

**PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*)  
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA  
TIKUS YANG DIINDUKSI KLORAMFENIKOL**

**SKRIPSI**



Oleh :

**LUTHFIAH YULIANI INDRA  
2008260217**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*)  
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA  
TIKUS YANG DIINDUKSI KLORAMFENIKOL**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

**LUTHFIAH YULIANI INDRA  
2008260217**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*)  
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA  
TIKUS YANG DIINDUKSI KLORAMFENIKOL**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

**LUTHFIAH YULIANI INDRA  
2008260217**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2024**

## LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



### LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : LUTHFIAH YULIANI INDRA  
NPM : 2008260217  
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*) TERHADAP  
PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA TIKUS YANG DI  
INDUKSI KLORAFENIKOL



Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 27 Desember 2023

Pembimbing,

Tanda Tangan  
(dr. Annisa, M.K.T)  
NIDN: 0113089001

**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA



FAKULTAS KEDOKTERAN  
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : LUTHIFIAH YULIANI INDRA  
NPM : 2008260217  
Judul : PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*) TERHADAP PENINGKATAN  
JUMLAH TROMBOSIT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI KLORAMFENIKOL

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

Tanda Tangan

(dr. Annisa, M.K.T)

NIDN:0113089001

Penguji 1

Tanda Tangan

(dr. Ance Roslina, M.Kes, Sp.KKLP)

NIDN : 0126067002

Penguji 2

Tanda Tangan

(dr. Melviana Lubis, M.Biomed)

NIDN : 0116048502

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

Tanda Tangan

(dr. Siti Masliana Sitagat, Sp.T IT-KL, (K))

NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter

FK UMSU

Tanda Tangan

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan  
Tanggal : 19 Januari 2024

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Luthfiah Yuliani Indra

NPM : 2008260217

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*)  
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH  
TROMBOSIT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI  
KLORAMFENIKOL

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 19 Januari 2024



(Luthfiah Yuliani Indra)

## **KATA PENGANTAR**

*Assalamu'alaikum Warahmatullahiwabarakatuh*

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K)., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Annisa, M.K.T., selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran dalam mengarahkan dan memberikan bimbingan dengan sebaik-baiknya, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
4. dr. Ance Roslina, M.Kes, Sp.KKLP., yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Melviana Lubis, M.Biomed., yang telah bersedia menjadi penguji dua dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Ratih Yulistika Utami, M.Med. Ed, selaku dosen pembimbing akademik dan memberikan banyak arahan serta bimbingan dalam penyelesaian akademik serta perkuliahan di FK UMSU.
7. Seluruh staff pengajar dan karyawan yang berada di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat.
8. Ayahanda Indra Fitri M, Ibunda Ayu Yulia, kakak Hafizha Khairani Indra dan adek M. Fatih Ramadhan Indra tercinta yang telah membantu dan memberikan

dukungan yang sangat baik terhadap pendidikan penulis, serta terimakasih atas segala do'a dan kasih sayang yang tak ternilai.

9. Teman serta sahabat yang sangat baik yang berada di angkatan 2020 karena telah banyak membantu dan juga selalu memberi dukungan terutama kepada Muhammad Farhan Arifin, Shiyang yang halim, Dita fazhari murtanto, Tasya namirah taufiq, Putri anjani harahap dan Aini nurfadilah serta teman-teman lainnya yang berada di angkatan 2020, semoga tali silaturahmi diantara kita tidak pernah terputus satu sama lain.
10. Semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengetahuan ilmu pengetahuan.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 19 Januari 2024

Penulis,



(Luthfiah Yuliani Indra)

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,  
saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Luthfiah Yuliani Indra

NPM : 2008260217

Fakultas : Pendidikan Dokter

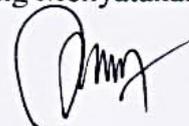
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: “**PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI KLORAMFENIKOL**”. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 19 Januari 2024

Yang Menyatakan,



(Luthfiah Yuliani Indra)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Trombositopenia merupakan keadaan trombosit di darah mengalami penurunan. Kandungan isoflavon dan lovastatin pada angkak, berpotensi menjadi terapi tambahan pada pasien DBD karena dapat meningkatkan jumlah trombosit. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan metode rancangan *pretest* dan *posttest with control group design*

**Hasil:** Hasil uji t berpasangan menunjukkan nilai signifikansi 0,027 ( $<0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa antara hari 0 dan hari 12 memiliki perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok. Hasil uji annova menunjukkan nilai signifikansi untuk hari 12 sebesar 0,002. Nilai signifikansi menunjukkan nilai ( $<0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian angkak pada hari 12 memiliki pengaruh yang signifikan terhadap jumlah trombosit. Hasil uji LSD menunjukkan nilai perbedaan antar kelompok. Huruf pada angka menunjukkan perbedaan nyata. Dalam penelitian ini kontrol positif berbeda nyata dengan kelompok lainnya. Kelompok kontrol positif ini juga menunjukkan rata-rata trombosit paling rendah pada hari 0. Kelompok Perlakuan I juga menunjukkan hasil berbeda nyata dengan rata-rata jumlah trombosit paling tinggi pada pemberian angkak hari 12. **Kesimpulan:** Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian air rebusan angkak dosis 2 g/KgBB, 1 g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB berpengaruh dalam menaikkan jumlah trombosit tikus jantan yang diinduksi kloramfenikol.

**Kata kunci:** Angkak, Kloramfenikol, Trombosit.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *Thrombocytopenia is a condition where platelet levels in the blood decrease. The isoflavone and lovastatin content in Angkak has the potential to be an additional therapy for dengue fever patients because it can increase the number of platelets.* **Method:** *This research is experimental research using a pretest and posttest with control group design.* **Results:** *The results of the paired t test show a significance value of 0.027 (<0.05). This shows that between day 0 and day 12 there are significant differences in each group. The ANOVA test results show a significance value for day 12 of 0.002. The significance value shows a value (<0.05). This shows that administering Angkak on day 12 has a significant effect on platelet counts. The LSD test results show the difference values between groups. The letters in the numbers indicate real differences. In this study the positive control was significantly different from the other groups. This positive control group also showed the lowest average platelet count on day 0. Treatment Group I also showed significantly different results with the highest average platelet count on day 12.* **Conclusion:** *From the results of this study it can be concluded that the administration of boiled water Increasing the doses of 2 g/KgBW, 1 g/KgBW, and 0.5 g/KgBW had an effect in increasing the number of platelets in male rats induced by chloramphenicol.*

**Key words:** Angkak, Chloramphenicol, Platelets.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Trombositopenia.....	4
2.2 Penyakit yang Memiliki Manifestasi Trombositopenia .....	4
2.2.1 Epidemiologi .....	6
2.2.2 Manifestasi Klinis Trombositopenia .....	7
2.3 Angkak ( Red mold rice ).....	8
2.4 Senyawa Isoflavon dan Lovastatin.....	11
2.5 Kloramfenikol .....	12
2.6 Mekanisme Kloramfenikol.....	13
2.7 Kerangka Teori.....	16

2.8	Kerangka Konsep .....	17
2.9	Hipotesis.....	17
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>18</b>
3.1	Definisi Operasional.....	18
3.2	Jenis Penelitian.....	18
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian .....	19
3.3.1	Waktu Penelitian .....	19
3.3.2	Tempat Penelitian.....	19
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian .....	19
3.4.1	Populasi Penelitian .....	19
3.4.1.1	Kriteria Inklusi .....	20
3.4.1.2	Kriteria Eksklusi.....	20
3.4.2	Sampel Penelitian .....	20
3.5	Teknik Pengumpulan Data.....	22
3.5.1	Alat dan Bahan .....	22
3.5.1.1	Alat.....	22
3.5.1.2	Bahan.....	23
3.5.1.3	Pembuatan rebusan angkak .....	23
3.5.1.4	Penetapan dosis angkak.....	23
3.5.1.5	Pembuatan suspending agent CMC- Na 1% .....	24
3.5.1.6	Pembuatan suspensi kloramfenikol.....	24
3.5.1.7	Penetapan dosis induksi trombosit kloramfenikol ....	24
3.5.1.8	Cara Kerja .....	25
3.5.1.9	Persiapan Hewan Coba.....	26
3.5.1.10	Pemberian Perlakuan.....	26
3.5.1.11	Cara Pengambilan darah.....	26
3.6	Pengolahan dan Analisis Data.....	27
3.6.1	Pengolahan Data.....	27
3.6.2	Analisis Data .....	28
3.7	Alur penelitian.....	29
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>31</b>

4.1 Hasil Penelitian .....	31
4.1.1 Analisis Univariat.....	31
4.1.2 Analisis Bivariat .....	32
4.2 Pembahasan .....	35
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>40</b>
6.1 Kesimpulan.....	40
6.2 Saran.....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>41</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>44</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Monascus Purpureus .....	9
Gambar 2.2	Angkak .....	10
Gambar 2.3	Kerangka Teori.....	16
Gambar 2.4	Kerangka Konsep .....	167
Gambar 3.1	Alur penelitian.....	30
Gambar 4.1	Grafik Berdasarkan Hasil Uji LSD kadar trombosit kelompok KN,KP,P1,P2 dan P3.....	334

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Mekanisme kloramfenikol .....	15
Tabel 3.1 Variabel Operasional.....	18
Tabel 3.2 Waktu Penelitian .....	18
Tabel 3.3 Dosis Angkak.....	25
Tabel 4.1 Jumlah Rata-Rata Trombosit Tikus Hari 0 .....	31
Tabel 4.2 Jumlah Rata-Rata Trombosit Tikus Hari 12 .....	32
Tabel 4.3 Uji T Berpasangan .....	32
Tabel 4.4 Uji Anova.....	33
Tabel 4.5 Nilai Trombosit 0,12 dan Selisihnya .....	33
Tabel 4.6 Rata-Rata Jumlah trombosit hari 0 dan 12.....	334

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Perhitungan dosis Kloramfenikol dan Air Rebusan Angkak berdasarkan rerata berat badan tikus .....	44
Lampiran 2 : Hasil Uji SPSS.....	46
Lampiran 3 : Surat Keterangan Lolos Uji Etik .....	50
Lampiran 4 : Surat Izin Peminjaman Tempat Penelitian Laboratorium Patologi Klinik dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara .....	51
Lampiran 5 : Dokumentasi Penelitian.....	52
Lampiran 6 : Anggaran Biaya.....	57
Lampiran 7 : Daftar Riwayat Hidup.....	58

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Trombositopenia merupakan keadaan trombosit di darah mengalami penurunan kadar trombosit. Trombositopenia kondisi klinis yang menjadi salah satu faktor yang menyebabkan kematian. Trombositopenia ditandai oleh penurunan kadar trombosit dalam darah, dari nilai normal sebesar 150.000-400.000/ $\mu$ l.<sup>1</sup> Perdarahan dapat terjadi akibat kadar trombosit <50.000/ $\mu$ l dan akan menjadi fatal jika mencapai kadar trombosit <10.000 bila tidak ditangani dengan segera.<sup>2</sup> Trombositopenia rentan dengan perdarahan disertai dengan memar, mimisan, dan gusi sering berdarah. Penyakit anemia aplastik, leukemia dan efek samping terapi radiasi atau kemoterapi merupakan salah satu penyebab trombositopenia.<sup>1,2</sup> Salah satu yang menjadi masalah utama di Indonesia adalah penyakit demam berdarah dengue (DBD).

Demam berdarah dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus Dengue. Penularan virus Dengue terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* yang membawa virus tersebut ke dalam aliran darah manusia.<sup>3</sup> Gejala awal DBD hampir sama dengan flu biasa. Gejala yang timbul berupa demam tinggi, ruam serta nyeri otot, dan dapat menyebabkan kebocoran plasma jika tidak segera ditangani dengan baik. Kondisi klinis pada DBD akan semakin buruk jika terdapat komplikasi berupa perdarahan di hidung, mulut, gusi serta memar di kulit akibat terjadinya trombositopenia.<sup>4</sup>

Wabah demam berdarah dengue (DBD) masih dikategorikan kejadian luar biasa (KLB) di berbagai negara termasuk Indonesia. Berdasarkan data WHO tahun 2020, diperkirakan jumlah penderita berkisar 390 juta setiap tahunnya.<sup>5</sup> Di Indonesia, angka kejadian DBD cenderung naik dan turun. Hal ini diperkirakan terjadi akibat pengaruh iklim.<sup>6</sup> Pada tahun 2015 kasus DBD meningkat menjadi 126.675 kasus. Kematian akibat DBD dapat dialami oleh

anak-anak maupun dewasa dengan angka kejadian mencapai 94.893 kasus per tahun.<sup>7</sup>

Berdasarkan statistik tahun 2018 yang diberikan oleh Dinkes Prov. Sumatera Utara, kota Medan terbanyak dengan jumlah kasus di Sumatera Utara, dengan perkiraan angka kematian 0,91%. Terjadi peningkatan kasus sebesar 21,9/100.000 penduduk pada tahun 2016 dari tahun sebelumnya.<sup>8</sup> Kota Medan wabah DBD tertinggi mencapai 1.784 kasus per tahun, dengan angka kematian sebesar 0,62%.<sup>9,10</sup>

Kandungan isoflavon dan lovastatin pada angkak, berpotensi menjadi terapi tambahan pada pasien DBD karena dapat meningkatkan jumlah trombosit. Namun penelitian penggunaan angkak sebagai anti trombositopenia masih belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi potensi Angkak sebagai intervensi terapeutik untuk meningkatkan jumlah trombosit pada individu yang menderita demam berdarah.<sup>11</sup>

Pada penelitian Gunawan (2007), pemberian infus Angkak dengan dosis 1,3 g/KgBB dan metabolit kuning Angkak yang diisolasi dengan dosis 6,6 mg/KgBB menghasilkan peningkatan jumlah trombosit yang cukup besar ( $P < 0,05$ ). dibandingkan dengan kelompok kontrol pada tikus.<sup>12</sup>

Pada penelitian Marisa tahun 2008, pemberian beras merah dosis 0,25  $\mu\text{g/gBB}$  setelah induksi kloramfenikol dosis 500 mg/KgBB tidak memberikan pengaruh yang nyata secara statistik ( $P > 0,05$ ). Angkak tidak memberikan pengaruh apapun terhadap jumlah trombosit pada kelompok plasebo, maupun pada kelompok yang mendapat kloramfenikol baik secara bersamaan maupun terpisah dari pemberian Angkak.<sup>13</sup>

Setiawan (2015) menemukan bahwa pemberian Angkak 2 g/KgBB pada mencit selama 5 hari pada kelompok perlakuan I menghasilkan peningkatan jumlah trombosit sebesar 0,72 g/KgBB dibandingkan hewan yang diinduksi kloramfenikol selama 7 hari. Jumlah trombosit pada akhir pemberian intervensi II dan III tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa dosis 1 g/KgBB dan 0,5 g/KgBB

efektif meningkatkan jumlah trombosit pada tikus jantan yang diinduksi kloramfenikol sehingga mencapai tingkat yang sebanding dengan kontrol negatif.<sup>14</sup>

Berdasarkan penelitian Schalm pada tahun 1965, jumlah trombosit pada tikus umumnya turun antara 500.000 dan 1.000.000, dengan nilai rata-rata sekitar 850.000. Adanya variasi jumlah trombosit yang besar pada tikus maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan perbedaan jumlah trombosit secara klinis.<sup>15</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian angkak berdampak terhadap peningkatan kadar trombosit?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian angkak sebagai anti trombositopenia pada tikus yang diinduksi dengan kloramfenikol.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk menilai perbedaan jumlah trombosit antara kelompok perlakuan yang mendapat induksi kloramfenikol dari hari ke-0 hingga hari ke-12
2. Untuk menilai dampak pemberian Angkak dengan dosis 2 g/KgBB, 1 g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Untuk peneliti : Penelitian ini dapat meningkatkan kemampuan dan menyempurnakan kemampuan analisis para peneliti di bidang Farmakologi.
2. Untuk memberikan informasi pada masyarakat mengenai angkak yang bermanfaat sebagai antitrombositopenia.
3. Sebagai terapi tambahan pada kasus penyakit yang mengalami trombositopenia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Trombositopenia**

Trombositopenia adalah kelainan medis yang ditandai dengan jumlah trombosit yang lebih rendah dari normal. Pada pasien dengan trombositopenia dijumpai kadar trombosit kurang dari 140.000/L didalam tubuh. Kejadian pada trombositopenia bisa akibat dari proses peningkatan penghancuran di platelet maupun pada produksi platelet yang menurun secara drastis.<sup>2</sup> Proses yang bisa memicunya yaitu ada faktor genetik, infeksi, keganasan, dan radiasi. Demam berdarah dengue merupakan penyakit menular yang dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit dalam darah, suatu kondisi yang disebut trombositopenia. Trombositopenia, suatu manifestasi klinis, memerlukan penilaian yang cermat dan pemantauan berkelanjutan pada individu dengan DBD.<sup>2,3</sup>

Trombositopenia adalah kondisi dimana menurunnya jumlah trombosit dari nilai normalnya 150.000-400.000/ $\mu$ l.<sup>2</sup> Kondisi ini disebabkan oleh supresi sumsum tulang pada saat fase kritis yang terjadi pada hari ketiga. Perdarahan rentan terjadi pada kondisi trombositopenia. Perdarahan yang terjadi dapat berupa memar, gusi berdarah, dan mimisan.<sup>2</sup> Trombositopenia tidak hanya terjadi pada manusia, namun juga pada hewan. Trombositopenia, suatu kondisi yang ditandai dengan jumlah trombosit yang rendah, dan merupakan penyakit umum yang mempengaruhi pembekuan darah pada anjing dan menimbulkan risiko signifikan bagi kehidupan mereka.<sup>16</sup>

#### **2.2 Penyakit yang Memiliki Manifestasi Trombositopenia**

Demam berdarah dengue atau DBD merupakan penyakit menular yang ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* akibat infeksi virus dengue. Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sering menghuni bak mandi, tempat penampungan air, dan kaleng bekas. Kedua nyamuk ini aktif mencari mangsanya dan melakukan perilaku menggigit pada pagi dan sore hari.<sup>17</sup>

Beberapa faktor yang dapat memicu penyakit DBD antara lain perilaku masyarakat, kondisi lingkungan yang kurang bersih, dan iklim yang berubah dari panas ke hujan yang membuat tempat menjadi lembab sehingga nyamuk dapat berkembang biak secara bebas.<sup>18</sup>

*Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)* adalah suatu kondisi dimana trombosit dihancurkan secara berlebihan, menyebabkan penurunan jumlah trombosit ( $<150.000/\mu\text{l}$ ) dan menyebabkan perdarahan. ITP disebabkan oleh kondisi autoimun yang meningkatkan pemecahan trombosit dalam sistem retikuloendotelial. Kondisi ini umumnya terjadi bersamaan dengan infeksi virus atau imunisasi, akibat reaksi sistem kekebalan tubuh yang menyimpang.<sup>19</sup>

*Purpura trombositopenik trombotik (TTP)* adalah suatu kondisi langka yang ditandai dengan rendahnya jumlah trombosit, rusaknya sel darah merah di pembuluh darah kecil, masalah neurologis yang bervariasi, terkadang disertai demam, dan gangguan fungsi ginjal.<sup>1</sup> Etiologinya tidak diketahui secara pasti, namun sekitar 50% pasien menunjukkan riwayat infeksi virus baru-baru ini. Penyakit ini umum terjadi pada semua kategori umur, dengan insiden yang sama antara pria dan wanita.<sup>2,19</sup>

Trombositopenia yang diinduksi heparin kondisi ini terjadi pada 10% orang yang diberi heparin. Kelainan ini sering terdeteksi pada pasien yang menjalani pemeriksaan jumlah trombosit rutin dan jarang menyebabkan pendarahan hebat. Trombositopenia yang diinduksi heparin biasanya bermanifestasi dalam minggu pertama pengobatan, mempengaruhi mereka yang sebelumnya telah diberikan heparin.<sup>2</sup> Trombositopenia dapat timbul dengan dosis heparin intravena atau subkutan. Jumlah trombosit menjadi normal segera setelah heparin dihentikan.<sup>19,20</sup>

Kondisi tambahan yang terkait dengan trombositopenia Faktor tambahan yang dapat menyebabkan trombositopenia termasuk DIC (koagulasi intravaskular diseminata), kadar asam folat yang tidak mencukupi, infiltrasi sumsum tulang oleh penyakit mielofit (seperti tuberkulosis, karsinoma

metastatik, dan mielofibrosis), kelainan hematopoietik primer seperti leukemia, dan anemia aplastik, serta berbagai jenis infeksi virus dan bakteri.<sup>19</sup>

### 2.2.1 Epidemiologi

Penyebab trombositopenia beragam, sehingga membuat generalisasi epidemiologi menjadi sulit. Namun demikian, prevalensi trombositopenia imunologi (ITP) meningkat seiring bertambahnya usia dan insidensinya lebih tinggi pada wanita.<sup>20,21</sup> Munculnya ITP pada kelompok pasien lain seharusnya memicu tingginya tingkat kecurigaan terhadap diagnosis alternatif: misalnya misalnya limfoma non-Hodgkin, efek obat, atau sindrom myelodysplastic. ITP diperkirakan mempunyai kejadian sekitar 2 sampai 5 kasus per 100.000 pada populasi umum.<sup>21</sup>

Epidemiologi trombositopenia yang tepat belum ditentukan. Kondisi ini sering terjadi pada kondisi medis yang parah, seperti sindrom respons peradangan sistemik (SIRS), sepsis, penyakit autoimun, kanker, dan pasca operasi. Trombositopenia sering ditemukan pada kasus demam berdarah dan infeksi malaria di Indonesia.<sup>22,23</sup> Epidemiologi trombositopenia yang tepat belum ditentukan. Kondisi ini sering terjadi pada kondisi medis yang parah, seperti sindrom respons peradangan sistemik (SIRS), sepsis, penyakit autoimun, kanker, dan pasca operasi. Trombositopenia sering ditemukan pada kasus demam berdarah dan infeksi malaria di Indonesia.<sup>24</sup>

Sejak tahun 1968 dan seterusnya, penyakit demam berdarah telah menimpa 3,9 miliar orang di 128 negara secara global. Demam berdarah lazim terjadi di banyak wilayah tropis dan subtropis, meliputi Afrika, Amerika, Timur Tengah, dan Asia Tenggara. Empat Data Organisasi Kesehatan Dunia untuk tahun 2020 menunjukkan bahwa hampir 390 juta orang menderita demam berdarah setiap tahunnya. Wabah demam berdarah saat ini dikategorikan sebagai Kejadian Luar Biasa (KLB) di banyak negara, termasuk Indonesia.<sup>6</sup>

Berdasarkan data WHO tahun 2020 Indonesia merupakan salah satu negara dengan daerah tropis yang menjadi habitat dari nyamuk *Aedes aegypti*.<sup>5</sup> Sejak tahun 1968 hingga 2009 sebagian besar Negara Indonesia

menduduki peringkat kedua di dunia dan tertinggi nomor dua di Asia.<sup>6,7</sup> Menurut data dari Profil Kesehatan Indonesia untuk 2017, Medan memiliki tingkat DBD tertinggi setelah provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah.<sup>8,9</sup>

Berdasarkan profil kesehatan Provinsi Sumatera Utara pada tahun 2017, terdapat total 5.454 kasus demam berdarah yang dilaporkan di wilayah tersebut. Jumlah ini lebih rendah dibandingkan tahun 2016 yang melebihi 8.715 kasus. Laju penurunan pada tahun 2017 sebesar 39,6 per 100.000 penduduk, dibandingkan dengan 63,3 per 100.000 penduduk pada tahun 2016. Pada tahun 2017, angka kematian akibat demam berdarah sebesar 0,51%, turun dibandingkan angka kematian tahun sebelumnya sebesar 0,69% pada tahun 2016.<sup>25</sup>

### 2.2.2 Manifestasi Klinis Trombositopenia

Masa prodormal terdiri dari keletihan, demam dan disertai nyeri abdomen. Terdapat perdarahan yang ekimosis multipel, petekie dan epistaksis.<sup>2</sup> Pada ekimosis apabila bertambah akan menyebabkan perdarahan yang memanjang akibat dari trauma ringan di dapatkan nilai trombosit  $<50.000/\mu\text{l}$ . Petechie muncul dikarenakan jumlah trombosit kurang dan akan mengalami penurunan resistensi kapiler darah.<sup>16</sup> Pada keadaan trombosit  $<20.000/\mu\text{l}$  akan mengalami perdarahan di mukosa, jaringan dalam dan intrakranial. Perdarahan yang sukar berhenti dengan sendirinya yaitu mimisan atau gusi berdarah akibat sikat gigi.<sup>19</sup>

Kondisi trombositopenia merupakan kondisi paling banyak ditemukan pada pasien DBD muncul setelah digigit nyamuk *Aedes aegypti*, dengan masa inkubasi di dalam tubuh manusia berkisar 4-7 hari. Gejala klinis terbagi menjadi beberapa stadium yaitu yang pertama ada stadium demam, kedua stadium kritis dan yang terakhir stadium pemulihan.<sup>3,6</sup>

Fase awal ditandai dengan adanya demam yang biasanya berlangsung selama dua hingga tujuh hari. Pada hari pertama hingga ketiga, pasien akan mengalami demam parah dengan suhu 40 derajat Celcius. Demam ini naik

turun ditambah nyeri otot dan sendi, nyeri retroorbital, sakit kepala, dan kulit kemerahan.<sup>10</sup>

Selanjutnya penderita masuk ke dalam stadium kritis mulai terjadi di hari keempat sampai dengan hari ketujuh. Pada stadium ini suhu pasien mengalami penurunan drastis seolah-olah pasien sudah pulih, tetapi pada kondisi ini harus diwaspadai karena terjadi trombositopenia, hematokrit meningkat, dapat terjadi perdarahan dan syok. Pasien akan merasa lemah hingga mengalami penurunan kesadaran jika mengalami syok. Apabila kondisi ini tidak ditangani dengan tepat dapat berakibat fatal.<sup>10,11</sup>

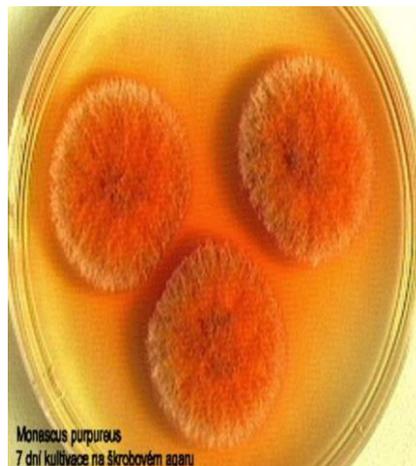
Terakhir adalah stadium pemulihan. Stadium ini dimulai dari di hari keenam dan ketujuh, penderita tidak mengalami demam lagi dengan trombosit perlahan naik kembali normal.<sup>18</sup>

Untuk mendiagnosis demam berdarah secara klinis, dua kriteria spesifik harus diverifikasi: trombositopenia (jumlah trombosit yang rendah) dan peningkatan kadar hematokrit. Hepatomegali, kebocoran plasma awal pada demam berdarah dengue (DBD), menyebabkan sakit perut di daerah ulu hati dan diikuti gangguan pencernaan.<sup>25</sup>

Sampai saat ini tindakan pengobatan yang dilakukan hanya berdasarkan gejala yang timbul atau dengan terapi pendukung. Beberapa bahan herbal telah terbukti meningkatkan total trombosit darah, salah satunya adalah angkak. Kandungan isoflavon dan lovastatin adalah sebagai anti inflamasi yang dapat meningkatkan jumlah trombosit.

### **2.3 Angkak ( Red mold rice )**

Angkak dihasilkan melalui proses fermentasi substrat beras dengan menggunakan kapang *Monascus purpureus*. Kapang *Monascus purpureus* memiliki ascospora berbentuk bola dengan diameter 5  $\mu\text{m}$ . Jamur *Monascus purpureus* menunjukkan sintesis pigmen alami melalui produksi metabolit sekunder.<sup>26,27</sup>



Gambar 2.1 *Monascus Pupuresus*

Kingdom : Fungi  
 Divisi : Ascomycota  
 Kelas : Eurotiomycetes  
 Ordo : Eurotiales  
 Famili : Elaphomycetaceae  
 Genus : *Monascus*  
 Spesies : *Monascus pupureus* Went

Periode awal fermentasi, kapang akan dimanfaatkan sebagai sumber karbon dan nitrogen yang akan membentuk energi, karbondioksida dan air. Hasil metabolit sekunder kapang *Monascus pupureus* akan dikelompokkan berdasarkan warna, terdiri dari pigmen kuning didalamnya ada senyawa bernama monascin dan senyawa ankaflavin.<sup>27</sup> Pigmen oranye didalamnya terdapat senyawa monascorubrin dan senyawa rubropunctatin. Pigmen merah didalamnya ada monascorubramine dan rubropuntamine.<sup>28</sup> Pigmen merah bagian yang penting dikarenakan komersialnya tinggi. Zat itulah yang memberikan pigmen merah pada angkak. Pigmen-pigmen yang dihasilkan kapang kapang *Monascus pupureus* tidak mengganggu sistem kekebalan tubuh dan tidak toksik.<sup>29</sup>

Angkak sudah lama digunakan sejak dinasti Tang di Negara China untuk membuat olahan minuman yaitu arak, angkak juga bisa untuk pengawet

alami dan pemberi pigmen merah pada daging, juga untuk obat herbal dalam kesehatan yang dapat meningkatkan sistem pencernaan dan revitalisasi darah.<sup>30</sup> Angkak bermanfaat untuk meningkatkan metabolisme lemak, menurunkan tekanan darah, dan menunjukkan sifat anti diabetes.<sup>31</sup>



Gambar 2.2 Angkak

(Detik.com)

Kandungan senyawa lovastatin dan isoflavon pada angkak juga dapat meningkatkan jumlah trombosit. Angkak diolah menjadi obat herbal dengan cara mengambil air rebusannya.<sup>28,29</sup> Konsumsi air rebusan angkak dapat digunakan sebagai salah satu terapi konservatif pada kasus DBD.<sup>30</sup> Angkak atau yang disebut *Red Mold Rice* adalah hasil dari fermentasi beras berupa kapang *monascus purpureus* yang ditemukan pada medium beras. Selain digunakan sebagai pewarna makanan alami pada produk ikan dan daging, angkak telah lama digunakan sebagai terapi herbal. Di China angkak digunakan untuk menurunkan kolesterol dan meningkatkan jumlah trombosit.<sup>31</sup>

Dalam penelitian Danuari (2009), dosis terendah yang diuji adalah 145 kali lebih tinggi dibandingkan dosis komersial angkak yang direkomendasikan pada manusia, yaitu 17 mg/KgBB per hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian angkak selama 10 hari tidak menimbulkan korban jiwa pada hewan coba. Oleh karena itu, dapat diklasifikasikan sebagai zat tidak beracun. Selama masa pengobatan, tidak ada kenaikan berat badan tikus yang diamati. Pemeriksaan histologis hati dan ginjal setelah pemberian

Angkak menunjukkan adanya lesi kecil dengan tingkat keparahan yang bervariasi tergantung dosis dan dapat disembuhkan. Hati mengalami kongesti, degenerasi lemak, dan nekrosis, sedangkan ginjal mengalami degenerasi protein dan nekrosis pada sel tubulus. Adanya lesi terlihat jelas pada dosis 10 g/KgBB, sehingga menunjukkan bahwa Angkak dianggap aman untuk diberikan hingga dosis 5 g/KgBB (yang berarti 300 kali lipat dari dosis yang dianjurkan untuk manusia).<sup>32</sup>

Gunawan (2007) melakukan penelitian dimana mencit diberi infus beras merah yang mengandung jumlah tertentu dan isolat metabolit berwarna merah kuning. Hasilnya menunjukkan penurunan jumlah trombosit yang signifikan. Infus dibuat dengan mengekstraksi beras dengan air suling panas. Metabolit kuning *Monascus* diekstraksi menggunakan proses ekstraksi kontinyu menggunakan peralatan Soxhlet.<sup>12</sup>

#### **2.4 Senyawa Isoflavon dan Lovastatin**

Isoflavon merupakan flavonoid yang menghambat aktivitas pada enzim hyaluronidase. Hyaluronidase akan mengalami degradasi ke enzim asam hialuronat. Apabila hyaluronidase dihambat tidak terjadi degradasi pada asam hialuronat. Peran dari asam hialuronat dalam sumsum tulang agar bisa merangsang pelepasan interleukin-6 atau biasa disebut (IL-6). IL-6 memiliki kemampuan untuk meningkatkan laju penggandaan sel induk hematopoietik, yang mengarah pada inisiasi megakaryopoiesis.<sup>26</sup> Penggunaan lain untuk IL-6 adalah untuk merangsang pematangan pada sel megakariosit. Akibatnya jumlah pada trombosit dalam darah akan mengalami peningkatan dan zat ini juga berperan untuk anti inflamasi (imunomodulator) dan berfungsi dalam peningkatan sistem imun yang spesifik.<sup>28,29</sup>

Lovastatin merupakan zat yang mengandung monacolin K dan memiliki kemampuan menghambat produksi kolesterol dengan cara memblokir enzim 3-hidroksi-3-metil-glutarilkoenzim A.<sup>30</sup> Enzim pengatur biosintesis kolesterol adalah HMG-CoA reduktase. Jika kolesterol eksogen menyebabkan penghambatan enzim, maka akan menghambat pemecahan lipoprotein

densitas rendah dengan meningkatkan ekspresi reseptor enzim dan kepadatan reseptor LDL. Akibatnya akan terjadi penurunan kadar kolesterol LDL dan penumpukan kolesterol di hati.<sup>31</sup> Zat ini berperan dalam menurunkan jumlah kolesterol, jumlah trigliserida, kadar LDL serta meningkatkan jumlah HDL dan trombosit.<sup>27-29</sup>

Zat isoflavon banyak ditemukan di produk olahan dan kacang-kacangan. Zat lovastatin banyak ditemukan pada jamur. Salah satu sumber pangan yang mengandung kedua zat ini adalah angkak.<sup>30</sup> Selain berperan sebagai antiinflamasi, senyawa isoflavon dapat meningkatkan jumlah trombosit darah.<sup>31</sup> Kandungan isoflavon dapat ditemukan dikacang kedelai dan olahannya dan beras merah. Senyawa lovastatin dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan jumlah trombosit darah. Lovastatin dapat ditemukan di jamur tiram putih dan sumber makanan lain. Kedua senyawa ini terdapat pada angkak.<sup>33</sup>

## 2.5 Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik ampuh yang secara efektif menargetkan berbagai bakteri gram negatif, termasuk spirochetes, klamidia trachomatis, dan mikoplasma. Kloramfenikol menunjukkan aktivitas bakterisidal terhadap *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Haemophilus influenzae*. Reaksi yang merugikan meliputi penyakit gastrointestinal dan usus, neuropati visual dan perifer, serta peradangan pada lidah dan mukosa mulut. Namun, dampak yang signifikan adalah penekanan aktivitas sumsum tulang, yang sering dikenal sebagai myelodepression. Cedera sumsum tulang disebabkan oleh metabolit toksik kloramfenikol yang diproduksi oleh bakteri usus. Telah diverifikasi bahwa obat tersebut dimetabolisme oleh sinar UV A menjadi bahan kimia nitroso, yang berbahaya bagi sumsum tulang.<sup>33,34</sup>

Pemberian kloramfenikol sebagai antibiotik dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit akibat penekanan sumsum tulang (mielosupresi).<sup>34</sup> Dalam penelitian Setiawan (2015), trombositopenia

diinduksi pada tikus dengan menggunakan kloramfenikol, sehingga menyebabkan penurunan kadar trombosit secara signifikan. Berdasarkan uji statistik, pemberian kloramfenikol dengan dosis 0,72 g/KgBB selama 7 hari dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit mencit yang cukup besar ( $P < 0,05$ ). Terdapat penurunan jumlah trombosit yang signifikan pada kelompok kontrol positif yang diobati dengan kloramfenikol dengan dosis 0,72 g/KgBB antara hari ke-0 dan hari ke-7. Secara khusus, jumlah trombosit menurun dari  $916,8 \pm 89,4$ .  $103/\mu\text{L}$  hingga  $674,2 \pm 81,0$ .  $103/\mu\text{L}$ . Kloramfenikol bila diberikan dengan dosis 0,72 g per kilogram berat badan selama 7 hari dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit.<sup>14</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Shukla dan Singh (2013), kloramfenikol diketahui menginduksi hemotoksisitas, yang ditandai dengan penurunan sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit.<sup>35</sup> Turton, dkk, menyatakan bahwa dampak penghambatan kloramfenikol bersifat sementara, mengakibatkan trombositopenia ringan, yang kemudian diikuti dengan pemulihan produksi trombosit normal.<sup>34</sup>

Pada penelitian Marisa tahun 2008, pemberian beras merah dosis 250  $\mu\text{g/KgBB}$  setelah induksi kloramfenikol dosis 500  $\text{mg/kgBB}$  tidak memberikan dampak nyata secara statistik ( $P > 0,05$ ). Pemberian angkak, baik diberikan bersamaan maupun tidak, tidak memberikan dampak terhadap jumlah trombosit baik pada kelompok plasebo maupun kelompok yang diobati dengan kloramfenikol. Pengobatan dengan kloramfenikol selama 7 dan 14 hari tidak menghasilkan penurunan jumlah trombosit yang signifikan secara statistik ( $P > 0,05$ ). Pasalnya, dosis yang diberikan Marisa masih kurang.<sup>13</sup>

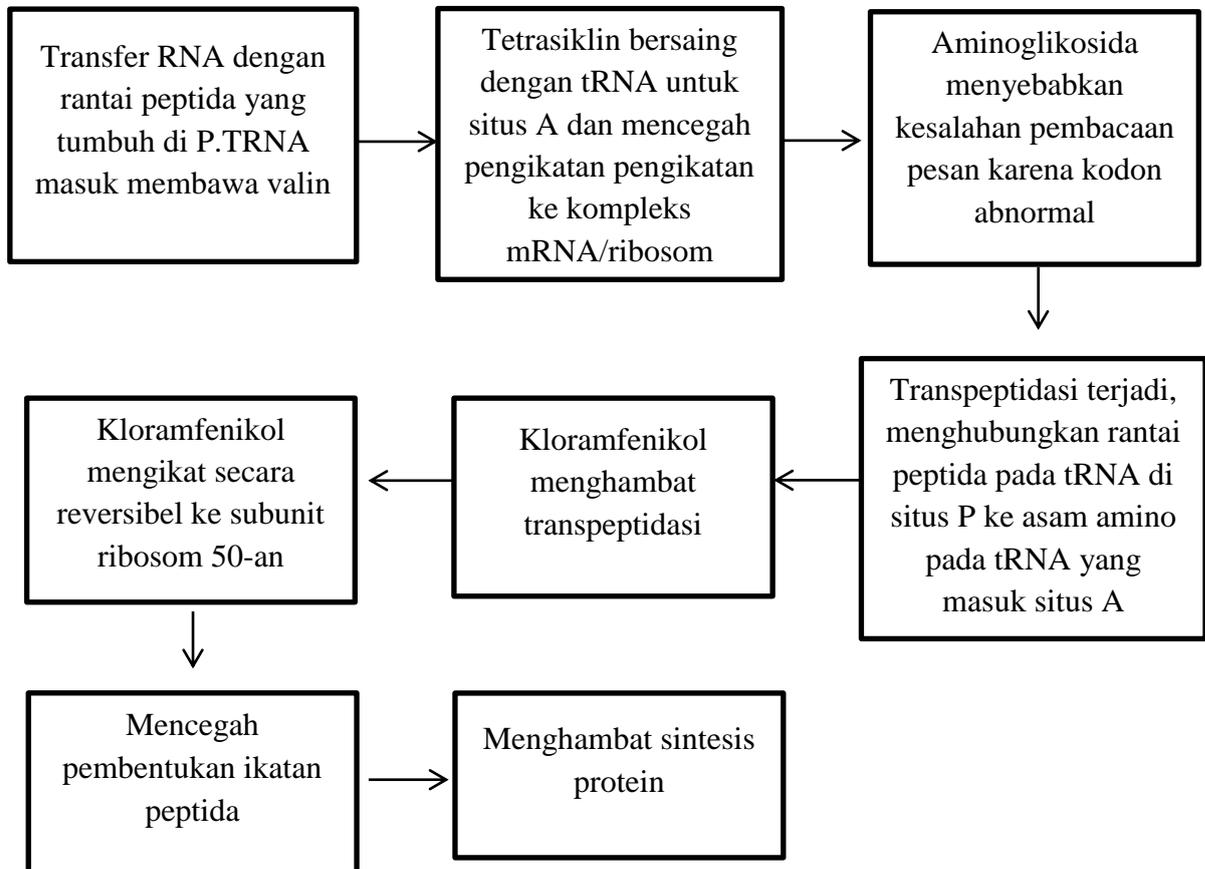
## 2.6 Mekanisme Kloramfenikol

Kloramfenikol menunjukkan sifat bakteriostatik terhadap berbagai mikroorganisme gram positif dan gram negatif, termasuk spesies aerobik dan anaerobik, seperti *H. pylori*, influenza, *N meningitides*, *S. pneumoniae*, *N gonorrhoeae*, spesies *Brucella* dan *Bordetella pertussis*. Ini juga memiliki

aktivitas melawan banyak spirochaetes, rickettsiae, klamidia dan mikoplasma. Kloramfenikol diperkirakan bertindak dengan mengikat subunit ribosom 50S pada bakteri, sehingga menghambat sintesis protein bakteri. Penghambatan sintesis protein yang serupa dapat terjadi pada mitokondria. Tak lama setelah kemunculannya, kloramfenikol dikaitkan dengan kejadian anemia aplastik yang jarang terjadi, dan kemudian menyebabkan kelainan darah tambahan yang mengancam jiwa seperti trombositopenia, neutropenia, dan aplasia sel darah merah murni. Selain itu, kasus leukemia terdeteksi pada anak-anak yang sebelumnya pernah menderita kelainan darah terkait dengan kloramfenikol.<sup>34</sup>

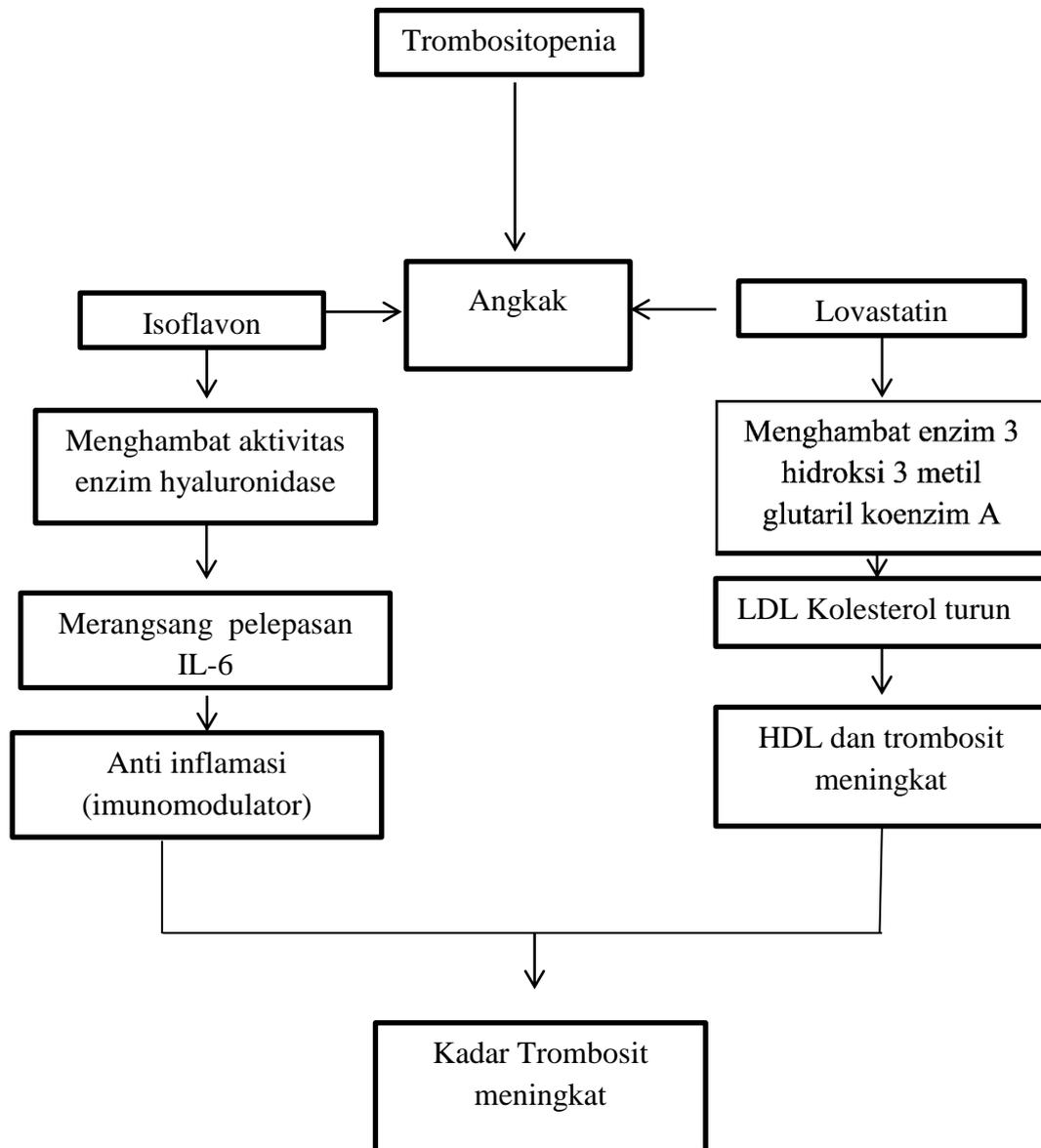
Pada awal 1960-an, lebih dari 1000 kasus aplasia sumsum tulang yang parah dikaitkan dengan penggunaan kloramfenikol dan itu secara luas dilarang atau ditempatkan di bawah pembatasan, terutama pada anak-anak. Saat ini, kloramfenikol hanya tersedia dalam bentuk parenteral, dan penggunaannya terbatas pada infeksi parah yang mengancam jiwa yang tidak tersedia antibiotik lain karena resistensi antibiotik atau alergi obat. Beberapa bentuk generik kloramfenikol untuk pemberian intravena tersedia dan dosis yang disarankan adalah 50 mg/kg setiap hari dalam 4 dosis terbagi. Pemantauan untuk jumlah darah direkomendasikan dan penghentian segera untuk setiap bukti myelosuppression.<sup>34</sup>

Tabel 2.1 Mekanisme kloramfenikol



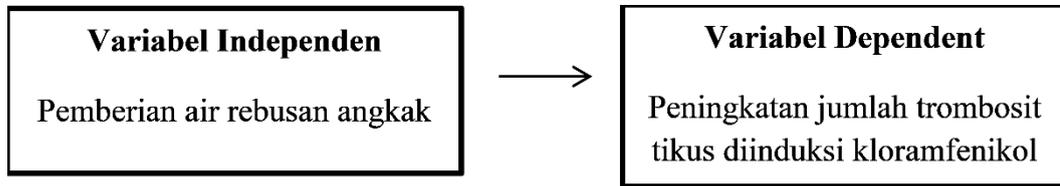
Sebagian pasien dengan diskrasia darah karena kloramfenikol juga mengembangkan cedera hati yang jelas secara klinis dengan penyakit kuning, biasanya terjadi sebelum munculnya anemia aplastik atau trombositopenia berat. Penyakit kuning muncul pada 10% hingga 25% kasus anemia aplastik, biasanya dalam 1 hingga 2 bulan setelah memulai kloramfenikol dan seringkali tak lama setelah dihentikan. Anemia aplastik dan cedera hati yang menyertainya paling sering terjadi pada pasien yang menerima beberapa kursus kloramfenikol atau terapi berkepanjangan. Pola enzim serum biasanya hepatoseluler dan presentasi klinis adalah sindrom seperti hepatitis akut dengan timbulnya kelelahan, mual, anoreksia dan ketidaknyamanan perut diikuti oleh urin gelap dan penyakit kuning.<sup>34</sup>

## 2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

## 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

## 2.9 Hipotesis

**2.9.1 H<sub>A</sub>:** Pemberian angkak dapat meningkatkan kadar trombosit pada tikus wistar jantan yang telah distimulasi dengan kloramfenikol.

**2.9.2 H<sub>0</sub>:** Pemberian angkak tidak menyebabkan peningkatan kadar trombosit pada tikus wistar jantan yang distimulasi dengan kloramfenikol.

## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Variabel Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
<b>Air</b>	Dosis	(-)	Perlakuan	Hasil air	Ordinal
<b>Rebusan</b>	angkak		I,II, III diberi	rebusan angkak	
<b>Angkak</b>	yang diberikan 2 g/KgBB, 1 g/KgBB, 0,5 g/KgBB		angkak selama 5 hari berturut- turut	/ml 2,50 mL/200gBB 1,18 mL200gBB 0,64 mL200gBB	
<b>Jumlah trombosit</b>	Jumlah trombosit normal pada tikus	Metode apusan darah tepi	Diambil darah pada hari Ke 0 dan 12	Jumlah trombosit / $\mu$ l	Rasio
	638.000 – 1.177.000/ $\mu$ l				

### 3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental, khususnya menggunakan desain pretest dan posttest dalam kerangka kelompok kontrol. Bentuk penelitian ini mengevaluasi efek pengobatan dengan mengukur sampel sebelum dan sesudah pemberian induksi kloramfenikol dan air perebusan beras merah.

Penelitian ini melibatkan dua jenis variabel, yaitu variabel bebas yaitu pemberian air rebusan beras merah dengan dosis yang sebanding dengan berat badan subjek uji, dan variabel terikat yaitu efektivitas air rebusan beras

merah dalam meningkatkan jumlah trombosit. pada tikus setelah penambahan kloramfenikol.

### 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

#### 3.3.1 Waktu Penelitian

**Tabel 3.2** Waktu Penelitian

KEGIATAN	BULAN					
	Juli	Agustus	September	Oktober	November	Desember
Penyusunan Proposal	■					
Sidang Proposal		■				
Penelitian			■	■	■	■
Analisis dan Evaluasi						■
Menyusun hasil dan Kesimpulan						■

#### 3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian akan dilakukan di bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara khususnya di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Terpadu. Sampel akan diberikan beras kapang merah setelah diinduksi kloramfenikol. Fokus dari penelitian ini adalah untuk menganalisis peningkatan jumlah trombosit yang diamati setelah pemberian warna merah.

### 3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian terdiri dari tikus wistar jantan dewasa (*Rattus norvegicus* L) etnis kulit putih, berumur antara 2 sampai 3 bulan. Tikus ini diperoleh dari Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Farmakologi Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

### 3.4.1.1 Kriteria Inklusi

- Tikus-tikus tersebut berada dalam kondisi fisik yang sangat baik.
- Tikus tidak memiliki cacat anatomi apa pun.
- Tikus pada umumnya memiliki berat badan berkisar antara 200 hingga 300 gram dan biasanya berusia antara 2 dan 3 bulan.

### 3.4.1.2 Kriteria Eksklusi

- Tikus sedang tidak sehat.
- Tikus-tikus tersebut mati selama penelitian.

### 3.4.2 Sampel Penelitian

Tikus yang memenuhi kriteria yang ditentukan akan dipilih sebagai sampel atau populasi penelitian yang representatif. Ukuran sampel ditentukan dengan menggunakan rumus Federer, seperti yang digunakan oleh para peneliti.

<p>Rumus federer</p> $= (n-1)(t-1) \geq 15$
---

n = jumlah sampel

t = kelompok sampel (5 Kelompok)

Maka dalam penelitian ini didapati :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$4(n-4) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$n \geq 4,75$$

Berdasarkan hasil perhitungan di atas, setiap kelompok sebaiknya menyertakan minimal 5 ekor mencit sebagai sampel penelitian. Sebanyak 30 tikus dimasukkan dalam sampel, dengan masing-masing kelompok diberikan satu hewan percobaan tambahan sebagai cadangan. Sebanyak 30 sampel tikus putih jantan wistar (*Rattus norvegicus* L) digunakan.

1. Kelompok 1: Kelompok kontrol negatif (-) mendapat pemberian CMC Na 1% per oral kepada mencit selama 7 hari berturut-turut,

dilanjutkan dengan aquades selama 5 hari. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-12.

2. Kelompok 2: Kelompok Kontrol Positif (+) diberikan kloramfenikol dosis oral dengan konsentrasi 0,72 g/KgBB selama 7 hari, dilanjutkan dengan pemberian aquades per oral selama 5 hari. . Sampel darah akan diambil pada hari ke 0 dan hari ke 12.
3. Kelompok 3: Perlakuan meliputi pemberian kloramfenikol dosis 0,72 g/Kg berat badan secara oral selama 7 hari. Pada hari ke 7, subjek diberikan air panas sebanyak 2 g/Kg berat badan secara oral selama 5 hari, setelah itu diambil sampel darahnya. Satu set sampel darah diambil pada hari ke-12.
4. Kelompok 4 menerima Pengobatan II, yang terdiri dari kloramfenikol dosis oral dengan dosis 0,72 g per kilogram berat badan selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah dikumpulkan setelah pemberian air panas sebanyak 1 g per kilogram berat badan secara oral selama 5 hari. Selain itu, sampel darah dikumpulkan pada hari ke-12.
5. Kelompok 5 menerima Perlakuan III, yang terdiri dari kloramfenikol dosis oral dengan takaran 0,72 g per kilogram berat badan selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah diambil setelah pemberian air panas secara oral dengan kecepatan 0,5 g per kilogram berat badan selama 5 hari. Sampel darah tambahan dikumpulkan pada hari ke-12.

Penghitungan trombosit akan dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-12. Pada hari ke-0, sampel darah akan diambil untuk mengetahui jumlah trombosit awal mencit sebelum diberikan kloramfenikol dan air matang infus beras merah. Pada hari kedua belas dilakukan uji perbandingan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan I, II, dan III. Tikus pada kelompok ini diberikan kloramfenikol dan air rebusan beras merah. Tujuan kami adalah untuk menentukan apakah ada peningkatan jumlah trombosit.<sup>14</sup>

Penelitian Setiawan (2015) mengungkapkan bahwa pemberian kloramfenikol dosis 0,72 g/KgBB mengakibatkan berkembangnya trombositopenia pada tikus. Nomor diberikan berdasarkan jumlah tikus jantan yang paling banyak. Tikus diberikan tes secara oral menggunakan jenis beras merah yang paling pekat. Dosis Angkak yang dianjurkan untuk tikus jantan adalah 0,5 g per kilogram berat badan, 1 g per kilogram berat badan, dan 2 g per kilogram berat badan.<sup>14</sup>

Lalu bandingkan reaksi setiap percobaan pada hewan coba yang telah diinduksi kloramfenikol didasarkan angkak untuk menaikkan jumlah trombosit.

### **3.5 Teknik Pengumpulan Data**

Jumlah trombosit tikus putih Wistar jantan (*Rattus Novergicus L*) ditentukan dengan menggunakan apusan darah tepi dan pengumpulan data primer.

#### **3.5.1 Alat dan Bahan**

##### **3.5.1.1 Alat**

1. Peralatan penting untuk merebus angkak terdiri dari gelas kimia, gelas takar, tongkat takar, pipet tetes, dan tongkat pengaduk.
2. Timbangan digital
3. Pemanas
4. Magnetic stirrer
5. Sonde Oral tikus
6. Kandang tikus
7. Masker
8. Sarung tangan
9. Kertas saring
10. Minor set
11. Alkohol swab
12. Kertas label
13. Spuid 1 dan 3 cc

### 3.5.1.2 Bahan

1. Hewan uji yang digunakan adalah tikus wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan berkisar 200-300 gram.
2. Angkak
3. Bahan penginduksi trombosit berupa kapsul kloramfenikol
4. Bahan suspensi terdiri dari serbuk natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na) berwarna putih yang telah dilarutkan secara merata dalam air.
5. Bahan untuk membuat apusan darah tepi berupa objek glass, Lar. Giemsa, Metanol
6. Aquadest
7. Pakan tikus standart

### 3.5.1.3 Pembuatan rebusan angkak

Untuk menyiapkan air masak nasi merah, 10 g angkak direbus dalam 50 mL air suling hingga mencapai suhu 100°C. Proses ini memakan waktu 5 menit dan melibatkan pengadukan campuran dengan pengaduk magnet dengan kecepatan putaran 125 rpm.

### 3.5.1.4 Penetapan dosis angkak

Penelitian Setiawan (2015) menggunakan metode penentuan rangking dosis dengan menggunakan berat maksimal tikus dan memberikan separuh cairan secara oral, yaitu 2,5 mL.<sup>14</sup>

Penentuan dosis maksimal Angkak adalah:

$$D \times BB = C \times V$$

$$D \times 0,250 \text{ Kg/BB} = 200 \text{ mg/mL} \times 2,5 \text{ mL}$$

$$D = 500 \text{ mg}/250\text{gBB} = 2 \text{ g/KgBB}$$

Dua dosis sisanya diperoleh dengan menurunkan dosis terbesar sebanyak 2 dan 4 kali, sehingga menghasilkan dosis masing-masing 1 g/KgBB dan 0,5 g/KgBB. Penyelidikan akan menggunakan dosis 0,5, 1, dan 2 gram per kilogram berat badan.<sup>14</sup>

### **3.5.1.5 Pembuatan suspending agent CMC- Na 1%**

Suspensi CMC-Na 1% dibuat dengan melarutkan 1,0 g CMC-Na yang ditimbang dalam 100 mL air mendidih untuk membuat suspensi kloramfenikol.

### **3.5.1.6 Pembuatan suspensi kloramfenikol**

Pembuatan suspensi kloramfenikol dalam CMC-Na 1% melibatkan penangguhan 24 kapsul kloramfenikol, yang mengandung 6,0 g kloramfenikol, ke dalam 100 mL larutan CMC-Na 10%.

### **3.5.1.7 Penetapan dosis induksi trombosit kloramfenikol**

Dosis induksi trombosit kloramfenikol dipilih untuk memastikan dosis spesifik di mana kloramfenikol menginduksi penurunan jumlah trombosit pada tikus. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan Buku Pedoman Informasi Obat (DIH):

Dosis harian maksimum adalah 4000 miligram.

Jika diubah ke dosis yang sesuai untuk tikus, ditentukan menjadi 0,36 gram per kilogram berat badan.

Menurut penelitian Setiawan (2015), penggunaan dosis tikus 0,36 g/KgBB tidak menyebabkan penurunan jumlah trombosit. Hasilnya, dosisnya ditingkatkan dua kali lipat menjadi 0,72 g/KgBB. Berdasarkan pendekatan tersebut diketahui bahwa pemberian dosis  $2 \times 0,36$  g/KgBB per oral selama 7 hari berturut-turut mengakibatkan penurunan jumlah trombosit darah pada mencit.<sup>14</sup>

Setiawan (2015) menemukan bahwa pemberian kloramfenikol dosis 0,72 g/KgBB pada tikus mengakibatkan berkembangnya trombositopenia. Untuk menyebabkan trombositopenia, dosis uji kloramfenikol diberikan berdasarkan penelitian yang dilakukan, menghasilkan penurunan kadar trombosit yang signifikan pada tikus. Dosis tersebut kemudian diubah menjadi dosis tikus sebesar 30 mg per 30 gram tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian dosis ini secara oral selama 7 hari efektif menurunkan jumlah trombosit darah pada tikus.<sup>14</sup>

### 3.5.1.8 Cara Kerja

1. Sebelum diberikan perlakuan, hewan coba akan diukur berat badannya.
2. Selanjutnya, kategorikan tikus berdasarkan perlakuannya, pastikan setiap kelompok terdiri dari 6 tikus. Dilanjutkan dengan memberi label pada ekor tikus menggunakan spidol tahan air, dan dilanjutkan dengan masa adaptasi selama 1 minggu.
3. Kelompok Kontrol Negatif hanya akan menerima Cmc-Na 1% dan air suling.
4. Hanya kloramfenikol dan air murni yang akan diberikan pada kelompok Kontrol Positif.
5. Kloramfenikol dan air panas diberikan untuk mengobati nasi merah melalui pemeriksaan lambung selama masing-masing 7 hari dan 5 hari, sekali sehari.
6. Pengambilan darah tikus diambil lewat ekor tikus yang akan di potong sedikit, lalu setelah itu lakukan pemijatan pada ekor tikus agar darahnya bisa keluar dan akan diletakkan langsung ke objek glass.
7. Setelah itu akan dilakukan pembuatan apusan darah tepi dan akan diberikan matanol didiamkan 5 menit dan akan dilanjutkan dengan pemberian giemsa dan didiamkan 20 menit.
8. Selanjutnya akan dibilas dengan air mengalir dan didiamkan hingga kering, setelah kering akan dilakukan pengamatan dengan mikroskop dengan memberikan oil emersi dan pembesaran 100x untuk melihat jumlah trombosit tikus
9. Melakukan analisis menyeluruh terhadap hasil pemeriksaan.

Tabel 3.3 Dosis Angkak

Dosis Angkak	Volume Pemberian (mL)
2 g/200gBB	2,50 mL/200gBB
1g/200gBB	1,18 mL/200gBB
0,5 g/200gBB	0,64 mL/200gBB

### 3.5.1.9 Persiapan Hewan Coba

1. Sebanyak dua puluh delapan ekor tikus Wistar jantan, dengan enam ekor tikus pada masing-masing kelompok, dikembangkan.
2. Letakkan kandang pada ruangan yang memiliki sirkulasi udara baik, penerangan cukup, dan suhu nyaman 25°C.
3. Tikus diberi akses tak terbatas terhadap makanan dan air. Setiap hari, tikus diberi pelet makanan kering dan minuman aquabidest.

### 3.5.1.10 Pemberian Perlakuan

1. Kelompok negatif: diberikan dosis harian 0,92 mL/200gBB Cmc-Na 1% selama 7 hari.
2. Kelompok Perlakuan: diberikan kloramfenikol dengan dosis 1.009 mL/200gBB/hari selama 7 hari.
3. Kelompok Perlakuan 1 (P1) mendapat kloramfenikol dengan dosis 0,90 mL/200gBB/hari selama 7 hari, serta Angkak dengan dosis 2,50 mL/200gBB/hari selama 5 hari.
4. Kelompok Perlakuan 2 (P2) mendapat kloramfenikol dengan dosis 0,84 mL/200gBB/hari selama 7 hari, dan angkak dengan dosis 1,18 mL/200gBB/hari selama 5 hari.
5. Kelompok Perlakuan 3 (P3) mendapat kloramfenikol dengan dosis 0,92 mL/200gBB/hari selama 7 hari, serta Angkak dengan dosis 0,64 mL/200gBB/hari selama 5 hari.

### 3.5.1.11 Cara Pengambilan darah

Jumlah trombosit tikus diperoleh dari pengambilan darah tikus diambil lewat ekor tikus yang langsung diteteskan ke dalam objek glass untuk membuat apusan darah tepi. Perhitungan jumlah trombosit pada tikus dilakukan dengan cara melihat jumlah trombosit tikus sebelum diinduksi kloramfenikol, sesudah diinduksi kloramfenikol 0,72 g/KgBB dan sesudah diberikan angkak dengan kadar 0,5 g/KgBB, 1 g/KgBB, dan 2 g/KgBB.

Teknik pengambilan darah pada tikus untuk menghitung jumlah trombosit dapat dilakukan dengan cara:

1. Ambil sampel darah tikus melalui ekor tikus
2. Lalu ditetaskan ke objek glass dan membuat apusan darah tepi
3. Kemudian setelah selesai membuat apusan darah tepi dibawa ke laboratorium Patologi Klinik.
4. Apusan darah tepi ditetaskan metanol didiamkan 5 menit
5. Setelah ditetaskan metanol selanjutnya akan ditetaskan giemsa dan didiamkan selama 20 menit,
6. Lalu akan dibilas dengan air mengalir dan dikeringkan
7. Setelah kering akan dilakukan pengamatan dengan mikroskop 100x dengan meneteskan minyak emersi ke apusan darah tepi.

Analisis trombosit dilakukan pada hari ke 0 dan hari ke 12. Kuantifikasi jumlah trombosit melalui pemeriksaan apusan darah tepi. Sampel darah dikumpulkan dari ekor, dan kemudian lapisan tipis sampel dioleskan ke kaca objek.

Perkiraan jumlah trombosit per mikroliter sama dengan jumlah rata-rata yang diamati di 10 bidang dikalikan 20.000. Jika tikus memiliki jumlah trombosit di bawah  $285-890 \times 10^3/\text{mm}^3$ , maka didiagnosis menderita trombositopenia. Jumlah trombosit rata-rata pada tikus jantan berada pada kisaran  $923-1580 \times 10^3/\mu\text{L}$ , sedangkan pada tikus betina berada pada kisaran  $797-11123/\mu\text{L}$ . Jumlah trombosit diamati dan dicatat selama 12 hari masa terapi.<sup>35</sup>

Teknik pengumpulan spesimen darah sangat erat kaitannya dengan volume darah. Seekor tikus dengan berat 200 gram biasanya memiliki volume darah sekitar 12-16 ml. Jumlah darah yang diambil dari hewan uji tidak boleh melebihi 10% dari total volume darah.<sup>36</sup>

### **3.6 Pengolahan dan Analisis Data**

#### **3.6.1 Pengolahan Data**

Kegiatan penelitian dilakukan dalam tiga tahap berbeda: persiapan, pelaksanaan, dan penyusunan laporan hasil penelitian. Pada tahap awal, akan dilakukan penelusuran menyeluruh untuk mengidentifikasi materi

relevan dari publikasi bereputasi yang dapat memberikan dukungan terhadap penelitian. Hasil dari tahap persiapan ini adalah rencana kerja awal penelitian. Pada tahap pelaksanaan ini, penelitian dimulai berdasarkan rancangan rencana kerja yang telah disusun secara cermat oleh tim peneliti sepanjang tahap persiapan.

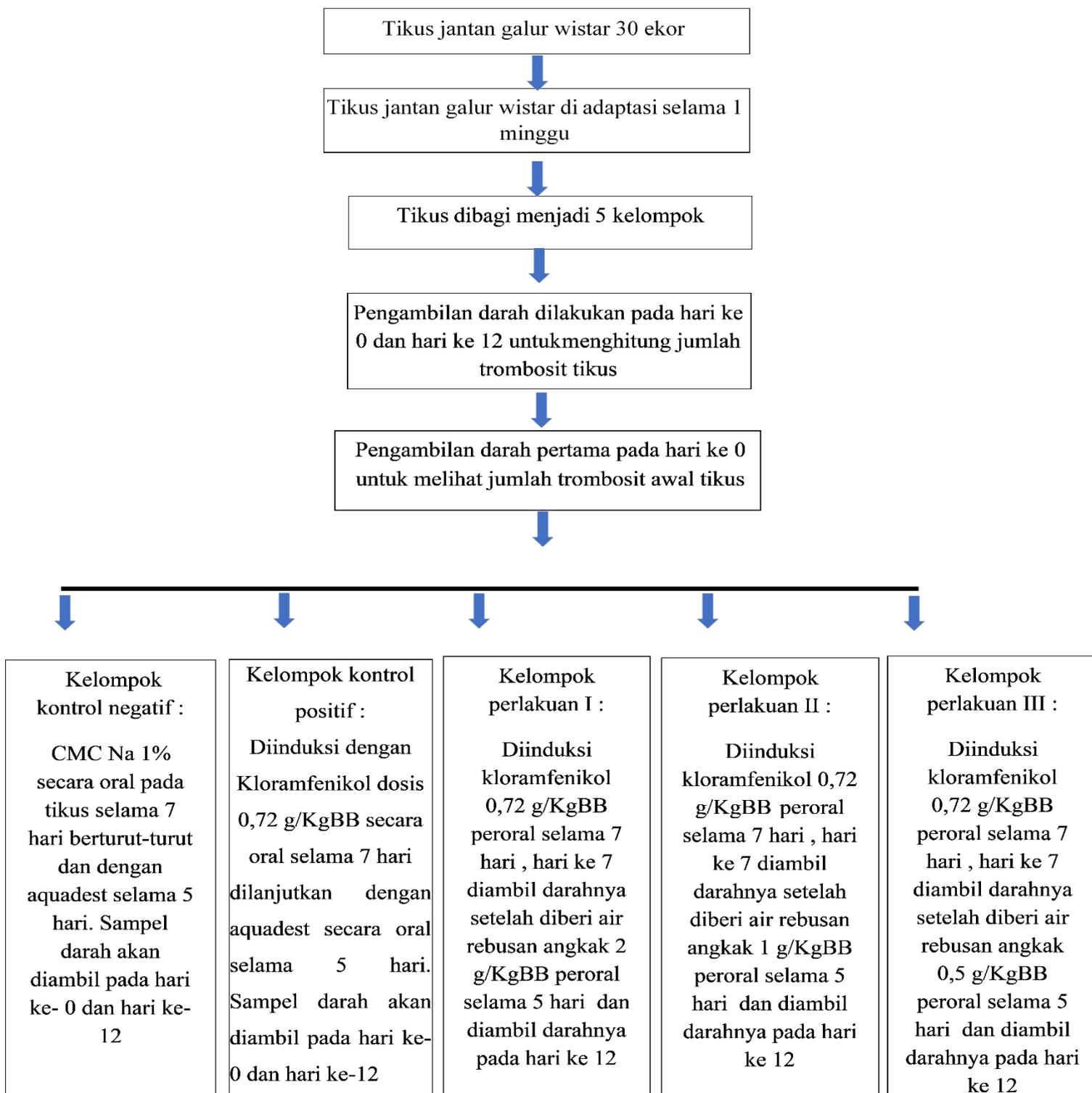
Pelaksanaan penelitian diawali dengan (1) mempersiapkan alat dan bahan, (2) mempersiapkan hewan uji dan pengelompokannya, serta (3) perlakuan pada hewan uji. Luaran dari tahapan ini ialah terkumpulnya data-data dan laporan hasil pelaksanaan penelitian.

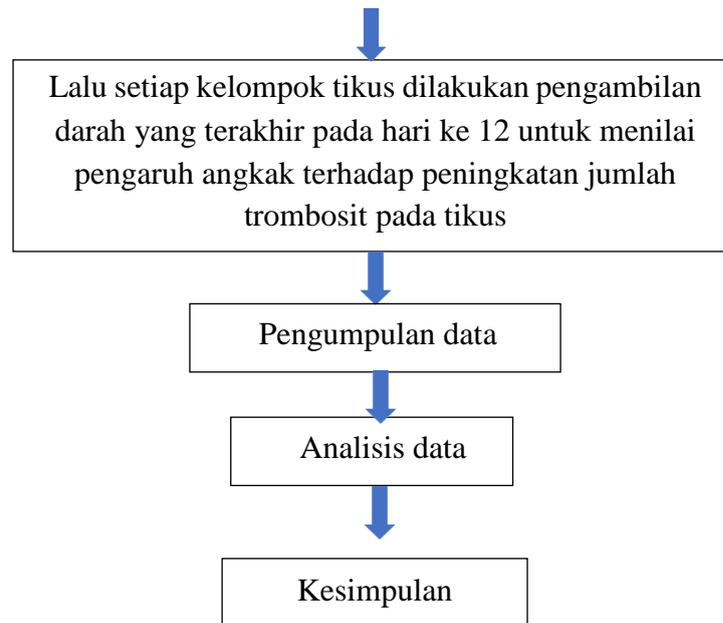
Pada tahap penyusunan laporan hasil penelitian, kegiatan yang dilaksanakan untuk menganalisis data-data yang sudah ditemukan dari hasil penelitian yang telah dikumpulkan sebelumnya. Setelah itu dilakukan juga laporan dana yang digunakan selama penelitian. Luaran dari tahapan ini ialah laporan hasil penelitian yang telah lengkap, didalamnya berisi deskripsi pelaksanaan penelitian, hasil analisis data dan laporan keuangan penelitian.

### **3.6.2 Analisis Data**

Setelah semua data terkumpul, setiap kelompok akan menganalisisnya menggunakan SPSS (Scientific Statistical Package for the Social Sciences) versi 25.0. Urutan data jumlah trombosit akan dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Lakukan uji normalitas pada data dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Apabila diperoleh jumlah trombosit dari hasil uji normalitas menunjukkan ( $p > 0,05$ ), berarti berdistribusi normal. Uji Levene dilakukan untuk menilai homogenitas, menghasilkan nilai  $p$  ( $p > 0,05$ ) yang menunjukkan bahwa data memiliki varian yang sama. Jika nilai  $p > 0,05$  maka akan dilakukan uji T berpasangan. Data mengikuti distribusi normal, dan akan dianalisis menggunakan One Way ANOVA. Jika seragam akan dilanjutkan uji LSD (Least Significant Difference) untuk mengamati perbedaan antara kelompok saat sebelum dan sesudah pengujian, maka perbedaan tersebut akan dianggap signifikan jika nilai  $p$ -nya kurang dari 0,05 dan tidak signifikan jika nilai  $p$ -nya lebih dari 0,05.<sup>12</sup>

### 3.7 Alur penelitian





Gambar 3.1 Alur penelitian

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Medis Hewan Terpadu Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, di Kecamatan Medan Area, Kabupaten Kota Medan, Sumatera Utara. Kajian tersebut dilakukan atas persetujuan Komisi Etik dengan nomor referensi 1093/KEPK/FKUMSU/2023. Penelitian ini menggunakan pendekatan penelitian eksperimen, khususnya menggunakan desain pre-test dan post-test dengan kelompok kontrol. Tujuannya adalah untuk mengetahui dampak pemberian angkak pada mencit yang diinduksi kloramfenikol, dengan tujuan meningkatkan jumlah trombosit. Penelitian dilaksanakan selama bulan November dan Desember 2023.

#### 4.1.1 Analisis Univariat

##### 1. Jumlah Trombosit Tikus Pretest (Hari 0)

Berdasarkan temuan penelitian pra-induksi yang dilakukan pada tikus pada hari ke 0, jumlah trombosit kemudian diperiksa dan memberikan hasil sebagai berikut.

Tabel 4.1 Jumlah Rata-Rata Trombosit Tikus Hari 0

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata Trombosit ( $10^3$ ) $\mu\text{l} \pm \text{std}$
I	Kontrol Negatif	968 $\pm$ 41.473
II	Kontrol Positif	832 $\pm$ 113.666
III	Perlakuan I	1002 $\pm$ 101.094
IV	Perlakuan II	976 $\pm$ 26.077
V	Perlakuan III	956 $\pm$ 100.399

Berdasarkan data pada tabel 4.1, rata-rata jumlah trombosit pada lima kelompok mencit sebelum percobaan atau pada hari ke 0 paling tinggi yaitu 1.002.000. Rata-rata jumlah trombosit diukur pada kelompok perlakuan I yang terdiri dari tikus yang diberi kloramfenikol oral dengan dosis 0,72g/Kg BB selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah diambil setelah mencit diberi air panas sebanyak 2 g/KgBB secara oral selama 5 hari. Sampel darah tambahan

dikumpulkan pada hari ke-12. Kelompok kontrol positif menunjukkan standar deviasi terbesar.

## 2. Jumlah Trombosit Tikus Postest (Hari 12)

Berdasarkan temuan penelitian yang dilakukan pada tikus pada hari ke 12, tikus tersebut dipaparkan dengan kloramfenikol dan diberikan bahasa Arab, sehingga menghasilkan hasil sebagai berikut.

Tabel 4.2 Jumlah Rata-Rata Trombosit Tikus Hari 12

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata Trombosit ( $10^3$ ) $\mu\text{l} \pm \text{std}$
<b>I</b>	Kontrol Negatif	1.040 $\pm$ 114.018
<b>II</b>	Kontrol Positif	924 $\pm$ 88.769
<b>III</b>	Perlakuan I	1.196 $\pm$ 66.933
<b>IV</b>	Perlakuan II	1.164 $\pm$ 110.815
<b>V</b>	Perlakuan III	980 $\pm$ 126.491

Berdasarkan tabel 4.2, rata-rata jumlah trombosit pada hari ke 12 setelah pengujian paling tinggi pada kelima kelompok mencit yaitu mencapai 1.196.000. Rerata jumlah trombosit diukur pada kelompok perlakuan I yang terdiri dari tikus yang diberi kloramfenikol oral dengan dosis 0,72g/Kg BB selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah diambil setelah mencit diberi air mendidih sebanyak 2 g/KgBB secara oral selama 5 hari. Sampel darah tambahan dikumpulkan pada hari ke-12. Kelompok perlakuan III mempunyai standar deviasi terbesar.

### 4.1.2 Analisis Bivariat

#### 1. Perbedaan Rata-rata Jumlah Trombosit Hari 0 dan Hari 12

Penelitian ini melibatkan melakukan tes untuk membandingkan jumlah rata-rata trombosit tikus pada hari ke-0 dan hari ke-12 di setiap kelompok. Penjelasan mengenai kelompok tersebut adalah sebagai berikut.

Tabel 4.4 Uji T Berpasangan

		<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Sig. (2-tailed)</b>
		(Tes)	(Derajat Bebas)	(Probabilitas Korelasi)
<b>Pair 1</b>	Postest – Pretest	3,420	4	,027

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa hasil uji t berpasangan menunjukkan nilai signifikan sebesar 0,027 yang kurang dari 0,05. Temuan ini menunjukkan bahwa terdapat disparitas yang mencolok dalam setiap kelompok antara hari ke-0 dan hari ke-12.

## 2. Pengaruh Pemberian Angkak terhadap Peningkatan Jumlah Trombosit

Tabel 4.3 Uji Anova

	<b>Sum of Squares</b> (Jumlah Kuadrat)	<b>df</b> (Derajat Bebas)	<b>Mean Square</b> (Rata-rata Kuadrat)	<b>F</b> (Hitung)	<b>Taraf Sig.</b>
<b>Postes</b> antar grup	273024000000.000	4	68256000000.000	6.362	.002
<b>Dalam grup</b>	214560000000.000	20	10728000000.000		
Total	487584000000.000	24			

Tabel 4.4 menunjukkan bahwa hasil uji ANOVA menunjukkan nilai signifikan sebesar 0,002 untuk hari ke-12. Nilai p pada hari ke-12 memberikan pengaruh yang besar terhadap jumlah trombosit.

Tabel 4.5 Nilai Trombosit hari 0, 12 dan Selisihnya

<b>Kelompok</b>	<b>Perlakuan</b>	<b>Rata-rata Trombosit (<math>10^3</math>) <math>\mu\text{l} \pm \text{std}</math></b>		<b>Selisih</b>
		<b>Hari 0</b>	<b>Hari 12</b>	
I	Kontrol Negatif	968 $\pm$ 41.473 <sup>a</sup>	1.040 $\pm$ 114.018 <sup>b</sup>	88.000
II	Kontrol Positif	832 $\pm$ 113.666 <sup>b</sup>	924 $\pm$ 88.769 <sup>d</sup>	92.000
III	Perlakuan I	1002 $\pm$ 101.094 <sup>a</sup>	1.196 $\pm$ 66.933 <sup>a</sup>	194.000
IV	Perlakuan II	976 $\pm$ 26.077 <sup>a</sup>	1.164 $\pm$ 110.815 <sup>a</sup>	188.000
V	Perlakuan III	956 $\pm$ 100.399 <sup>a</sup>	980 $\pm$ 126.491 <sup>c</sup>	88.000

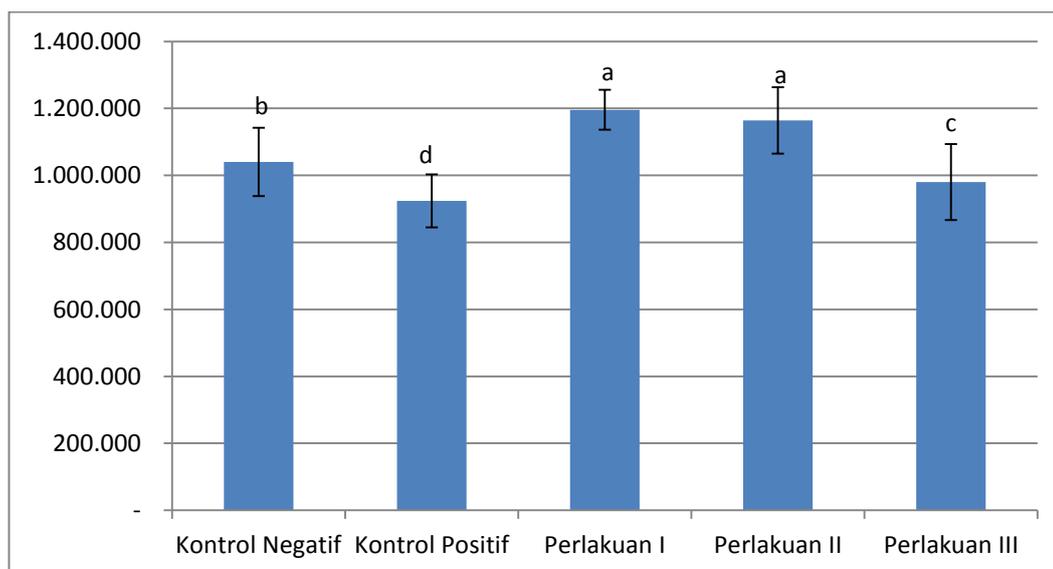
Pengamatan yang ditandai dengan variabel a, b, c, dan d, yang menunjukkan karakteristik berbeda, menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) antar kelompok.

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa nilai trombosit harian adalah 0,12, dan perbedaan tersebut mewakili variasi antar kelompok. Huruf-huruf pada angka-angka tersebut mewakili perbedaan yang nyata. Kontrol positif menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan kelompok lain dalam penelitian ini. Kelompok kontrol positif menunjukkan jumlah rata-rata

trombosit terendah pada hari ke-0. Kelompok Perlakuan I menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, menunjukkan jumlah rata-rata trombosit terbesar pada hari ke-12.

Tabel 4.6 Rata-Rata Jumlah Trombosit hari 0 dan 12

Tikus	Jumlah trombosit				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III
1	1.000.000	920.000	1.220.000	1.220.000	960.000
2	1.200.000	1.020.000	1.300.000	1.300.000	1.180.000
3	1.100.000	940.000	1.140.000	1.000.000	1.000.000
4	900.000	780.000	1.180.000	1.140.000	840.000
5	1.000.000	960.000	1.140.000	1.160.000	920.000
<b>Rata-rata</b>	1.040.000	924.000	1.196.000	1.164.000	980.000
<b>SD</b>	101.980	79.398	59.867	99.116	113.137



Gambar 4.1 Grafik Berdasarkan Hasil Uji LSD kadar trombosit kelompok KN, KP,P1,P2 dan P3

Grafik tersebut menunjukkan bahwa beras merah mempunyai dampak yang signifikan terhadap peningkatan jumlah trombosit yang disebabkan oleh kloramfenikol. Berdasarkan angka tersebut terlihat adanya peningkatan pada masing-masing kelompok perlakuan: perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3.

## 4.2 Pembahasan

Temuan penelitian menunjukkan bahwa pemberian angkak pada hari ke 12 mempunyai dampak yang signifikan terhadap jumlah trombosit. Larutan kloramfenikol dalam CMC-Na 1% dibuat dengan mensuspensikan 24 kapsul kloramfenikol yang mengandung 6,0 g kloramfenikol, dalam 100 mL suspensi CMC-Na 10%. Jika dikonversikan ke dosis tikus, nilai yang didapat adalah 0,36 g/KgBB. Dosis ini dipilih karena penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dosis 0,36 g/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar trombosit pada tikus. Untuk menaikkan dosis dikalikan 2 sehingga diperoleh dosis 0,72 g/KgBB.

Selain itu, pengujian selanjutnya menunjukkan perbedaan substansial antara kontrol positif dan perlakuan 1 dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kelompok kontrol positif yang terdiri dari sampel mendapat pemberian kloramfenikol oral dengan dosis 0,72 g/KgBB selama 7 hari, dilanjutkan dengan pemberian aquades per oral selama 5 hari. Sampel darah akan diambil pada hari ke 0 dan hari ke 12. Bersamaan dengan itu, pasien mendapat pengobatan kloramfenikol dengan dosis 0,72 g per kilogram berat badan secara oral selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah diambil setelah pasien mengonsumsi air panas secara oral dengan dosis 2 g per kilogram berat badan selama 5 hari. Selanjutnya pada hari ke 12 diambil sampel darah lagi.

Temuan penelitian ini dapat diterapkan pada penelitian Setiawan (2015) yang menemukan bahwa pemberian air panas dengan dosis 2 g/KgBB, 1g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB mengakibatkan peningkatan jumlah trombosit darah pada tikus jantan yang diberi perlakuan kloramfenikol. Pengaruh angkak terhadap jumlah trombosit pada tikus jantan yang diobati dengan kloramfenikol tergantung pada ada tidaknya peningkatan jumlah trombosit akibat terapi angkak dibandingkan dengan jumlah trombosit pada kelompok kontrol negatif.<sup>14</sup>

Pada penelitian Setiawan (2015), dosis harian maksimal 4000 mg yang tercantum dalam Drug Information Handbook (DIH) diubah menjadi dosis tikus sebesar 0,36 g/KgBB. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa

pemberian dosis  $2 \times 0,36$  g/KgBB per oral selama 7 hari menyebabkan penurunan jumlah trombosit darah mencit. Pemberian beras merah sebanyak 2 g/KgBB selama 5 hari pada kelompok perlakuan I menghasilkan peningkatan jumlah trombosit pada tikus yang diproduksi kloramfenikol sebesar 0,72 g/KgBB dalam jangka waktu 7 hari. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian dosis 2 g/KgBB dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus jantan yang diberi kloramfenikol, sehingga terjadi peningkatan sebesar 18,78% dibandingkan jumlah trombosit awal. Pemberian beras merah sebanyak 1 g/KgBB selama 5 hari pada kelompok Perlakuan II menghasilkan peningkatan jumlah trombosit sebesar 0,72 g/KgBB pada mencit yang diberi kloramfenikol selama 7 hari. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian dosis 0,5 g/KgBB dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus jantan yang diberi kloramfenikol, sehingga terjadi peningkatan sebesar 14,02% dibandingkan jumlah trombosit awal. Pemberian 0,5 g/KgBB beras merah selama 5 hari pada kelompok perlakuan III menghasilkan peningkatan jumlah trombosit mencit yang dihasilkan kloramfenikol 0,72 g/KgBB selama 7 hari. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian dosis 0,5 g/KgBB efektif mengembalikan jumlah trombosit pada tikus jantan yang telah terkurus oleh kloramfenikol. Analisis statistik mengungkapkan bahwa satu-satunya perbedaan signifikan yang terlihat adalah jumlah trombosit sebelum terapi kontrol positif dibandingkan dengan kontrol negatif. Kisaran jumlah trombosit normal pada tikus dapat bervariasi secara signifikan, hal ini menunjukkan bahwa jumlah trombosit normal dipengaruhi oleh patofisiologi spesifik tikus tersebut.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Hosea pada tahun 2018 ini memanfaatkan buah jambu biji merah sebagai bahan penelitiannya. Daging jambu biji dicampur dengan air suling hingga menghasilkan dosis masing-masing 5 g/mL dan 10 g/mL. Selanjutnya campuran tersebut dihaluskan menggunakan blender dan disaring melalui kain hingga diperoleh sarinya. Trombositopenia diinduksi dengan pemberian kloramfenikol dengan dosis yang setara dengan dosis tikus, yang ditentukan sebesar 30 mg per 30g tikus. Sebanyak dua puluh

empat ekor mencit jantan yang telah menjalani masa adaptasi selama satu minggu dibagi menjadi empat kelompok yaitu kontrol sehat, kontrol negatif, perlakuan 1, dan perlakuan 2. Lama perlakuan adalah 12 hari. Sebelum pemberian kloramfenikol dan jus jambu biji secara oral, tikus harus berpuasa sekitar 3 jam untuk memastikan perutnya kosong. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian jus buah jambu biji merah (*Psidium guajava* L.) pada konsentrasi 5 g/mL dan 10 g/mL efektif meningkatkan jumlah trombosit darah pada tikus. Selanjutnya pemberian jus buah jambu biji pada tikus (*Mus musculus* L.) dengan konsentrasi 10 g/mL selama 5 hari berturut-turut menghasilkan peningkatan jumlah trombosit yang paling signifikan dibandingkan dengan perlakuan lainnya.<sup>37</sup>

Demam berdarah biasanya muncul dengan peningkatan kadar hematokrit, normal atau berkurangnya jumlah leukosit, dan penurunan jumlah trombosit, kadang-kadang dikenal sebagai trombositopenia. Jumlah trombosit darah pada populasi umum adalah 150.000 hingga 400.000 per mikroliter ( $\mu$ L). Namun, sekitar 5% dari populasi umum memiliki jumlah trombosit yang berada di luar kisaran normal.<sup>2</sup> Trombositopenia pada infeksi dengue timbul dari dua mekanisme, yaitu penekanan sumsum tulang dan penghancuran trombosit, yang juga menyebabkan berkurangnya umur trombosit. Destruksi trombosit disebabkan oleh pengikatan fragmen C3g, adanya antibodi Virus Dengue (VD), konsumsi trombosit selama proses koagulopati, dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit disebabkan oleh kurangnya pelepasan ADP.<sup>2</sup> Pertimbangan utama pada Demam Berdarah Dengue meliputi disfungsi endotel dan trombositopenia, yang timbul akibat proses inflamasi dan apoptosis. Metode tambahan untuk mengatasi masalah ini adalah dengan menggunakan Angkak. Angkak mengandung isoflavon dan lovastatin yang berfungsi sebagai agen anti inflamasi.<sup>3</sup> Beras merah fermentasi (RFR) atau angkak merupakan obat herbal yang umum digunakan masyarakat untuk meningkatkan jumlah trombosit, khususnya pada kasus Demam Berdarah Dengue. Angkak diproduksi melalui proses fermentasi beras dengan cetakan *Monascus Purpureus*.<sup>26,28</sup>

Trombositopenia merupakan faktor penyebab perdarahan. Trombositopenia muncul pada hari ketiga dan muncul sepanjang masa sakit. Disfungsi endotel dan trombositopenia merupakan faktor penting yang perlu dipertimbangkan pada Demam Berdarah Dengue.<sup>2,19</sup>

Fungsi sistem kekebalan tubuh dapat terganggu oleh banyak faktor seperti penuaan atau penyakit, termasuk adanya kondisi seperti Demam Berdarah Dengue. Bahan kimia dengan sifat imunomodulator sangat bermanfaat dalam melawan imunosupresi, dan bahan kimia ini dapat berasal dari mikroba.<sup>18</sup>

Tanaman angkak yang terdapat di Indonesia merupakan tanaman serbaguna yang terkenal dengan khasiat terapi alaminya yang melimpah. Ini telah digunakan oleh banyak generasi untuk mengatasi banyak masalah kesehatan. Angkak, juga dikenal sebagai nasi jamur merah, adalah sejenis masakan fermentasi yang dihasilkan dengan menggabungkan berbagai jenis jamur merah, termasuk *Monascus purpureus*, *Monascus pilosus*, *Monascus ruber*, dan *Monascus froidansus*, dengan nasi.<sup>30</sup>

Angkak kaya akan isoflavon dan lovastatin yang berfungsi sebagai agen anti inflamasi ampuh. Beras merah fermentasi (RFR), kadang disebut angkak, merupakan obat alami yang umum digunakan masyarakat untuk meningkatkan jumlah trombosit, khususnya pada kasus demam berdarah dengue. Jumlahnya 26. Angkak adalah rumah bagi *Monascus purpureus*, jamur yang menyimpan beragam senyawa bioaktif. Dengan melalui proses fermentasi menggunakan substrat beras, kapang ini mempunyai kemampuan menghasilkan angkak. Angkak banyak digunakan sebagai obat demam berdarah karena kemampuannya meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan jumlah trombosit.<sup>33</sup>

Peningkatan jumlah trombosit dikaitkan dengan peningkatan sistem kekebalan tubuh, dan diyakini bahwa lovastatin, bahan kimia yang ditemukan di hati, bertindak sebagai imunomodulator dengan merangsang sistem kekebalan tubuh. Askospora *Monascus purpureus* berbentuk bulat dan berdiameter 5 mikron atau agak membulat (6x5 mikron). Miselium

mengalami transformasi warna dari putih menjadi merah muda dan kemudian menjadi oranye-kuning dengan cepat pada tahap awal. Kehadiran hifa kuning-oranye menunjukkan peningkatan keasaman medium. Seiring dengan semakin matangnya budaya, warnanya menjadi merah tua. *Monascus purpureus* mengalami konversi substrat menjadi metabolit sekunder yang beragam, yang dipengaruhi oleh masing-masing substrat dan parameter berbeda seperti pH, suhu, dan kelembaban selama proses budidaya. Senyawa karbon seperti glukosa, maltosa, dan etanol, serta sumber nitrogen seperti pepton dan amonium nitrat, digunakan untuk meningkatkan sintesis pigmen. Pigmen yang dihasilkan menunjukkan kelarutan dalam air yang terbatas, peka terhadap panas, menunjukkan ketidakstabilan dalam kisaran pH 2-10, dan mengalami pemudaran jika terkena cahaya. Stabilitas pigmen dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti keasaman, suhu, paparan cahaya, kadar oksigen, aktivitas air, dan durasi. Konsumsi beras merah dapat meningkatkan produksi trombosit dalam tubuh.<sup>26,28,29</sup>

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian air rebusan beras merah dengan dosis 2 g/KgBB, 1 g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB memberikan dampak positif terhadap peningkatan jumlah trombosit pada tikus jantan yang diberi stimulasi kloramfenikol.

#### **5.2 Saran**

##### **1. Bagi masyarakat**

Artikel ini bertujuan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat akan manfaat konsumsi air rebusan angkak dalam meningkatkan jumlah trombosit.

##### **2. Bagi peneliti lain**

- Diharapkan penelitian dapat dikembangkan lebih lanjut dengan mengenai pemberian kloramfenikol dalam waktu lama untuk menurunkan jumlah trombosit.
- Diharapkan kepada peneliti lainnya untuk membandingkan dosis-dosis tertentu pada air rebusan angkak.
- Peneliti selanjutnya diharapkan dapat memprioritaskan penyelidikan terhadap faktor-faktor yang berpotensi menurunkan jumlah trombosit.
- Penelitian lebih lanjut diharapkan dapat memudahkan penggunaan teknik dan bahan yang unggul untuk mencapai hasil yang optimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood L. Human Physiology: From cells to systems, 9th revised ed. The Neuroscientist. 2019.
2. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. InternaPublishing. 2014.
3. Indriyani DPR, Gustawan IW. Manifestasi klinis dan penanganan demam berdarah dengue grade 1: sebuah tinjauan pustaka. Intisari Sains Medis. 2020;11(3).
4. Kementerian Kesehatan RI. InfoDatin Situas Demam Berdarah Dengue. Vol. 31, Journal of Vector Ecology. 2018.
5. WHO. Dengue and severe dengue. Who. 2023;(March).
6. Ridha MR, Indriyati L, Tomia A, Juhairiyah J. Pengaruh Iklim terhadap Kejadian Demam Berdarah Dengue di Kota Ternate. Spirakel. 2020;11(2).
7. Kemenkes Ri. InfoDatin Situasi Demam Berdarah Dengue 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
8. Dinas Kesehatan Kota Medan. Profil Kesehatan Kota Medan. Medan: Dinas Kesehatan Kota Medan; 2017.
9. Kementerian Kesehatan Provinsi Sumatera Utara. Profil Kesehatan Provsu. Kementrian Kesehatan Provinsi Sumatera Utara; 2017.
10. Verawaty SJ, Simanjuntak NH, Simaremare AP. Tindakan Pencegahan Demam Berdarah Dengue dengan Meningkatkan Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Di Kecamatan Medan Deli. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2020;29(4).
11. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. Vol. 32, World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2016.
12. Gunawan H. Penentuan Kadar Trombosit Darah Mencit Jantan Galur Swiss Webster pada Pemberian Infus Beras Angkak dan Isolat Metabolit Kuning *Monascus purpureus* Menggunakan Hematology Analyzer. [Bandung]: Institut Teknologi Bandung; 2007.
13. Marisa. Pengaruh Angkak terhadap Jumlah Trombosit Menggunakan Hewan Model dan Penjajakan Aplikasi Angkak [Skripsi]. [Jakarta]: Universitas Kalotik Indonesia Atma Jaya; 2008.

14. Setiawan CH. Pengaruh Pemberian Angkak Terhadap Kenaikan Jumlah Trombosit Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. 2015;12(1).
15. Schalm OW. *Veterinary Hematology*. 2 ed. Vol. Lea & Febiger. Philadelphia; 1965. 312 hlm.
16. Botsch V, Küchenhoff H, Hartmann K, Hirschberger J. Retrospective study of 871 dogs with thrombocytopenia. *Veterinary Record*. 2009;164(21).
17. Jayanthi H, Tulasi S. Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in dengue fever with thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(1).
18. Hijroh, Bahar H, Ismail CS. Dengue And Severe Dengue. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat Unsyiah*. 2017;2(6):198367.
19. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Vol. 39, *Hamostaseologie*. 2019.
20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, dkk. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23).
21. Doobaree IU, Conway K, Miah H, Miah A, Makris M, Hill Q, dkk. Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England—An update. *Eur J Haematol*. 2022;109(3).
22. Temple RW, Burns B. Thrombocytopenia and neutropenia: A structured approach to evaluation. *Journal of Family Practice*. 2018;67(7).
23. Greenberg EM. Thrombocytopenia a destruction of platelets. *Journal of Infusion Nursing*. 2017;40(1).
24. Moulis G, Christiansen CF, Darvalics B, Nørgaard M. Prevalence of thrombocytopenia and thrombocytosis upon acute hospital admission to internal medicine units. A cross-sectional study in Denmark. Vol. 57, *European Journal of Internal Medicine*. 2018.
25. Pradana A. Dengue Virus Infection [Internet]. Pusat Penelitian Klinis Indonesia Kementerian Kesehatan RI; 2019 [dikutip 6 Februari 2024]. Tersedia pada: <https://www.pusat2.litbang.kemkes.go.id/increase/2019/08/20/denguevirus-infection/>
26. Prayoga MJ, Tjiptaningrum A. Pengaruh Pemberian Angkak (Beras Fermentasi *Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Kadar Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Majority*. 2016;5(5).
27. Wahyuningrum I, Zubaidah E, Teknologi J, Pertanian H, Universitas F, Malang B, dkk. Pengaruh Angkak dengan Penambahan Bekatul terhadap

- Penurunan Profil Lipid Tikus Wistar Jantan Hiperkolesterolemia [In Press. *jpa.ub.ac.id*. 2016;4(1).
28. Iryani T, Soleha TU. Manfaat Angkak terhadap Kenaikan Trombosit pada Penderita DBD. *Jurnal Majority*. 2016;5(5).
  29. Kawuri R. Red Mold Rice (Angkak) Sebagai Makanan Terfermentasi dari China: Suatu Kajian Pustaka. *J Biol (Denpasar)*. 2013;17(1).
  30. Nguyen T, Karl M, Santin A. Red Yeast Rice. *Foods*. 2017;6(19):1–4.
  31. Lee CL, Pan TM. Red mold fermented products and Alzheimer's disease: A review. Vol. 91, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011.
  32. Danuri Hasim. Analisis Enzim Alanin Amino Transferase (Alat), Aspartat Amino Transferase (Asat), Urea Darah, Dan Histopatologis Hati Dan Ginjal Tikus Putih Galur Sprague-Dawley Setelah Pemberian Angkak. *J Teknol dan Industri Pangan*. 2009;XX(1).
  33. Hasan M, Bhatt PC, Panda BP. Chemico-Biological Effects Of Monascus Fermented Rice (Angkak) In Hyperlipidemic Rats: A Comparative Analysis. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(6):2616–25.
  34. Turton JA, Fagg R, Sones WR, Williams TC, Andrews CM. Characterization of the myelotoxicity of chloramphenicol succinate in the B6C3F1 mouse. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(2).
  35. Shukla P, Singh RK. Effect of Oral Administration of Chloramphenicol on Hematological Profile of Male Charles Foster Rats. *Glob J Med Res*. 2013;13(4):16–21.
  36. Handharyani E. Introduction to Animal care and handling. Dalam: *Strategi Pengembangan Laboratory Animal Center Berstandar Internasional*. Jakarta: Universitas Esa Unggul; 2017.
  37. Hosea CTP, Jamaluddin AW, Adikurniawan YM. Uji Aktivitas Jus Buah Jambu Biji Berdaging Merah (*Psidium guajava L.*) terhadap Peningkatan Trombosit Pada Mencit (*Mus musculus L.*) Yang Diinduksi Kloramfenikol. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*. 2018;10(2).

## LAMPIRAN

**Lampiran 1 : Perhitungan dosis Kloramfenikol dan Air Rebusan Angkak berdasarkan rerata berat badan tikus**

Kelompok	Tikus	Berat badan (gr)	Dosis berdasarkan rata-rata Berat Badan (mg)
Kelompok Negatif (KN)	I	260,7	<b>Dosis Cmc-Na 1%</b> 258,2 gr/200gr = 1,291 1,291 x 0,72 = 0,92 mL
	II	269,8	
	III	288,2	
	IV	239,7	
	V	250,2	
	VI (Cadangan)	241,1	
	<b>Rata-rata berat badan tikus</b>	<b>258,2</b>	
Kelompok Positif (KP)	I	283,1	<b>Dosis Kloramfenikol 0,72 g/KgBB</b> 280,5 gr/200gr= 1,402 1,402 x 0,72 = 1,009 mL
	II	257,5	
	III	317,1	
	IV	316,2	
	V	308,7	
	VI (Cadangan)	201,1	
	<b>Rata-rata berat badan tikus</b>	<b>280,5</b>	
Kelompok Perlakuan 1 (P1)	I	272,5	<b>Dosis Kloramfenikol 0,72 g/KgBB</b> 250,9 gr/200gr = 1,254 1,254 x 0,72 = 0,90 mL
	II	252,7	
	III	260,3	
	IV	248,6	<b>Dosis Angkak 2 g/KgBB</b> 250,9 gr/200gr = 1,254 1,254 x 2 = 2,50 mL
	V	247,6	
	VI (Cadangan)	224,2	
	<b>Rata-rata berat badan tikus</b>	<b>250,9</b>	
Kelompok Perlakuan 2 (P2)	I	245,7	<b>Dosis Kloramfenikol 0,72 g/KgBB</b> 236,0 gr/200gr = 1,180
	II	238,4	
	III	274,7	

	IV	238,2	$1,178 \times 0,72 = 0,84 \text{ mL}$
	V	268,4	
	VI (Cadangan) <b>Rata-rata berat badan tikus</b>	151,8 <b>236,0</b>	<b>Dosis Angkak 1 g/KgBB</b> $236,0 \text{ gr}/200\text{gr} = 1,180$ $1,178 \times 1 = 1,18 \text{ mL}$
Kelompok Perlakuan 3 (P3)	I	262,3	<b>Dosis Kloramfenikol 0,72 g/KgBB</b> $258,3 \text{ gr}/200\text{gr} = 1,291$ $1,291 \times 0,72 = 0,92 \text{ mL}$
	II	269,5	
	III	276,6	
	IV	257,8	
	V	258,6	<b>Dosis Angkak 0,5 g/KgBB</b> $258,3 \text{ gr}/200\text{gr} = 1,291$ $1,291 \times 0,5 = 0,64 \text{ mL}$
	VI (Cadangan)	225,4	
	<b>Rata-rata berat badan tikus</b>	<b>258,3</b>	

## Lampiran 2: Hasil Uji SPSS

### Uji Saphiro wilk

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Pretest	,173	25	,053	,956	25	,349
Posttest	,165	25	,078	,955	25	,320

### Uji Homogenitas dengan Levene Test

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Pretest	2,822	4	20	,053
Posttest	,367	4	20	,829

### Uji T berpasangan

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 post - pre	##### ###	74538,5806 1	33334,6666 4	21448,1279 7	##### #	3,420	4	,027

## Uji Anova

## ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Pretest	Between Groups	#####	4	#####	3,090	,039
	Within Groups	#####	20	#####		
	Total	#####	24			
Posttest	Between Groups	#####	4	#####	6,362	,002
	Within Groups	#####	20	#####		
	Total	#####	24			

## Uji LSD

## Multiple Comparisons

Dependent Variable				Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval				
							Lower Bound	Upper Bound			
Posttest	LSD	Kontrol negatif	Kontrol Positif	116000,000	65507,252	,092	-20645,73	252645,73			
			Perlakuan I	-156000,000*	65507,252	,027	-292645,73	-19354,27			
			Perlakuan II	-124000,000	65507,252	,073	-260645,73	12645,73			
			Perlakuan III	60000,000	65507,252	,371	-76645,73	196645,73			
			Kontrol Positif	Kontrol negatif	-116000,000	65507,252	,092	-252645,73	20645,73		
				Perlakuan I	-272000,000*	65507,252	,000	-408645,73	#####		
		Perlakuan II		-240000,000*	65507,252	,002	-376645,73	#####			
		Perlakuan III		-56000,000	65507,252	,403	-192645,73	80645,73			
		Perlakuan I		Kontrol negatif	156000,000*	65507,252	,027	19354,27	292645,73		
				Kontrol Positif	272000,000*	65507,252	,000	135354,27	408645,73		
			Perlakuan II	32000,000	65507,252	,631	-104645,73	168645,73			
			Perlakuan III	216000,000*	65507,252	,004	79354,27	352645,73			
			Perlakuan II	Kontrol negatif	124000,000	65507,252	,073	-12645,73	260645,73		
				Kontrol Positif	240000,000*	65507,252	,002	103354,27	376645,73		
		Perlakuan I		-32000,000	65507,252	,631	-168645,73	104645,73			
		Perlakuan III		184000,000*	65507,252	,011	47354,27	320645,73			
		Perlakuan III		Kontrol negatif	-60000,000	65507,252	,371	-196645,73	76645,73		
				Kontrol Positif	56000,000	65507,252	,403	-80645,73	192645,73		
			Perlakuan I	-216000,000*	65507,252	,004	-352645,73	-79354,27			
			Perlakuan II	-184000,000*	65507,252	,011	-320645,73	-47354,27			
			Pretest	LSD	Kontrol negatif	Kontrol Positif	136000,000*	53381,645	,019	24647,84	247352,16
						Perlakuan I	-34000,000	53381,645	,531	-145352,16	77352,16
		Perlakuan II				-8000,000	53381,645	,882	-119352,16	103352,16	
		Perlakuan III				12000,000	53381,645	,824	-99352,16	123352,16	
Kontrol Positif	Kontrol negatif	-136000,000*				53381,645	,019	-247352,16	-24647,84		
	Perlakuan I	-170000,000*				53381,645	,005	-281352,16	-58647,84		
	Perlakuan II	-144000,000*	53381,645	,014	-255352,16	-32647,84					
	Perlakuan III	-124000,000*	53381,645	,031	-233352,16	-12647,84					

Perlakuan I	Kontrol negatif	34000,000	53381,645	,531	-77352,16	145352,16
	Kontrol Positif	170000,000*	53381,645	,005	58647,84	281352,16
Perlakuan II	Perlakuan II	26000,000	53381,645	,632	-85352,16	137352,16
	Perlakuan III	46000,000	53381,645	,399	-65352,16	157352,16
Perlakuan II	Kontrol negatif	8000,000	53381,645	,882	-103352,16	119352,16
	Kontrol Positif	144000,000*	53381,645	,014	32647,84	255352,16
Perlakuan III	Perlakuan I	-26000,000	53381,645	,632	-137352,16	85352,16
	Perlakuan III	20000,000	53381,645	,712	-91352,16	131352,16
Perlakuan III	Kontrol negatif	-12000,000	53381,645	,824	-123352,16	99352,16
	Kontrol Positif	124000,000*	53381,645	,031	12647,84	235352,16
Perlakuan III	Perlakuan I	-46000,000	53381,645	,399	-157352,16	65352,16
	Perlakuan II	-20000,000	53381,645	,712	-131352,16	91352,16

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

### Lampiran 3: Surat Keterangan Lolos Uji Etik



**UMSU**  
Sungguh | Cerdas | Berprestasi

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
 FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
 "ETHICAL APPROVAL"  
 No : 1093/KEPK/FKUMSU/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

**Peneliti Utama** : Luthfiah Yuliani Indra  
*Principal in investigator*

**Nama Institusi** : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

**Dengan Judul**  
*Title*

**"PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red mold rice*) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA TIKUS YANG DIINDUKSI KLORAMFENIKOL "**  
**"THE EFFECT OF GIVING ANGKAK (*Red mold rice*) ON THE INCREASE IN THE NUMBER OF THROMBOSITES IN MICE THAT ARE INDUCED WITH CHLORAMFENIKOL "**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 09 November 2023 sampai dengan tanggal 09 November 2024  
*The declaration of ethics applies during the periode November 09, 2023 until November 09, 2024*



Medan, 09 November 2023  
Ketua

Dr.dr.Nurfadly,MKT

**Lampiran 4 : Surat Izin Peminjaman Tempat Penelitian Laboratorium Patologi Klinik dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara**



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 1913/SK/BAN-PTIAK.KP/PT/XII/2022  
 Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488  
<https://fk.umsu.ac.id> [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id) [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#)

4. Nomor : 1581/II.3.AU/UMSU-08/F/2023  
 Lampiran : -  
 Perihal : **Peminjaman Tempat Penelitian**

Medan, 24 Rabiul Akhir 1445 H  
 09 November 2023 M

Kepada Yth.  
**1. Kepala Bagian Patologi Klinik**  
**2. Kepala Bagian Farmakologi**  
**Fakultas Kedokteran UMSU**  
 di-  
 Tempat

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu:

Nama : **Luthfiah Yuliani Indra**  
 NPM : **2008260217**  
 Judul Penelitian : **Pemberian Angkak (*Red mold rice*) Terhadap Peningkatan Jmlah Trombosit pada Tikus Yang Diinduksi Kloramfenikol**

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia dan Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggung jawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.  
*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*




**dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)**  
 NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :  
 1. Ad hoc KTI Mahasiswa FK UMSU  
 2. Peringgal



### Lampiran 5 : Dokumentasi Penelitian



**Pembuatan Suspensi Cmc-Na 1%, Kloramfenikol dan Air  
Rebusan Angkak**



### Penomoran dan Pembagian Kelompok



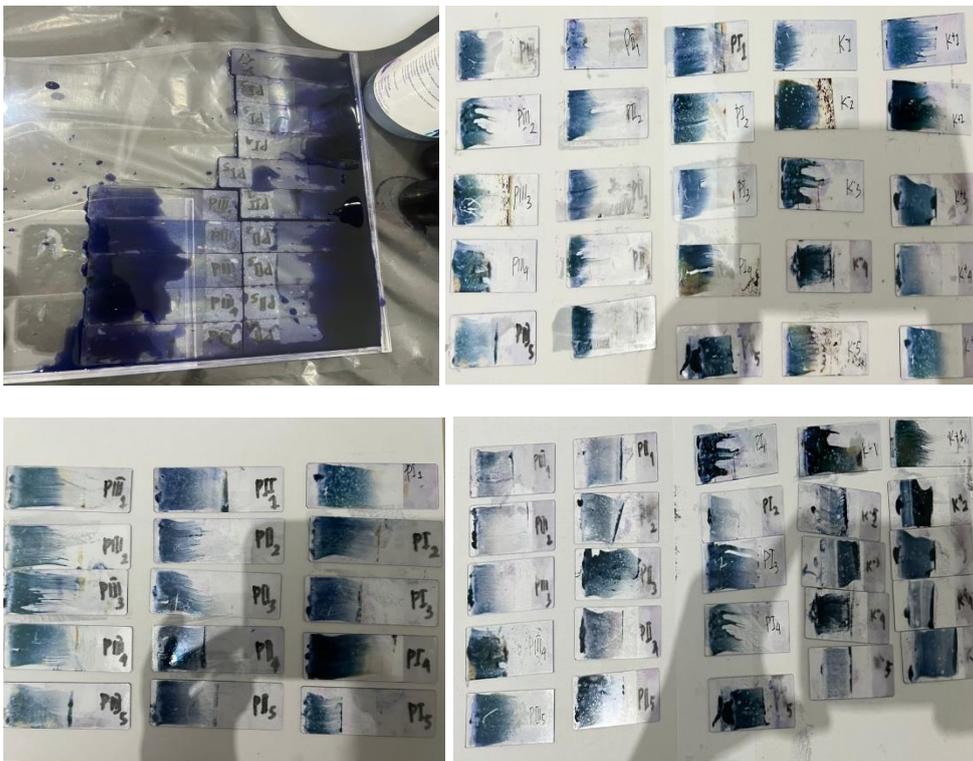
### Adaptasi



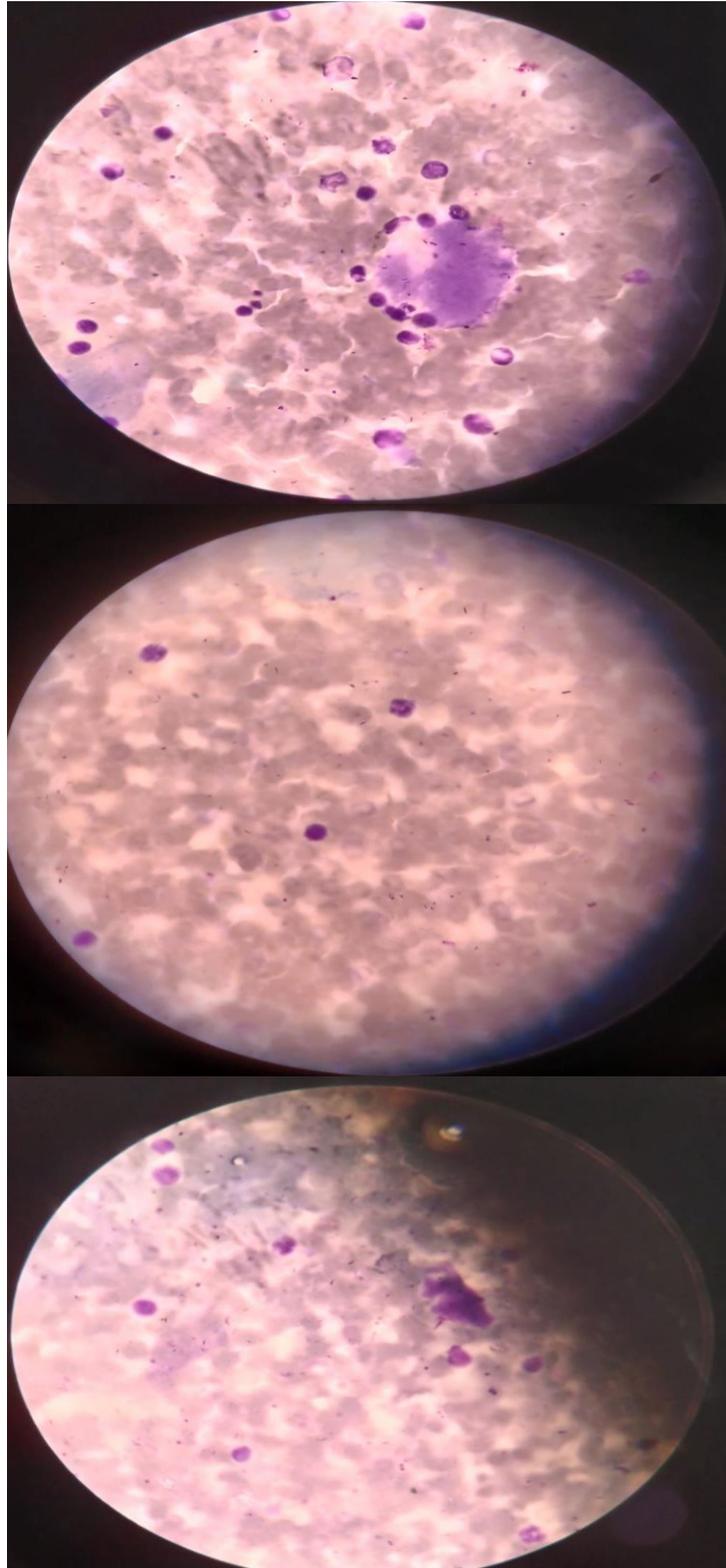
**Pemberian Pakan dan Perlakuan**



**Pengambilan darah tikus dan apusan darah tepi**



**Pewarnaan Apusan darah tepi dengan Giemsa**



**Mikroskop dengan pembesaran 100x**

**Lampiran 6 : Anggaran Biaya**

<b>Jenis Pengeluaran</b>	<b>Biaya</b>
Angkak	Rp 150.000
Tikus Putih Jantan	Rp 2.250.000
Pakan Tikus	Rp 242.000
Bahan Habis Pakai	Rp 576.000
<b>Total</b>	<b>Rp 3.218.000</b>

**PENGARUH PEMBERIAN ANGKAK (*Red Mold Rice*) TERHADAP  
PENINGKATAN JUMLAH TROMBOSIT PADA TIKUS YANG  
DIINDUKSI KLORAMFENIKOL**

**Luthfiah Yuliani Indra<sup>1</sup>, Annisa<sup>2</sup>**

**Fakultas kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera  
Utara, Indonesia Departemen penyakit dalam, Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara,  
Indonesia**

Corresponding author : [luthfiahyulianiindra@gmail.com](mailto:luthfiahyulianiindra@gmail.com), [annisa@umsu.ac.id](mailto:annisa@umsu.ac.id)

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Trombositopenia merupakan keadaan trombosit di darah mengalami penurunan. Kandungan isoflavon dan lovastatin pada angkak, berpotensi menjadi terapi tambahan pada pasien DBD karena dapat meningkatkan jumlah trombosit. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan metode rancangan *pretest* dan *posttest with control group design*. **Hasil:** Hasil uji t berpasangan menunjukkan nilai signifikansi  $0,027 < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa antara hari 0 dan hari 12 memiliki perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok. Hasil uji annova menunjukkan nilai signifikansi untuk hari 12 sebesar 0,002. Nilai signifikansi menunjukkan nilai  $< 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa pemberian angkak pada hari 12 memiliki pengaruh yang signifikan terhadap jumlah trombosit. Hasil uji LSD menunjukkan nilai perbedaan antar kelompok. Huruf pada angka menunjukkan perbedaan nyata. Dalam penelitian ini kontrol positif berbeda nyata dengan kelompok lainnya. Kelompok kontrol positif ini juga menunjukkan rata-rata trombosit paling rendah pada hari 0. Kelompok Perlakuan I juga menunjukkan hasil berbeda nyata dengan rata-rata jumlah trombosit paling tinggi pada pemberian angkak hari 12. **Kesimpulan:** Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian air rebusan angkak dosis 2 g/KgBB, 1 g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB berpengaruh dalam menaikkan jumlah trombosit tikus jantan yang diinduksi kloramfenikol.

**Kata kunci:** Angkak, Kloramfenikol, Trombosit.

**THE EFFECT OF ADMINISTERING RED MOLD RICE ON  
INCREASING THE NUMBER OF PLATBOCYTES IN RATS INDUCED  
BY CHLORAMPHENICOL**

**Luthfiah Yuliani Indra<sup>1</sup>, Annisa<sup>2</sup>**

**Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of North Sumatra,  
Indonesia Department of internal medicine, Muhammadiyah University of  
North Sumatra,  
Indonesia**

Corresponding author : [luthfiahyulianiindraa@gmail.com](mailto:luthfiahyulianiindraa@gmail.com), [annisa@umsu.ac.id](mailto:annisa@umsu.ac.id)

**ABSTRACT**

**Introduction:** *Thrombocytopenia is a condition where platelet levels in the blood decrease. The isoflavone and lovastatin content in Angkak has the potential to be an additional therapy for dengue fever patients because it can increase the number of platelets.* **Method:** *This research is experimental research using a pretest and posttest with control group design.* **Results:** *The results of the paired t test show a significance value of  $0.027 < 0.05$ . This shows that between day 0 and day 12 there are significant differences in each group. The ANOVA test results show a significance value for day 12 of 0.002. The significance value shows a value  $< 0.05$ . This shows that administering Angkak on day 12 has a significant effect on platelet counts. The LSD test results show the difference values between groups. The letters in the numbers indicate real differences. In this study the positive control was significantly different from the other groups. This positive control group also showed the lowest average platelet count on day 0. Treatment Group I also showed significantly different results with the highest average platelet count on day 12.* **Conclusion:** *From the results of this study it can be concluded that the administration of boiled water Increasing the doses of 2 g/KgBW, 1 g/KgBW, and 0.5 g/KgBW had an effect in increasing the number of platelets in male rats induced by chloramphenicol.*

**Key words:** Angkak, Chloramphenicol, Platelets.

## PENDAHULUAN

Trombositopenia merupakan keadaan trombosit di darah mengalami penurunan kadar trombosit. Trombositopenia kondisi klinis yang menjadi salah satu faktor yang menyebabkan kematian. Trombositopenia ditandai oleh penurunan kadar trombosit dalam darah, dari nilai normal sebesar 150.000-400.000/ $\mu$ l.<sup>1</sup> Perdarahan dapat terjadi akibat kadar trombosit <50.000/ $\mu$ l dan akan menjadi fatal jika mencapai kadar trombosit <10.000 bila tidak ditangani dengan segera.<sup>2</sup> Trombositopenia rentan dengan perdarahan disertai dengan memar, mimisan dan gusi sering berdarah. Penyakit anemia aplastik, leukemia dan efek samping terapi radiasi atau kemoterapi merupakan salah satu penyebab trombositopenia.<sup>1,2</sup> Salah satu yang menjadi masalah utama di Indonesia adalah penyakit demam berdarah dengue (DBD).

Demam berdarah adalah penyakit yang disebabkan oleh virus Dengue. Virus Dengue ditularkan oleh nyamuk dari spesies *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* melalui gigitannya, memasuki aliran darah manusia.<sup>3</sup> Gejala awal DBD hampir sama dengan flu biasa. Gejala yang timbul berupa demam tinggi, ruam serta nyeri otot, dan dapat menyebabkan kebocoran plasma jika tidak segera ditangani dengan baik. Kondisi klinis pada DBD akan semakin buruk jika terdapat komplikasi berupa perdarahan di hidung, mulut, gusi dan memar di kulit akibat terjadinya trombositopenia.<sup>4</sup>

Wabah demam berdarah dengue (DBD) masih dikategorikan kejadian luar biasa (KLB) di berbagai negara termasuk Indonesia. Berdasarkan data WHO tahun 2020, diperkirakan jumlah penderita berkisar 390 juta setiap tahunnya.<sup>5</sup> Di Indonesia, angka kejadian DBD cenderung naik dan turun. Hal ini diperkirakan terjadi akibat pengaruh iklim.<sup>6</sup> Pada tahun 2015 kasus DBD meningkat menjadi 126.675 kasus. Kematian akibat DBD dapat dialami oleh anak-anak maupun dewasa dengan angka

kejadian mencapai 94.893 kasus per tahun.<sup>7</sup>

Berdasarkan data Dinkes Prov. Sumatera Utara untuk tahun 2018, kota Medan terbanyak dengan jumlah kasus di Sumatera Utara, dengan perkiraan angka kematian 0,91%. Terjadi peningkatan kasus sebesar 21,9/100.000 penduduk pada tahun 2016 dari tahun sebelumnya.<sup>8</sup> Kota Medan wabah DBD tertinggi mencapai 1.784 kasus per tahun, dengan angka kematian sebesar 0,62%.<sup>9,10</sup>

Kandungan isoflavon dan lovastatin pada angkak, berpotensi menjadi terapi tambahan pada pasien DBD karena dapat meningkatkan jumlah trombosit. Namun penelitian penggunaan angkak sebagai anti trombositopenia masih belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penyelidikan komprehensif lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi kemanjuran angkak sebagai intervensi terapeutik untuk meningkatkan jumlah trombosit pada individu yang menderita demam berdarah.<sup>11</sup>

Pada penelitian Gunawan (2007), pemberian infus jahe merah dengan dosis 1,3 g/KgBB dan isolat metabolit yellowangkak dengan dosis 6,6 mg/KgBB menghasilkan peningkatan jumlah trombosit yang cukup besar ( $P < 0,05$ ) dibandingkan kontrol. kelompok pada tikus.<sup>12</sup>

Pada penelitian Marisa tahun 2008, pemberian beras merah dosis 0,25  $\mu$ g/gBB setelah diinduksi kloramfenikol dosis 500 mg/KgBB tidak memberikan dampak yang nyata secara statistik ( $P > 0,05$ ). Angkak tidak menimbulkan dampak apapun terhadap jumlah trombosit pada kelompok plasebo, maupun pada kelompok yang mendapat kloramfenikol baik secara bersamaan maupun tidak bersamaan dengan pemberian Angkak.<sup>13</sup>

Pada penelitian Setiawan (2015), pemberian angkak 2 g/KgBB selama 5 hari pada kelompok perlakuan I menghasilkan kenaikan jumlah trombosit sebesar 0,72 g/KgBB pada mencit yang diproduksi kloramfenikol dalam kurun waktu 7 hari.

Jumlah trombosit pada akhir pengobatan II dan III tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa dosis 1 g/KgBB dan 0,5 g/KgBB mampu meningkatkan jumlah trombosit tikus jantan yang diberi kloramfenikol hingga mencapai tingkat yang sebanding dengan kontrol negatif.<sup>14</sup>

Berdasarkan penelitian Schalm pada tahun 1965, jumlah trombosit pada tikus berkisar antara 500.000 hingga 1.000.000, dengan jumlah rata-rata sekitar 850.000. Investigasi tambahan diperlukan untuk menentukan perbedaan klinis jumlah trombosit pada tikus, karena terdapat fluktuasi yang signifikan pada kadar ini. Limabelas Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dampak pemberian angkak sebagai pengobatan antitrombositopenia pada tikus yang diinduksi kloramfenikol.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan pendekatan pretest and posttest design inside control group design. Secara khusus mengevaluasi sampel perlakuan sebelum dan sesudah pemberian induksi kloramfenikol dan air perebusan beras merah.

Penelitian ini melibatkan dua jenis variabel, yaitu variabel bebas yaitu pemberian air rebusan beras merah dengan dosis yang sebanding dengan berat badan subjek uji, dan variabel terikat yaitu efektivitas air rebusan beras merah dalam meningkatkan jumlah trombosit pada tikus setelah penambahan kloramfenikol.

Populasi penelitian terdiri dari tikus wistar jantan dewasa (*Rattus norvegicus* L) varietas putih, berumur antara 2 sampai 3 bulan. Tikus ini bersumber dari Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Farmakologi Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Kriteria inklusi adalah:

1. Tikus-tikus tersebut berada dalam kondisi fisik yang sangat baik.
2. Tikus tidak memiliki kelainan

anatomi apa pun.

3. Tikus pada umumnya memiliki berat antara 200 dan 300 gram dan biasanya berusia 2 hingga 3 bulan.

Kriteri eksklusi adalah :

1. Tikus sedang tidak sehat.
2. Tikus-tikus tersebut mati selama penelitian.

Berdasarkan hasil perhitungan di atas, setiap kelompok sebaiknya menyertakan minimal 5 ekor mencit sebagai sampel penelitian. Sebanyak 30 tikus dimasukkan dalam sampel, dengan masing-masing kelompok diberikan satu hewan percobaan tambahan sebagai cadangan. Sebanyak 30 sampel tikus putih jantan wistar (*Rattus norvegicus* L) digunakan.

1. Kelompok 1: Kelompok kontrol negatif (-) mendapat pemberian CMC Na 1% secara oral kepada mencit selama 7 hari berturut-turut, dilanjutkan dengan aquades selama 5 hari. Sampel darah akan diambil pada hari ke 0 dan hari ke 12.
2. Kelompok 2: Kelompok Kontrol Positif (+) mendapat kloramfenikol dosis oral dengan konsentrasi 0,72 g/KgBB selama 7 hari, dilanjutkan dengan pemberian aquades per oral selama 5 hari. Sampel darah akan diambil pada hari ke 0 dan hari ke 12.
3. Kelompok 3 menerima Pengobatan I, yang terdiri dari kloramfenikol dosis oral dengan takaran 0,72 g per kilogram berat badan selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah dikumpulkan setelah pemberian air panas secara oral dengan kecepatan 2g per kilogram berat badan selama 5 hari. Sampel darah tambahan dikumpulkan pada hari ke-12.
4. Kelompok 4 mendapat Perlakuan II yang terdiri dari pemberian kloramfenikol dengan dosis 0,72 g per kilogram berat badan secara oral selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah diambil setelah subjek diberi air panas secara oral dengan dosis 1 g per kilogram berat badan selama 5 hari. Sampel darah tambahan dikumpulkan

pada hari ke-12.

5. Kelompok 5 menerima Perlakuan III, yang terdiri dari kloramfenikol dosis oral dengan takaran 0,72 g per kilogram berat badan selama 7 hari. Pada hari ke 7, sampel darah dikumpulkan setelah pemberian air panas dosis oral dengan kecepatan 0,5 g per kilogram berat badan selama 5 hari. Sampel darah tambahan dikumpulkan pada hari ke-12.

Untuk penghitungan jumlah trombosit akan dilakukan pada hari ke 0, dan hari ke 12. Pada hari ke 0 pengambilan darah untuk menghitung berapa jumlah trombosit awal tikus sebelum diberikan kloramfenikol dan air rebusan angkak. Hari ke-12 melihat perbandingan kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan I,II,III setelah diberikan kloramfenikol dan diberikan air rebusan angkak adakah peningkatan jumlah trombosit pada tikus ini.<sup>14</sup>

Lalu bandingkan reaksi setiap percobaan pada hewan coba yang telah diinduksi kloramfenikol didasarkan angkak untuk menaikkan jumlah trombosit.

Setelah semua data dikumpulkan tiap kelompok akan dianalisis menggunakan SPSS (Scientific Statistical Package for the Social Sciens) versi 25.0. Urutan data jumlah trombosit, akan di uji normalitas dan uji homogenitas. Uji normalitas data dengan uji Shapiro-Wilk. Jika jumlah trombosit didapat kan dari hasil uji normalitas yang menunjukkan bahwa ( $p>0,05$ ) dengan arti berdistribusi normal. Sedangkan uji *levene tes* untuk menguji homogenitas yang didapatkan menunjukkan nilai ( $p>0,05$ ) dengan arti data memiliki varian yang sama. Jika nilai  $p>0,05$  maka akan dilanjutkan dengan uji *T berpasangan* ( *Paired T test*). Data berdistribusi normal, analisis dengan *One Way ANOVA* jika seragam akan dilanjutkan uji *LSD* ( *Least Significant Difference*) untuk melihat perbedaan antar kelompok saat pre dan post pengujian, bermakna signifikan ( $p<0,05$ ) dan tidak signifikan ( $p>0,05$ ).

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Animal Terpadu Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Kecamatan Medan Area, Kabupaten Kota Medan, Sumatera Utara berdasarkan persetujuan Komisi Etik dengan Nomor : 1093/KEPK/FKUMSU/2023. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan desain penelitian *pre-test and post-test with control group design* dengan pemberian angkak yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh terhadap peningkatan jumlah trombosit pada tikus yang diinduksi kloramfenikol. Penelitian ini dilakukan pada bulan November s/d Desember 2023.

## ANALISIS UNIVARIAT

1. Jumlah Trombosit Tikus Pretest (Hari 0)

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan kepada tikus pada hari 0 yakni sebelum induksi kemudian dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 1 Jumlah Rata-Rata Trombosit Tikus Hari 0

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata Trombosit ( $10^3$ ) $\mu\text{l} \pm \text{std}$
I	Kontrol Negatif	968 $\pm$ 41.473
II	Kontrol Positif	832 $\pm$ 113.666
III	Perlakuan I	1002 $\pm$ 101.094
IV	Perlakuan II	976 $\pm$ 26.077
V	Perlakuan III	956 $\pm$ 100.399

Berdasarkan tabel 4.1 dapat dilihat bahwa rata-rata trombosit pada lima kelompok tikus pre test atau pada hari 0 paling tinggi 1.002.000 pada rata-rata trombosit pada kelompok perlakuan I yakni tikus dinduksi dengan kloramfenikol dosis 0,72g/Kg BB peroral selama 7 hari, hari ke 7 diambil darahnya setelah diberi air rebusan angkak 2 g/KgBB peroral selama 5 hari dan diambil darahnya pada

hari ke 12. Standar deviasi paling tinggi pada kelompok kontrol positif .

## 2. Jumlah Trombosit Tikus Postest (Hari 12)

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan kepada tikus pada hari 12 yang diinduksi kloramfenikol dan diberikan angkak dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 2 Jumlah Rata-Rata Trombosit Tikus Hari 12

Kelompok	Perlakuan	Rata-rata Trombosit ( $10^3$ ) $\mu\text{l} \pm \text{std}$
I	Kontrol Negatif	1.040 $\pm$ 114.018
II	Kontrol Positif	924 $\pm$ 88.769
III	Perlakuan I	1.196 $\pm$ 66.933
IV	Perlakuan II	1.164 $\pm$ 110.815
V	Perlakuan III	980 $\pm$ 126.491

Berdasarkan tabel 4.2 dapat dilihat bahwa rata-rata trombosit pada lima kelompok tikus post test atau pada hari 12 paling tinggi 1.196.000 pada rata-rata trombosit pada kelompok perlakuan I yakni tikus diinduksi dengan kloramfenikol dosis 0,72g/Kg BB peroral selama 7 hari, hari ke 7 diambil darahnya setelah diberi air rebusan angkak 2 g/KgBB peroral selama 5 hari dan diambil darahnya pada hari ke 12. Standar deviasi paling tinggi pada kelompok perlakuan III.

## ANALISIS BIVARIAT

### 1. Perbedaan Rata-rata Jumlah Trombosit Hari 0 dan Hari 12

Penelitian dilakukan dengan uji beda antara rata-rata jumlah trombosit tikus pada hari 0 dan hari 12 pada masing-masing kelompok yang dijabarkan sebagai berikut.

Tabel 3 Uji T Berpasangan

	t	Df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	3,42	4	,027
	Postest - Pretest	0	

Berdasarkan tabel 4.3 dapat dilihat bahwa hasil uji t berpasangan menunjukkan nilai signifikansi  $0,027 < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa antara hari 0 dan hari 12 memiliki perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok.

### 3. Pengaruh Pemberian Angkak terhadap Peningkatan Jumlah Trombosit

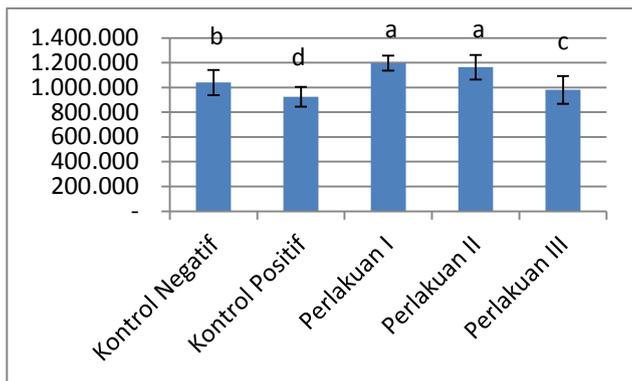
Tabel 4 Uji Anova

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Postes antar grup	27302,000	4	6825,500	6.362	.002
Dalam grup	21456,000	20	1072,800		
Total	48758,000	24			

Berdasarkan tabel 4.4 dapat dilihat bahwa hasil uji anova menunjukkan nilai signifikansi untuk hari 12 sebesar 0,002. Nilai signifikansi pada hari 12 memiliki pengaruh yang signifikan terhadap jumlah trombosit.

Tabel 5 Rata-Rata Jumlah Trombosit hari 0 dan 12

Tikus	Jumlah trombosit				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III
1	1.000.000	920.000	1.220.000	1.220.000	960.000
2	1.200.000	1.020.000	1.300.000	1.300.000	1.180.000
3	1.100.000	940.000	1.140.000	1.000.000	1.000.000
4	900.000	780.000	1.180.000	1.140.000	840.000
5	1.000.000	960.000	1.140.000	1.160.000	920.000
Rata-rata	1.040.000	924.000	1.196.000	1.164.000	980.000
SD	101.980	79.398	59.867	99.116	113.137



Gambar 1 Hasil Uji LSD kadar trombosit kelompok KN, KP,P1,P2 dan P3

Dari grafik diatas, menunjukkan bahwa angkak memiliki pengaruh terhadap peningkatan jumlah trombosit yang diinduksi kloramfenikol. Dengan nilai tersebut dapat dilihat adanya peningkatan pada setiap kelompok perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3.

## PEMBAHASAN

Temuan penelitian menunjukkan bahwa pemberian angkak pada hari ke 12 mempunyai dampak yang signifikan terhadap jumlah trombosit. Larutan kloramfenikol dalam CMC-Na 1% dibuat dengan mensuspensikan 24 kapsul kloramfenikol yang mengandung 6,0 g kloramfenikol, dalam 100 mL suspensi CMC-Na 10%. Jika dikonversikan ke dosis tikus, nilai yang didapat adalah 0,36 g/KgBB. Sebab, penelitian sebelumnya menunjukkan dosis 0,36 g/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar trombosit pada tikus. Untuk menaikkan dosis dikalikan 2 sehingga diperoleh dosis 0,72 g/KgBB.

Selain itu, pengujian selanjutnya menunjukkan perbedaan substansial antara kontrol positif dan perlakuan 1 dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kelompok kontrol positif yang disebut sampel mendapat pemberian kloramfenikol oral dengan dosis 0,72 g/KgBB selama 7 hari, dilanjutkan dengan pemberian air suling secara oral selama 5 hari. Sampel darah akan diambil pada hari ke 0 dan hari ke 12. Secara bersamaan, subjek menerima

kloramfenikol dosis oral sebanyak 0,72 g/Kg berat badan selama 7 hari. Pada hari ke-7, sampel darah diambil setelah subjek meminum air panas secara oral dengan takaran 2 g/Kg berat badan selama 5 hari. Selanjutnya sampel darah diambil pada hari ke-12.

Temuan penelitian ini dapat diterapkan pada penelitian Setiawan (2015) yang menemukan bahwa pemberian air panas dengan dosis 2 g/KgBB, 1g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB mengakibatkan peningkatan jumlah trombosit darah pada tikus jantan yang diberi perlakuan kloramfenikol. Dampak Angkak terhadap jumlah trombosit pada tikus jantan yang diobati dengan kloramfenikol ditentukan dengan menilai apakah terdapat peningkatan jumlah trombosit akibat terapi Angkak dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.<sup>14</sup>

Pada penelitian Setiawan (2015), dosis harian maksimal 4000 mg yang tercantum dalam Drug Information Handbook (DIH) diubah menjadi dosis tikus sebesar 0,36 g/KgBB. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa pemberian dosis  $2 \times 0,36$  g/KgBB per oral selama 7 hari menyebabkan penurunan jumlah trombosit darah mencit. Pemberian beras merah sebanyak 2 g/KgBB selama 5 hari pada kelompok perlakuan I menghasilkan peningkatan jumlah trombosit pada tikus yang diproduksi kloramfenikol sebesar 0,72 g/KgBB dalam jangka waktu 7 hari. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis 2 g/KgBB mempunyai kemampuan untuk meningkatkan jumlah trombosit pada tikus jantan, yang disebabkan oleh kloramfenikol, sebesar 18,78% di atas jumlah trombosit awal. Pemberian beras merah sebanyak 1 g/KgBB selama 5 hari pada kelompok Perlakuan II menghasilkan peningkatan jumlah trombosit sebesar 0,72 g/KgBB pada mencit yang diberi kloramfenikol selama 7 hari. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian dosis 0,5 g/KgBB dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus jantan yang diberi kloramfenikol, sehingga terjadi peningkatan sebesar 14,02% dari jumlah trombosit awal. Pemberian 0,5 g/KgBB

beras merah selama 5 hari pada kelompok perlakuan III menghasilkan peningkatan jumlah trombosit pada mencit yang diinduksi kloramfenikol 0,72 g/KgBB selama 7 hari. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian dosis 0,5 g/KgBB efektif mengembalikan jumlah trombosit pada tikus jantan yang telah terkurus oleh kloramfenikol. Analisis statistik mengungkapkan bahwa satu-satunya perbedaan signifikan yang terlihat adalah jumlah trombosit sebelum terapi kontrol positif dibandingkan dengan kontrol negatif. Kisaran jumlah trombosit normal pada tikus dapat bervariasi secara signifikan, hal ini menunjukkan bahwa jumlah trombosit normal dipengaruhi oleh patofisiologi spesifik tikus tersebut.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Hosea pada tahun 2018 ini memanfaatkan buah jambu biji merah sebagai bahan penelitiannya. Daging jambu biji dicampur dengan air suling hingga menghasilkan dosis masing-masing 5 g/mL dan 10 g/mL. Selanjutnya campuran tersebut dihaluskan menggunakan blender dan disaring melalui kain hingga diperoleh sarinya. Trombositopenia diinduksi dengan pemberian kloramfenikol dengan dosis yang setara dengan dosis tikus, yang ditentukan sebesar 30 mg per 30g tikus. Sebanyak dua puluh empat ekor mencit jantan yang telah menjalani masa adaptasi selama satu minggu dibagi menjadi empat kelompok yaitu kontrol sehat, kontrol negatif, perlakuan 1, dan perlakuan 2. Lama perlakuan adalah 12 hari. Sebelum pemberian kloramfenikol dan jus jambu biji secara oral, tikus harus berpuasa sekitar 3 jam untuk memastikan perutnya kosong. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian jus buah jambu biji merah (*Psidium guajava* L.) pada konsentrasi 5 g/mL dan 10 g/mL efektif meningkatkan jumlah trombosit darah pada tikus. Selain itu, pemberian jus buah jambu biji pada tikus (*Mus musculus* L.) dengan konsentrasi 10 g/mL selama 5 hari menghasilkan peningkatan jumlah

trombosit yang paling signifikan dibandingkan perlakuan lainnya.<sup>37</sup>

Demam berdarah biasanya muncul dengan peningkatan kadar hematokrit, normal atau berkurangnya jumlah leukosit, dan penurunan jumlah trombosit, kadang-kadang dikenal sebagai trombositopenia. Jumlah trombosit darah pada populasi umum adalah 150.000 hingga 400.000 per mikroliter ( $\mu\text{L}$ ). Namun, sekitar 5% dari populasi umum memiliki jumlah trombosit yang berada di luar kisaran normal.<sup>2</sup> Trombositopenia pada infeksi dengue timbul dari dua mekanisme: penekanan sumsum tulang dan penghancuran serta penurunan umur trombosit. Penghancuran trombosit difasilitasi oleh pengikatan fragmen C3g, adanya antibodi Virus Dengue (VD), konsumsi trombosit selama proses koagulopati, dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit disebabkan oleh kurangnya pelepasan ADP.<sup>2</sup> Disfungsi endotel dan trombositopenia merupakan faktor penting yang harus diperhatikan pada Demam Berdarah Dengue. Kondisi ini muncul akibat mekanisme inflamasi dan apoptosis. Metode tambahan untuk mengatasi masalah ini adalah dengan menggunakan Angkak. Angkak ini mengandung isoflavon dan lovastatin yang berfungsi sebagai anti inflamasi.<sup>3</sup> Beras fermentasi merah (RFR), kadang-kadang disebut sebagai Angkak, adalah obat alami yang umum digunakan oleh masyarakat umum untuk meningkatkan jumlah trombosit, khususnya pada kasus Demam Berdarah Dengue. Angkak diproduksi melalui proses fermentasi beras dengan cetakan *Monascus Purpureus*.<sup>26,28</sup>

Trombositopenia merupakan faktor penyebab perdarahan. Trombositopenia muncul pada hari ketiga dan muncul sepanjang masa sakit. Disfungsi endotel dan trombositopenia merupakan faktor kunci yang menjadi fokus pada Demam Berdarah Dengue.<sup>2,19</sup>

Fungsi sistem kekebalan tubuh dapat berkurang karena berbagai keadaan, seperti penuaan atau penyakit. Contoh kondisi

yang dapat menyebabkan hal tersebut adalah Demam Berdarah Dengue. Kehadiran zat imunomodulator yang berasal dari mikroba sangat bermanfaat dalam menangkal imunosupresi.<sup>18</sup>

Tanaman angkak yang terdapat di Indonesia merupakan tanaman serbaguna yang terkenal dengan khasiat terapi alaminya yang melimpah. Ini telah digunakan oleh banyak generasi untuk mengatasi banyak masalah kesehatan. Angkak, dikenal juga dengan sebutan nasi jamur merah, merupakan salah satu jenis masakan fermentasi yang dihasilkan dengan menggabungkan nasi dengan jamur merah *Monascus purpureus*, *Monascus pilosus*, *Monascus ruber*, dan *Monascus froidansus*.<sup>30</sup>

Angkak kaya akan isoflavon dan lovastatin yang berfungsi sebagai agen anti inflamasi ampuh. Beras fermentasi merah (RFR), atau angkak, merupakan obat herbal populer yang digunakan masyarakat untuk meningkatkan jumlah trombosit, terutama pada kasus demam berdarah dengue.<sup>26</sup> Angkak merupakan rumah bagi *Monascus purpureus*, sejenis jamur yang memiliki beragam senyawa bioaktif. Dengan melalui proses fermentasi menggunakan substrat beras, kapang tersebut mempunyai kemampuan menghasilkan angkak. Angkak banyak digunakan sebagai obat demam berdarah karena kemampuannya meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan jumlah trombosit.<sup>33</sup>

Peningkatan jumlah trombosit dikaitkan dengan peningkatan aktivitas sistem kekebalan tubuh, dan lovastatin, senyawa yang ditemukan di hati, diyakini berfungsi sebagai imunomodulator, yang mampu merangsang sistem kekebalan tubuh. Askospora *Monascus purpureus* berbentuk bulat dan berdiameter 5 mikron, atau agak membulat berukuran 6x5 mikron. Miselium mengalami transformasi warna, dimulai dari putih dan dengan cepat berubah menjadi merah muda, sebelum berubah menjadi rona oranye-kuning. Adanya hifa berwarna kuning-oranye

menunjukkan tingkat keasaman medium yang lebih tinggi. Seiring dengan semakin matangnya budaya, warnanya menjadi merah tua. *Monascus purpureus* mengalami konversi substrat menjadi metabolit sekunder yang beragam, yang dipengaruhi oleh sifat substrat dan parameter spesifik seperti pH, suhu, dan kelembaban selama proses budidaya. Senyawa karbon seperti glukosa, maltosa, dan etanol, serta sumber nitrogen seperti pepton dan amonium nitrat, digunakan untuk meningkatkan pembentukan pigmen. Pigmen yang dihasilkan menunjukkan kelarutan dalam air yang terbatas, bersifat termosensitif, menunjukkan ketidakstabilan dalam kisaran pH 2-10, dan mengalami pemudaran jika terkena cahaya. Stabilitas pigmen dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti keasaman, suhu, paparan cahaya, kadar oksigen, aktivitas air, dan durasi. Konsumsi beras merah dapat meningkatkan produksi trombosit dalam tubuh.<sup>26,28,29</sup>

## KESIMPULAN

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian air rebusan beras merah dengan dosis 2 g/KgBB, 1 g/KgBB, dan 0,5 g/KgBB mengakibatkan peningkatan jumlah trombosit pada tikus jantan yang diberi stimulasi kloramfenikol.

## SARAN

1. Bagi masyarakat
  - Artikel ini bertujuan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat akan manfaat mengkonsumsi air rebusan beras merah untuk peningkatan jumlah trombosit.
2. Bagi peneliti lain
  - Diharapkan penelitian dapat dikembangkan lebih lanjut dengan mengenai pemberian kloramfenikol dalam waktu lama untuk menurunkan jumlah trombosit.

- Diharapkan kepada peneliti lainnya untuk membandingkan dosis-dosis tertentu pada air rebusan angkak.
- Diharapkan kepada peneliti selanjutnya untuk memperhatikan faktor-faktor yang dapat menurunkan jumlah trombosit.
- Diharapkan penelitian selanjutnya mengarah pada penggunaan alat dan bahan yang lebih baik lagi untuk hasil yang optimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood L. *Human Physiology: From cells to systems*, 9th revised ed. The Neuroscientist. 2019.
2. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. InternaPublishing. 2014.
3. Indriyani DPR, Gustawan IW. Manifestasi klinis dan penanganan demam berdarah dengue grade 1: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(3).
4. Kementerian Kesehatan RI. *InfoDatin Situas Demam Berdarah Dengue*. Vol. 31, *Journal of Vector Ecology*. 2018.
5. WHO. *Dengue and severe dengue*. Who. 2023;(March).
6. Ridha MR, Indriyati L, Tomia A, Juhairiyah J. Pengaruh Iklim terhadap Kejadian Demam Berdarah Dengue di Kota Ternate. *Spirakel*. 2020;11(2).
7. Kemenkes Ri. *InfoDatin Situasi Demam Berdarah Dengue 2016*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
8. Dinas Kesehatan Kota Medan. *Profil Kesehatan Kota Medan*. Medan: Dinas Kesehatan Kota Medan; 2017.
9. Kementerian Kesehatan Provinsi Sumatera Utara. *Profil Kesehatan Provsu*. Kementrian Kesehatan Provinsi Sumatera Utara; 2017.
10. Verawaty SJ, Simanjuntak NH, Simaremare AP. *Tindakan Pencegahan Demam Berdarah Dengue dengan Meningkatkan Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Di Kecamatan Medan Deli*. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2020;29(4).
11. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. Vol. 32, *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2016.
12. Gunawan H. Penentuan Kadar Trombosit Darah Mencit Jantan Galur Swiss Webster pada Pemberian Infus Beras Angkak dan Isolat Metabolit Kuning *Monascus purpureus* Menggunakan Hematology Analyzer. [Bandung]: Institut Teknologi Bandung; 2007.
13. Marisa. *Pengaruh Angkak terhadap Jumlah Trombosit Menggunakan Hewan Model dan Penjajakan Aplikasi Angkak [Skripsi]*. [Jakarta]: Universitas Kalotik Indonesia Atma Jaya; 2008.
14. Setiawan CH. *Pengaruh Pemberian Angkak Terhadap Kenaikan Jumlah Trombosit Tikus Jantan*. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. 2015;12(1).
15. Schalm OW. *Veterinary Hematology*. 2 ed. Vol. Lea & Febiger. Philadelphia; 1965. 312 hlm.
16. Botsch V, Küchenhoff H, Hartmann K, Hirschberger J. Retrospective study of 871 dogs with thrombocytopenia. *Veterinary Record*. 2009;164(21).
17. Jayanthi H, Tulasi S. Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in dengue fever with thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(1).
18. Hijroh, Bahar H, Ismail CS. *Dengue And Severe Dengue*. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat Unsyiah*. 2017;2(6):198367.

19. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Vol. 39, *Hamostaseologie*. 2019.
20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, dkk. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23).
21. Doobaree IU, Conway K, Miah H, Miah A, Makris M, Hill Q, dkk. Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England—An update. *Eur J Haematol*. 2022;109(3).
22. Temple RW, Burns B. Thrombocytopenia and neutropenia: A structured approach to evaluation. *Journal of Family Practice*. 2018;67(7).
23. Greenberg EM. Thrombocytopenia a destruction of platelets. *Journal of Infusion Nursing*. 2017;40(1).
24. Moulis G, Christiansen CF, Darvalics B, Nørgaard M. Prevalence of thrombocytopenia and thrombocytosis upon acute hospital admission to internal medicine units. A cross-sectional study in Denmark. Vol. 57, *European Journal of Internal Medicine*. 2018.
25. Pradana A. Dengue Virus Infection [Internet]. Pusat Penelitian Klinis Indonesia Kementerian Kesehatan RI; 2019 [dikutip 6 Februari 2024]. Tersedia pada: <https://www.pusat2.litbang.kemkes.go.id/increase/2019/08/20/denguevirus-infection/>
26. Prayoga MJ, Tjiptaningrum A. Pengaruh Pemberian Angkak (Beras Fermentasi *Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Kadar Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Majority*. 2016;5(5).
27. Wahyuningrum I, Zubaidah E, Teknologi J, Pertanian H, Universitas F, Malang B, dkk. Pengaruh Angkak dengan Penambahan Bekatul terhadap Penurunan Profil Lipid Tikus Wistar Jantan Hiperkolesterolemia [In Press. *jpa.ub.ac.id*. 2016;4(1).
28. Iryani T, Soleha TU. Manfaat Angkak terhadap Kenaikan Trombosit pada Penderita DBD. *Jurnal Majority*. 2016;5(5).
29. Kawuri R. Red Mold Rice (Angkak) Sebagai Makanan Terfermentasi dari China: Suatu Kajian Pustaka. *J Biol (Denpasar)*. 2013;17(1).
30. Nguyen T, Karl M, Santin A. Red Yeast Rice. *Foods*. 2017;6(19):1–4.
31. Lee CL, Pan TM. Red mold fermented products and Alzheimer's disease: A review. Vol. 91, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011.
32. Danuri Hasim. Analisis Enzim Alanin Amino Transferase (Alat), Aspartat Amino Transferase (Asat), Urea Darah, Dan Histopatologis Hati Dan Ginjal Tikus Putih Galur Sprague-Dawley Setelah Pemberian Angkak. *J Teknol dan Industri Pangan*. 2009;XX(1).
33. Hasan M, Bhatt PC, Panda BP. Chemico-Biological Effects Of *Monascus* Fermented Rice (Angkak) In Hyperlipidemic Rats: A Comparative Analysis. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(6):2616–25.
34. Turton JA, Fagg R, Sones WR, Williams TC, Andrews CM. Characterization of the myelotoxicity of chloramphenicol succinate in the B6C3F1 mouse. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(2).
35. Shukla P, Singh RK. Effect of Oral Administration of Chloramphenicol on Hematological Profile of Male Charles Foster Rats. *Glob J Med Res*. 2013;13(4):16–21.
36. Handharyani E. Introduction to Animal care and handling. Dalam: *Strategi Pengembangan Laboratory Animal Center Berstandar*

- Internasional. Jakarta: Universitas Esa Unggul; 2017.
37. Hosea CTP, Jamaluddin AW, Adikurniawan YM. Uji Aktivitas Jus Buah Jambu Biji Berdaging Merah (*Psidium guajava* L.) terhadap Peningkatan Trombosit Pada Mencit (*Mus musculus* L.) Yang Diinduksi Kloramfenikol. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*. 2018;10(2)