

Pengaruh Pemberian Angkak (Beras Fermentasi *Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Kadar Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue

Muhamad Jyuldi Prayoga¹, Agustyas Tjiptaningrum²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan satu dari beberapa penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Trombositopenia merupakan salah satu faktor utama penyebab kematian pada DBD. Angkak telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk meningkatkan kadar trombosit. Berdasarkan hasil penelitian, angkak mengandung senyawa lovastatin, isoflavon dan rubropunktatin yang berpengaruh dalam meningkatkan produksi trombosit pada penderita DBD.

Kata kunci: Angkak, Demam Berdarah Dengue, *Monascus purpureus*, trombosit, trombositopenia.

The Effect of Red Yeast Rice (*Monascus purpureus* Fermented Rice) for Improving Platelet Levels in Dengue Hemorrhagic Fever's Patient

Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is one of several infectious diseases a public health problem in Indonesia. Thrombocytopenia is one of the main factors causing death in DHF. Red yeast rice or angkak has been widely used by people to increase platelet levels. Based on the results of the study, red yeast rice contains lovastatin compounds, isoflavones and rubropunktatin which influential in increasing the production of platelets in patients with DHF.

Keywords: Red yeast rice, Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), *Monascus purpureus*, platelet, thrombocytopenia.

Korespondensi: Muhamad Jyuldi Prayoga, alamat Jl. Bumimanti 4, Kampung Baru, Kedaton, Bandar Lampung, HP 085795166878, e-mail jyuldi@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit Demam Berdarah Dengue atau yang lebih dikenal dengan singkatan DBD adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue dan merupakan *vectorborne disease* atau ditularkan melalui vektor, yaitu nyamuk *Aedes aegypti*.¹

Penyakit demam berdarah dengue banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita DBD setiap tahun. Sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, *World Health Organization* (WHO) mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Pada tiga tahun terakhir (2008-2010) jumlah rata-rata kasus dilaporkan sebanyak 150.822 kasus dengan rata-rata kematian 1.321 kematian.²

Angka morbiditas dan mortalitas DBD dari tahun ke tahun terus menunjukkan peningkatan dan terjadi di semua propinsi di

Indonesia. Pada tahun 2004 terjadi kenaikan kejadian DBD yang cukup signifikan dan terjadi

Data Departemen Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan angka kesakitan DBD tahun 2013 tercatat 45,85 per 100.000 penduduk (112.511 kasus) dengan angka kematian sebesar 0,77 % (871 kematian). Sedangkan pada tahun 2014 awal bulan April tercatat angka kesakitan DBD sebesar 5,17 per 100.000 penduduk (13.031 kasus) dengan angka kematian sebesar 0,84% (110 kematian).⁴

Trombositopenia dan kebocoran plasma merupakan faktor utama penyebab kematian pada DBD. Penderita dengan manifestasi perdarahan memiliki rasio mortalitas 3-4 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita tanpa manifestasi perdarahan. Oleh karena itu, trombositopenia adalah parameter penting dalam penanganan pasien DBD.⁵

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistim sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000-450.000/ μ l darah).⁶

Trombositopenia pada fase awal DBD terjadi akibat penurunan jumlah platelet dikarenakan virus yang menyerang megakariosit di sumsum tulang. Pada fase lanjut, trombositopenia terutama disebabkan oleh destruksi platelet di dalam sirkulasi.⁵

Gejala-gejala klasik demam dengue adalah demam, sakit kepala, nyeri punggung, nyeri belakang bola mata, fotofobia, dan nyeri otot, sendi atau tulang. Demam dengue dapat terjadi dengan atau tanpa manifestasi perdarahan. Tanda klinik yang dapat ditemukan sebagai manifestasi perdarahan adalah petekia atau positif pada tes *tourniquet*, epistaksis, hipermenorea, dan perdarahan saluran cerna.⁷

Pengobatan DHF pada dasarnya masih bersifat suportif atau simptomatis berdasarkan kelainan utama yang terjadi yaitu berupa trombositopenia dan kebocoran plasma akibat dari meningkatnya permeabilitas vaskuler. Sampai saat ini belum ada pengobatan kuratif yang jelas untuk mengatasi kebocoran plasma.²

Pencegahan perdarahan pada kasus-kasus trombositopenia hanya dapat dilakukan melalui terapi suportif dan meningkatkan kadar trombosit. Sampai saat ini obat-obatan kimia yang efektif mengatasi trombositopenia masih dipertanyakan.⁸

Oleh karena itu, dalam pengobatan DBD masyarakat mencoba beralih ke penggunaan obat herbal, termasuk angkak (ragi beras merah). Angkak (*red yeast rice*) merupakan beras berwarna merah hasil fermentasi ragi *Monascus purpureus*. Angkak digunakan di Cina, Taiwan, Filipina, Thailand, dan Indonesia sebagai pewarna makanan alami dan sebagai makanan tambahan. Masyarakat Cina menggunakan angkak sebagai bahan obat tradisional. Kandungan pigmen dan metabolit angkak diyakini dapat membantu proses penyembuhan demam berdarah dan dapat meningkatkan kadar trombosit darah.^{9,10,11}

Beberapa studi menunjukkan bahwakadar trombosit dapat ditingkatkan dengan pemberian angkak.¹²

ISI

Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. DBD disebabkan oleh virus yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*. Virus dengue ini disebarkan oleh nyamuk *Aedes*. Penularan terjadi jika manusia tergigit oleh nyamuk yang terinfeksi virus dengue

Terdapat 4 jenis serotipe virus yang dulunya dikenal sebagai kelompok B *Arthropod Virus* (Arbovirosis), yaitu DEN1, DEN2, DEN3, DEN4.^{4,7}

Patogenesis terjadinya DBD hingga saat ini masih diperdebatkan. Teori yang banyak dianut adalah hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*) atau teori *antibody dependent enhancement* (ADE). Hipotesis infeksi sekunder menyatakan bahwa seseorang yang terinfeksi kedua kalinya dengan virus dengue yang berbeda, maka akan terjadi reaksi anamnestik dari antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya. Ikatan virus-antibodi non-netralisir ini mengaktifasi makrofag dan akan bereplikasi di dalam makrofag, sedangkan teori ADE menyatakan bahwa adanya antibodi yang timbul justru bersifat mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag.¹³

Siklus intraseluler virus dengue hampir serupa dengan siklus virus lain yang juga tergolong dalam genus *flavivirus*. Infeksi virus dengue dimulai saat vektor mengambil darah host dan memasukkan virus ke dalamnya. Virus dengue berikatan dan masuk ke dalam sel host melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor afinitas rendah seperti sel dendritik.¹⁴

Mekanisme imunopatogenesis infeksi virus dengue melibatkan respon humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi *T helper* antibodi. Juga melibatkan limfosit T baik *T-helper* (CD4) dan *T-cytotoxic* (CD8), monosit dan makrofag, sitokin serta aktivasi komplemen.¹³

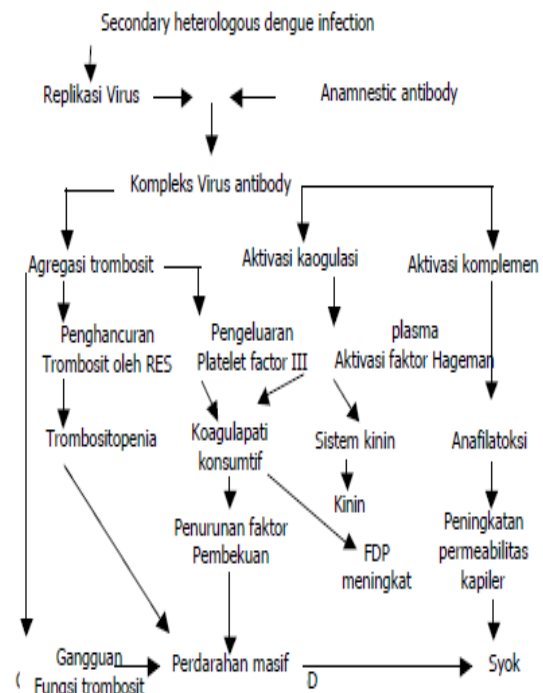
Terjadinya infeksi makrofag, monosit atau sel dendritik oleh virus dengue melalui proses endositosis yang dimediasi reseptor dan atau melalui ikatan kompleks virus

antibodi dengan *fragmented crystalizable receptor* (Fc receptor). Infeksi ini secara langsung mengaktifkan sel T CD4 dan sel T CD8 yang menghasilkan limfokin dan interferon γ .¹⁴

Selanjutnya, interferon γ akan mengaktifkan makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor α* (TNF α), *interleukin-1* (IL-1), IL-6, *platelet activating factor* (PAF) dan histamin. Mediator inflamasi ini mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Selain itu, kompleks virus dan antibodi ini akan mengaktifkan sistem komplemen dengan mensekresikan C3a dan C5a, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga terjadi ekstrasvasi plasma dari intravaskuler menuju ekstrasvaskuler. Selain disfungsi endotel yaitu terjadi peningkatan permeabilitas vaskuler, kompleks virus antibodi yang terbentuk juga mengaktifkan sistem koagulasi, sistem fibrinolisis, kinin, dan gangguan terhadap proses agregasi trombosit, yang secara keseluruhan akan mengakibatkan manifestasi perdarahan yang timbul pada DBD.¹³

Fenomena perdarahan sering terjadi pada DBD. Jenis perdarahan terbanyak adalah perdarahan kulit seperti uji tourniquet positif, petekie, purpura, ekimosis, dan perdarahan konjungtiva. Perdarahan lainnya seperti epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, melena dan perdarahan otak juga dapat terjadi meskipun lebih jarang terjadi. Petekie merupakan tanda perdarahan yang paling sering ditemukan, terutama pada dahi dan ekstremitas distal. Tanda ini muncul pada hari-hari pertama demam, namun dapat pula dijumpai pada hari ke- 3,4,5 demam.¹⁵

Terjadinya perdarahan adalah akibat interaksi 3 komponen yaitu faktor pembuluh darah, faktor-faktor pembekuan dan trombosit. Trombositopenia adalah salah satu penyebab terjadinya perdarahan. Akan tetapi pada pasien DBD yang mengalami trombositopenia tidak selalu disertai dengan perdarahan.¹⁵



Gambar 1. Hipotesis *secondary heterologous infection*¹⁶

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui dua mekanisme, yaitu, supresi sumsum tulang dan destruksi serta pemendekan masa hidup trombosit.¹⁶

Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (<5 hari) menunjukkan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan hematopoiesis termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan. Hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia.¹⁶

Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan *adenosine diphosphate* (ADP), peningkatan kadar B-tromboglobulin dan *platelet factor 4* (PF4) yang merupakan pertanda degranulasi trombosit. Selain itu, infeksi virus dengue akan meginduksi konsumsi trombosit berlebihan karena terjadi koagulasi intravaskular menyeluruh, destruksi trombosit yang disebabkan oleh peningkatan apoptosis, lisis oleh sistem komplemen dan pengaruh antibodi antitrombosit yang akan menyebabkan jumlah trombosit akan semakin menurun.^{16,17}

Koagulopati terjadi sebagai akibat interaksi virus dengan endotel yang menyebabkan disfungsi endotel. Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya koagulopati konsumtif pada demam berdarah dengue stadium III dan IV. Aktivasi koagulasi pada demam berdarah dengue terjadi melalui aktivasi jalur intrinsik (*tissue factor pathway*). Jalur intrinsik juga berperan melalui aktivasi faktor XIa namun tidak melalui aktivasi kontak.¹⁶

Angkak (*red yeast rice*) adalah merupakan hasil fermentasi beras oleh *Monascus purpureus*. Angkak digunakan oleh masyarakat sebagai terapi herbal untuk meningkatkan jumlah trombosit pada DBD.^{9,10}



Gambar 2. Angkak¹⁸

Angkak banyak digunakan sebagai pewarna alami untuk minuman dan makanan, antara lain anggur merah, ikan, keju, dan daging.¹⁷ Selain itu, angkak juga banyak

digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit, antara lain menaikkan trombosit pada penderita demam berdarah dengue, asma, kelainan urinasi, diare, berbagai penyakit infeksi, dan kolesterol.¹⁹

Monascus purpureus adalah kapang utama pada angkak. Berikut ini adalah klasifikasi dari kapang *Monascus purpureus*:

Kingdom : Fungi

Divisio : Amastigomycotina

Subdivisio : Ascomycotina

Kelas : Ascomycetes

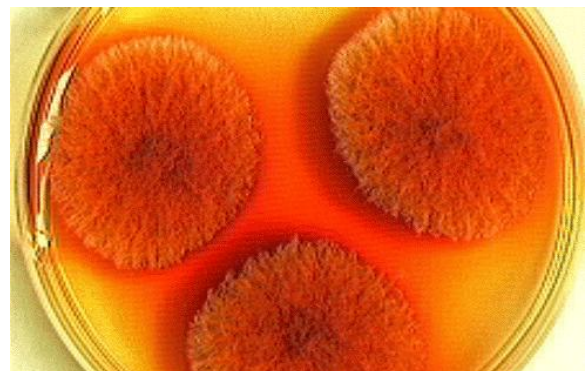
Subkelas : Plectomycetidae

Ordo : Eurotiales

Famili : Trichocomaceae

Genus : *Monascus*

Spesies : *Monascus purpureus*.²⁰



Gambar 3. Isolat *Monascus purpureus*¹⁸

Menurut Ma *et al.* (2000)¹⁸, komponen pigmen yang dihasilkan oleh kapang adalah rubropunktatin (merah), monaskorubin (merah), monaskin (kuning), ankaflavin (kuning), rubropunktamin (ungu), dan monaskorubramin (ungu). Intensitas pigmen merah yang dihasilkan kapang *Monascus purpureus* tergantung pada nutrisi dan kondisi lingkungannya. *Monascus purpureus* akan tumbuh dengan baik pada suhu $\pm 30^{\circ}\text{C}$ dan pH 4 – 8.¹⁹

Pigmen merah angkak terbentuk karena keluarnya cairan granular melewati ujung-ujung hifa *Monascus purpureus*. Pigmen merah angkak ini diduga dapat meningkatkan jumlah trombosit.²¹

Monascus spp pada angkak dapat mengubah substrat pati menjadi beberapa senyawa metabolit seperti alkohol, antibiotika, antihipertensi, enzim, asam-asam lemak, asam gamma amino butirat (GABA), beberapa pigmen dan vitamin). Angkak mengandung penghambat enzim HMG CoA

reduktase dan komponen-komponen protein, asam amino, lovastatin, sakarida, beta sitosterol, campesterol, stigmasterol, isoflavon, saponin serta berbagai *trace element* yang mempunyai peran dalam penanggulangan demam berdarah.^{5,21}

Pengalaman empiris, menunjukkan bahwa pasien demam berdarah yang mengkonsumsi angkak mengalami peningkatan jumlah trombosit secara cepat dengan metode pembuatan air rebusan angkak. Penelitian yang telah dilakukan Nurkhairi (2007)¹ menunjukkan ekstrak metanol angkak dapat meningkatkan jumlah trombosit normal pada mencit.

Angkak dinyatakan sebagai senyawa obat yang aman dikonsumsi oleh masyarakat. Penelitian toksisitas angkak menunjukkan bahwa angkak mempunyai nilai *Lethal Dose* 50 (LD50) sebesar 7 g/kg berat badan, serta dalam uji keracunan subakut tidak menimbulkan gejala yang abnormal pada organ tubuhnya. Namun, mengkonsumsi angkak dengan dosis 18 g/kg BB secara oral tidak menyebabkan kematian dan tidak menyebabkan keracunan.¹

Hasil penelitian Usman (2008) menunjukkan jumlah trombosit kelinci yang mengalami trombositopenia meningkat secara signifikan setelah pemberian infus angkak 4% selama tiga hari perlakuan. Dan hasil penelitian lain Dwisoyawati (2010) menunjukkan bahwa granul efervesen ekstrak angkak dapat meningkatkan trombosit pada kelinci yang mengalami trombositopenia secara signifikan.¹

Hal yang penting yang harus diperhatikan dalam DBD adalah disfungsi endotel dan trombositopenia, yang terjadi melalui mekanisme inflamasi atau apoptosis. Angkak mengandung isoflavon dan lovastatin yang berperan sebagai senyawa anti inflamasi dengan jalan menghambat produksi sitokin proinflamasi.¹²

Bukti eksperimental menunjukkan bahwa trombositopenia pada dengue salah satunya disebabkan aktivasi *toll-receptor 4* agonis oleh antigen NS1 yang akan menstimulasi sel-sel mieloid untuk menghasilkan berbagai sitokin misalnya IL-10 dan IL-6 yang akan merusak sel endotel secara langsung yang menyebabkan kebocoran plasma dan lisisnya trombosit.²²

Muharni *et al* (2013)²³, melakukan penelitian pada 20 orang penderita DBD yang dirawat inap, 10 orang diantaranya diberikan sediaan suplemen angkak (*Monascus purpureus*) dengan dosis tiga kali sehari satu bungkus yang dilarutkan dalam air sebanyak 200 mL, sedangkan 10 orang lainnya sebagai kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian suplemen angkak (*Monascus purpureus*) lebih cepat meningkatkan jumlah trombosit pada pasien DBD > 100.000/ μ L dibandingkan kelompok kontrol.

Lovastatin dalam angkak diyakini sebagai senyawa yang berperan dalam meningkatkan kadar trombosit darah. Kandungan lovastatin dalam angkak dapat mengurangi oksidasi LDL, sehingga dapat mengurangi hambatan pembentukan protein perangsang kinetika monosit dan megakariosit (*monocyte and megakaryocyte chemotactic protein-1*). Protein ini dapat merangsang pengumpulan dan migrasi megakariosit di ruang endotelium, sehingga dapat meningkatkan produksi sel trombosit. Selain dari senyawa lovastatin, kandungan metabolit sekunder lainnya yang terdapat dalam ekstrak angkak diduga memiliki efek sinergis dalam meningkatkan kadar trombosit darah.¹¹

Sundari *et al*²⁴ membandingkan efektivitas beberapa obat herbal dalam meningkatkan trombosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*), yaitu buah kurma, daun jambu, dan angkak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak angkak dengan dosis 108 mg/kg tikus/hari selama 3 hari memiliki efektivitas paling tinggi dalam meningkatkan kadar trombosit pada tikus yang mengalami trombositopenia.

Angkak mengandung flavonoid, yaitu isoflavon, yang memiliki kemampuan menghambat aktivitas enzim hyaluronidase. Hialuronidase adalah enzim yang mendegradasi asam hialuronik. Ketika aktivitas hyaluronidase dihambat, asam hyaluronik tidak terdegradasi. Asam hialuronik dalam matriks ekstraseluler dari sumsum tulang berperan dalam stimulasi pelepasan IL-6. Sementara itu, diketahui bahwa IL-6 dapat meningkatkan hematopoiesis proliferasi sel progenitor dan merangsang megakaryopoiesis. IL-6 juga bertindak untuk merangsang pematangan sel

megakariosit. Sebagai hasil akhir, jumlah trombosit dalam darah akan meningkat.²⁴

Aktivitas sistem kekebalan tubuh dapat menurun karena berbagai faktor diantaranya karena usia atau penyakit. Adanya senyawa-senyawa yang dapat meningkatkan sistem imunitas sangat membantu untuk mengatasi penurunan sistem kekebalan tubuh dan senyawa-senyawa tersebut dapat diperoleh dari mikroorganisme. Dalam beberapa penelitian dikatakan angkak dapat berperan sebagai imunomodulator pada infeksi virus dengue. Imunomodulator merupakan obat yang dapat mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu atau untuk menekan yang fungsinya berlebihan.²⁵

Hasil penelitian Yulinery *et al*²⁵ menyatakan bahwa ekstrak angkak sumber *Monascus purpureus* dapat meningkatkan aktivitas fagositosis sel makrofag dan polimorfonuklear peritoneum mencit secara in vitro. Pada konsentrasi 1 mg/ ml mempunyai nilai aktivitas yang lebih tinggi dibanding kontrol positif.

Lovastatin merupakan senyawa yang berperan sebagai imunomodulator pada angkak. Chung Tseng *et al* (2012)²⁶ pada penelitiannya mengatakan bahwa dalam fermentasi beras oleh *M. purpureus* pada konsentrasi 10 mg mL⁻¹ dapat menstimulasi proliferasi sel, produksi *nitric oxide*, fagositosis dan produksi cytokine (termasuk IL-1-β, IL-6 dan TNF-α). Selanjutnya Robins (2012)²⁶ mengatakan bahwa sistem imun dan kolesterol sangat berhubungan secara integral dan penelitian dari Prof. Peter Ghazal tahun 2011²⁶ menemukan virus bergantung pada kolesterol untuk berkembang, jika sistem imun dirangsang terhadap infeksi dapat menurunkan kadar kolesterol dan dengan demikian dapat menghilangkan infeksi virus. Lovastatin dalam angkak dapat berperan sebagai imunomodulator dan penurun kolesterol dengan menghambat aktivitas enzim HMG Co-a reduktase sehingga dapat membantu proses eradikasi virus.

RINGKASAN

Demam berdarah dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang dibawa oleh vektor nyamuk *Aedes aegypti*. Infeksi virus yang terjadi

menyebabkan kadar trombosit dalam tubuh menurun atau trombositopenia. Trombositopenia adalah parameter penting dalam penanganan pasien DBD. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui dua mekanisme, yaitu, supresi sumsum tulang dan destruksi serta pemendekan masa hidup trombosit.

Angkak merupakan hasil fermentasi beras oleh *Monascus purpureus*. Angkak banyak digunakan sebagai pewarna alami untuk minuman dan makanan, antara lain anggur merah, ikan, keju, dan daging. Pengalaman empiris, menunjukkan bahwa pasien demam berdarah yang mengkonsumsi angkak mengalami peningkatan jumlah trombosit secara cepat dengan metode pembuatan air rebusan angkak.

Berdasarkan hasil beberapa penelitian, angkak memiliki beberapa kandungan yang berguna untuk meningkatkan jumlah trombosit dan mengatasi DBD diantaranya yaitu lovastatin, isoflavon, dan pigmen merah atau rubropunktatin. Lovastatin dalam angkak juga berperan sebagai imunomodulator sehingga dapat mempercepat proses eradikasi virus.

SIMPULAN

Angkak memiliki pengaruh untuk meningkatkan jumlah trombosit pada pasien DBD. Senyawa lovastatin, isoflavon, rubropunktatin, dan metabolit sekunder lainnya dalam angkak dapat membantu meningkatkan produksi trombosit dan berperan sebagai imunomodulator sehingga mempercepat proses eradikasi virus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khairi N, Latifah R, Marianti A. Studi formulasi tablet effervesen ekstrak angkak dengan variasi konsentrasi bahan pengikat polivinilpirilidon sebagai sediaan terapi suportif demam berdarah: Jurnal Pasca sarjana Unhas. 2010. Diakses dari: <http://www.pasca.unhas.ac.id/jurnal/files/1ed5640376e01a7271df9c04d464226e.pdf>. Pada tanggal 5 April 2016.
2. Achmadi UF, Sudjana P, Sukowati S. Demam berdarah dengue: Buletin Jendela Epidemiologi. 2010;2(1):20–6.

3. Yasin NM, Sunowo J, Supriyanti E. Drug related problems (DRP) dalam pengobatan dengue hemorrhagic fever (DHF) pada pasien pediatric: *Majalah Farmasi Indonesia*. 2009;20 (1): 27-34.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil data kesehatan Indonesia tahun 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan. 2014. Diakses dari: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profilkesehatanindonesia/profil-kesehatanindonesia-2013.pdf>. Pada tanggal 5 April 2016.
5. Nasronudin. Terapi cairan pada demam berdarah dengue penderita dewasa. dalam: Nasronudin, Hadi U et al. *Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini & Mendatang*. Surabaya: Airlangga University Press. 2007. hlm 79-86.
6. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Edisi 11. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006.
7. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: World Health Organization. 2011. Diakses dari: http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAROTP_S60/en/. Pada tanggal 7 April 2016.
8. Rahajuningsih. *Gangguan hematologi dan penatalaksanaan klinis*. Edisi 2. Yogyakarta: Gadj Mada University Press. 2007.
9. Noor Z, Yoni A. Effect of Angkak against bleeding anemia of rat . *International Conference: Research and Application on Traditional Complementary and Alternative Medicine in Health Care (TCAM)*. 2012: 115-21.
10. Noor MD, Suharto, Erwin AT. Effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) extract to the trombopoietin level in dengue infected patients. *Folia Medica Indonesiana*. 2013; (49):220-5
11. Putriutami F, Damisi TH. *Sehat dengan angkak*. Yogyakarta: HATA Publishing. 2008.
12. Rindiastuti Y, Tyasari KD. Potensi *Monascus Purpureus Rice Strain TNP-13* disfungsi endotel. Solo: Fakultas Kedokteran. 11 Maret. 2008.
13. Rena NMRA, Utama S, Parwati T. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *J Peny Dalam*. 2009;10(3): 218-25
14. Clyde K, Kyle J, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology*. 2006; 80: 11418-31.
15. Livina A, Linda WA, Rotty A, Lucia P. Hubungan trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue. 2014. Diakses dari: <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/3610>. Pada tanggal 4 April 2016.
16. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam berdarah dengue. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III edisi V*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2009. hlm 2773-9
17. De Azeredo EL, Monteiro RQ, De-Oliveira PLM. Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Hindawi Publishing Corporation*. 2015. Vol. 2015: 1-16
18. Ma, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem*. 2000;5220-5.
19. Triana E, Nurhidayat N. Pengaruh pemberian beras yang difermentasi oleh *monascus purpureus* terhadap darah tikus putih (*Rattus sp.*) hiperkolesterolemia. *Biodiversitas*. 2006;7(4):317-21.
20. Surtika W. Pengaruh berbagai jenis beras terhadap aktivitas antioksidan pada angkak oleh *Monascus purpureus*. *Skripsi. Fakultas Pertanian UNS*. Surakarta. 2008.

21. Timotius KH. Produksi pigmen angkak oleh *Monascus*. J. Teknol. dan Industri Pangan. 2004;15(1): 79-86.
22. Halstead B. Pathogenesis of dengue: dawn of a new era [version 1; referees: 3 approved]. *F1000 Faculty Rev.* 2016;(4): 1-8.
23. Muharni S, et al. Efek penggunaan suplemen ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* linn.) Dan angkak (*Monascus purpureus*) dalam meningkatkan trombosit pada demam berdarah dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia 1(2). 2013;hlm 57-61.
24. Wiyasihati, Sundari I, Kristanti WW, Tjitra W. Comparing the effect of red yeast rice, date palm and guava leaf extract on thrombocyte and megakaryocyte count in thrombocytopenic white rats. *FMI.* 2013;49: hlm 82-7.
25. Yulinery T, Nurhidayat N. Penggunaan ekstrak fermentasi beras dari beberapa jenis *Monascus purpureus* untuk aktivitas invitro fagositosis sel makrofag dan polimorfonuklear peritoneum mencit sebagai immunomodulator. *Berita Biologi.* 2012;11(2): 263-73.
26. Tseng KC, TJ Fang, SS ChiangL, CL Wu, TM Pan. Immunomodulatory activities and antioxidant properties CF of polysaccharides from *Monascus* fermented products in vitro. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2012;92(7):1483-9.