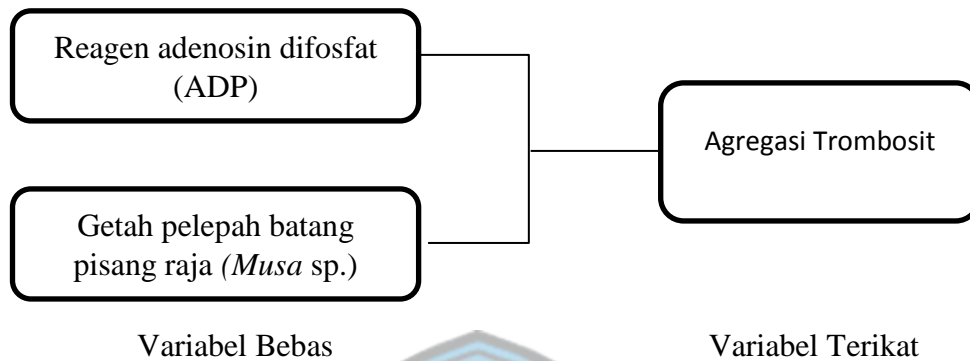
Menurut Prioseoryanto dkk (2006) ekstrak batang pohon pisang mengandung tannin, saponin, dan flavonoid yang dapat berguna sebagai antimicrobial, flavonoid mempunyai respon biologi secara alami karena mempunyai kemampuan bereaksi dengan komponen lainnya seperti allergen, virus dan karsinogen sehingga flavonoid dapat berfungsi sebagai anti alergi, anti kanker dan anti inflamasi.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori perbandingan agregasi trombosit menggunakan reagen adenosin difosfat (ADP) dengan getah pelepah batang pisang raja (*Musa sp.*).

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep perbandingan agregasi trombosit menggunakan reagen adenosin difosfat (ADP) dengan getah pelepah batang pisang raja (*Musa* sp.).

2.7 Hipotesis Penelitian

Ada perbandingan agregasi trombosit menggunakan reagen adenosin difosfat (ADP) dengan getah pelepah batang pisang raja (*Musa* sp.).