

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia L*) Terhadap Perubahan Jumlah Trombosit Tikus Galur Wistar

The Effect of Noni (*Morinda Citrifolia L*) Ethanol Extract on Thrombocyte Count of *Rattus Norvegicus*

¹Ulfa Rahmadanti Setiawan, ²Herri S Sastramihardja, ³R.A. Retno Ekowati

^{1,2,3}Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

email : ¹upee.ulfa@yahoo.co.id, ²Herpst099@yahoo.com, ³drretnoekowati@gmail.com

Abstract. Noni (*Morinda citrifolia L*) is a plant which is long used as dengue hemorrhagic fever alternative medicine by increasing the amount of thrombocyte. This is possible because of flavonoid contained in noni fruit has the function of body cell organic synthesizing and can suppress the release IL-4 which is a negative regulator of thrombopoiesis. this study is aimed to know the effect of noni on increasing thrombocyte count of rats (*Rattus norvegicus*) which have been induced by methotrexate. The method used in this study is true experiment by using post test only control group design. The sample consists of 20 rats divides into 5 groups: group without treatment given (control); group which is given oral dose of 0,54 mg/day methotrexate (negative control); group which is given oral dose of 0,54 mg/day methotrexate and 0,5 mg/kg BW noni extract (treatment group 1); group which is given oral dose of 0,54 mg/day methotrexate and 1 g/kg BW noni extract (treatment group 2); group which is given oral dose of 0,54 mg/day methotrexate and 2 g/kg BW noni extract (treatment group 3). The thrombocyte count is counted using blood chemistry analyzer. Anova test showed that there is no significantly associated between control, treatment 1, treatment 2, and treatment group 3 ($P>0.05$). Noni extract which is orally given is influencing thrombocyte count of rats.

Keywords : Noni, Thrombocytopenia, *Rattus Norvegicus*

Abstrak. Mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang sejak lama digunakan masyarakat sebagai pengobatan, salah satunya untuk pengobatan alternatif demam berdarah dengue yaitu dengan cara meningkatkan jumlah trombosit. Hal ini dimungkinkan karena kandungan terpenoid pada mengkudu berfungsi untuk sintesis organik dari sel-sel tubuh dan dapat mensupresi pengeluaran IL-4, yang merupakan regulator negatif dalam trombopoiesis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh mengkudu terhadap peningkatan jumlah trombosit yang diinduksi metotreksat. Metode pada penelitian ini adalah eksperimental murni (*True experiment*) dengan menggunakan rancangan *Post test only control group design*. Sampel terdiri dari 20 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok : kelompok tanpa perlakuan (kontrol); kelompok yang diberi metotreksat 0,54 mg/hari (kontrol negatif); kelompok yang diberi metotreksat 0,54 mg/hari dan ekstrak mengkudu 0,5 g/kgBB (perlakuan 1); metotreksat 0,54 mg/hari dan ekstrak mengkudu 1 g/kgBB (perlakuan 2); dan kelompok yang diberi metotreksat 0,54 mg/hari dan ekstrak mengkudu 2 g/kgBB (perlakuan 3). Perhitungan jumlah trombosit menggunakan *Blood Chemistry Analyzer*. Hasil uji statistik *Anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3 ($p>0.05$). Pemberian ekstrak etanol buah mengkudu memiliki pengaruh terhadap perubahan jumlah trombosit tikus galur wistar.

Kata Kunci : Mengkudu, Trombositopenia, Tikus Galur Wistar

A. Pendahuluan

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistim sirkulasi jumlahnya dibawah normal (Guyton, 2006). Trombositopenia biasanya dijumpai pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa yang diperantarai oleh sistem imun (*Human Infection Virus*, demam berdarah dan malaria). Trombositopenia biasanya dijumpai pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa yang diperantarai oleh sistem imun (*Human Infection Virus*, demam berdarah dan malaria) (Hoffbrand, 2005).

Dalam kasus trombositopenia, contohnya pada demam berdarah tanaman obat yang sering digunakan untuk meningkatkan trombosit antara lain ubi jalar, daun jambu biji, angkak, kurma, dan jintan hitam. Namun ada kalanya tanaman obat tersebut sukar dijumpai setiap saat. Oleh karena itu, untuk mengantisipasi kesulitan dalam menemukan tanaman obat tersebut, maka terdapat suatu tanaman alternatif yang mudah ditemui, salah satunya adalah mengkudu yang diduga dapat mempengaruhi jumlah trombosit.

Mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang sejak lama digunakan masyarakat sebagai pengobatan, salah satunya untuk pengobatan alternatif demam berdarah dengue yaitu dengan cara meningkatkan jumlah trombosit. Hal ini dimungkinkan karena kandungan terpenoid pada mengkudu berfungsi untuk sintesis organik dari sel-sel tubuh dan dapat mensupresi pengeluaran IL-4, yang merupakan regulator negatif dalam trombopoiesis. (Rachim Marissa, 2012)

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol buah mengkudu dapat mempengaruhi jumlah trombosit pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi metotreksat?
2. konsentrasi ekstrak etanol buah mengkudu berapakah yang dapat mempengaruhi jumlah trombosit pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi metotreksat?

Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut :

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol mengkudu untuk mempengaruhi jumlah trombosit pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi metotreksat.
2. Menghitung konsentrasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L) yang dapat mempengaruhi jumlah trombosit pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi metotreksat.

B. Landasan Teori

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistim sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000 - 350.000/ μ l darah).(Guyton, 2006) Trombositopenia biasanya dijumpai pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa yang diperantarai oleh sistem imun (*Human Infection Virus*, demam berdarah dan malaria). (Hoffbrand, 2005)

Demam dengue/DF dan Demam berdarah dengue/DBD (Dengue Hemmorigic Fever/DHF) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue. Gambaran klinis yang menonjol pada DBD adalah terdapatnya kebocoran plasma dan perdarahan. Perdarahan yang terjadi merupakan kombinasi dari trombositopenia dan koagulapati. Trombositopenia merupakan salah satu kriteria laboratorium untuk menegakkan diagnosis DBD yang ditetapkan oleh WHO.(Sutirta Yasa, 2012)

Mengkudu memiliki kandungan terpenoid yang berfungsi untuk sintesis organi dari sel-sel tubuh. Selain itu mengkudu mengandung flavonoid yang berperan dalam inhibisi aktifitas enzim reverse transcriptase, yaitu enzim yang diperlukan virus untuk mereplikasi diri. Menurut hasil penelitian *Hirazumi A et al*, *Morinda citrifolia* dapat menstimulasi pelepasan beberapa mediator seperti TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, *interferon-gamma* (IFN- γ) dan NO namun tidak berpengaruh pada IL-2 dan mensupresi pengeluaran IL-4. Regulator negatif dalam trombositopoesis antara lain Interleukin 4 (IL-4) dan PF-4. (H Hadijah, 2008)

Pada uji farmakologis hewan coba, keadaan trombositopenia dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia seperti metotreksat. Toksisitas hematologi merupakan komplikasi serius yang umum ditemukan pada penggunaan metotreksat. Komplikasinya terdiridari trombositopenia yang diikuti dengan leukoneutropenia yang progresif. Leukopenia terjadi mulai satu sampai tiga minggu dan pemulihan dari sumsum tulang terjadi dalam tiga minggu.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan kriteria inklusi yang memenuhi syarat, yaitu tikus jantan yang berusia 6-8 minggu dengan berat badan 150-250 gram, sehat, berasal dari tempat pembiakan yang sama dan diberi pakan yang sama, dan tidak mengalami trombositopenia didapatkan 19 ekor tikus. Tahap selanjutnya untuk mengetahui apakah jumlah trombosit tersebut memiliki perbedaan satu sama lain maka dilakukan uji statistik menggunakan *Repeated Anova Test*, namun terlebih dahulu perlu dikakukan uji normalitas distribusi data dan homogenitas variansnya.

Distribusi data dinilai dengan uji normalitas *Shapiro-wilk* dengan besar sampel $n \leq 50$. Hasil uji normalitas dapat dijelaskan pada tabel 4.1.

Tabel 1. Hasil Distribusi Data Trombosit Awal dan Akhir Perlakuan

Kelompok	Nilai p Trombosit	Nilai p Trombosit
	Awal	Akhir
1	0,16	0,32
2	0,72	0,24
3	0,07	0,30
4	0,54	0,76
5	0,98	0,50

Uji normalitas dengan *Shapiro Wilks Test* menunjukkan bahwa semua variabel jumlah trombosit berdistribusi normal ($p > 0,05$) sehingga data dianalisis bivariat untuk melihat karakteristik masing-masing menggunakan uji *Repeated-Anova*.

Tabel 2. Tes Homogen Varians Trombosit Awal dan Akhir Perlakuan

Waktu Pengukuran	<i>p</i>
Trombosit Awal	0.728
Trombosit Akhir	0.696

Tes homogen varian untuk trombosit awal dan akhir perlakuan menunjukan angka $P > 0.05$ yang berarti data memiliki populasi yang homogen sehingga dapat ditarik kesimpulan varians data pada trombosit awal dan akhir perlakuan adalah sama sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan uji *Anova*.

Tabel 3. Efek Ekstrak Ethanol Buah Mengkudu

Kelompok	Trombosit Awal ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Trombosit Akhir ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Δ Trombosit Awal - Trombosit Akhir	Nilai p*
1	795.50	841.00	-45.5	0,714
2	671.33	730.67	-59.3	0,714
3	534.00	569.50	-35.5	0,714
4	719.25	754.50	-35.2	0,714
5	625.00	534.50	90.00	0,714

Pada tabel hasil uji statistik yang tersaji pada table 4.3 terdapat peningkatan jumlah trombosit pada kelompok 1, 2, 3, dan 4. Sedangkan kelompok 5 mengalami penurunan jumlah trombosit. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan signifikansi 0,714 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ethanol buah mengkudu tidak memberikan efek terhadap peningkatan jumlah trombosit.

Hasil pengukuran jumlah trombosit dalam masa adaptasi masih dalam batas normal. Hal ini menunjukkan bahwa makanan, minuman, dan kondisi lain tidak mempengaruhi jumlah trombosit tikus selama masa adaptasi.

Hasil penelitian ini didapat bahwa metotreksat tidak menimbulkan pengaruh pada kelompok perlakuan 2 sebab dimungkinkan kerusakan dari sumsum tulang belum terjadi, sehingga pemberian ekstrak etanol buah mengkudu menjadi tidak berarti. Hal ini bertolak belakang dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dian Kusuma Wardani (2007) yang melaporkan bahwa metotreksat dapat menekan proses hematopoiesis pada sumsum tulang (Wardani K D, 2007). Hal ini dimungkinkan terjadi oleh karena pemberian metotreksat belum sampai menimbulkan toksisitas terhadap sumsum tulang. Hal-hal yang berpengaruh antara lain adalah dosis yang belum mampu menimbulkan efek penekanan terhadap sumsum tulang, rute pemberian obat secara oral, dan lamanya pemberian obat. Obat yang diberikan secara oral akan sangat mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut di dalam tubuh. Seperti pada rute secara injeksi akan memberikan bioavailabilitas yang lebih tinggi (100%) daripada rute pemberian oral (<100%). Memang, rute pemberian oral paling umum dilakukan karena paling aman, mudah dan murah. Tetapi ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat yang diberikan per oral, yaitu tingkat absorpsi, kecepatan absorpsi, dan eliminasi *first pass*. Sedangkan mengenai jangka waktu pemberian metotreksat, didapatkan bahwa untuk pengujian pada hewan coba terdapat perbedaan dengan manusia dalam hal lama pemberian obat pada penelitian toksisitas. Untuk manusia jika dosis tunggal atau beberapa dosis yang dipakai, maka jika diterapkan pada hewan coba diharapkan pemberiannya dilakukan selama 2 minggu (Kristanti A W, 2006)

Terdapat perbedaan antara trombosit awal sebelum diberi perlakuan dan jumlah trombosit akhir setelah diberi perlakuan pada kelompok. Pada kelompok 3 dan 4 terjadi peningkatan jumlah trombosit. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hirazumi A *et al*, bahwa *Morinda citrifolia* dapat menstimulasi pelepasan beberapa mediator seperti TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, *interferon-gamma* (IFN- γ) dan NO namun tidak berpengaruh pada IL-2 dan mensupresi pengeluaran IL-4. Regulator negatif dalam trombositopoiesis antara lain Interleukin 4 (IL-4) dan PF-4.¹² Berdasarkan hal tersebut diatas dimungkinkan bahwa pemberian

ekstrak etanol buah mengkudu dapat mempengaruhi produksi trombosit namun pada penelitian ini hasilnya tidak signifikan. Hal ini disebabkan oleh tidak terjadinya trombositopenia pada kelompok 2 dan kelompok kontrol normal mengalami peningkatan jumlah trombosit (Rachim Marissa, 2006).

pada kelompok 5 jumlah trombosit akhir mengalami penurunan dibandingkan jumlah trombosit awal. Hal tersebut kemungkinan dikarenakan variasi individual pada tikus atau dimungkinkan karena dosis toksik ekstrak etanol buah mengkudu yang dapat menyebabkan kerusakan hepar (H Hadijah, 2008). Trombosit memiliki hubungan yang sangat erat dengan hepar, dimana hepar merupakan sumber dari trombopoietin (TPO) (Litchman M A, 2006).

Kematian 1 sampel kelompok 2 pada hari ke-6 adaptasi mungkin disebabkan oleh tikus tidak dapat beradaptasi dengan lingkungannya yang baru.

D. Simpulan

Umum : Pemberian ekstrak etanol buah mengkudu memiliki pengaruh terhadap perubahan jumlah trombosit tikus galur wistar.

Khusus: Pemberian ekstrak etanol buah mengkudu dengan dosis 0,5 gr/hari dan 1 gr/hari menunjukkan adanya kecenderungan untuk meningkatkan jumlah trombosit, sedangkan pemberian ekstrak etanol buah mengkudu dengan dosis 2 gr/hari justru menurunkan jumlah trombosit.

E. Saran

1. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis metotreksat yang dapat menimbulkan penekanan pada sumsum tulang dan rute pemberian yang tepat dalam jangka waktu yang lebih lama sampai menimbulkan efek trombositopenia.
2. Perlu dilakukan perhitungan jumlah trombosit di pertengahan penelitian, sebelum tikus diberikan metotreksat.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan ekstrak etanol buah mengkudu untuk membuktikan efeknya terhadap jumlah trombosit dengan memperhatikan lamanya waktu penelitian.
4. Perlu adanya uji toksisitas mengkudu, agar dapat menjamin keamanan mengkudu untuk digunakan baik bagi penelitian atau sebagai bahan obat herbal.

Daftar Pustaka

- Guyton AC. 2006. Textbook of medical physiology 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. 2005. Kapita selekta hematologi Ed.4. Terjemahan: Dewi Asih Mahanani. Jakarta: EGC,2005
- Kristanti AW. Pengaruh pemberian teh hijau terhadap eritrosit mencit BALB/C yang diberi metotreksat. Universitas Diponegoro; 2006.
- Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Selingsohn U, Prchal JT, editors. Williams Hematology. 2006. McGraw-Hill companies.
- Rachim Marisa. 2012. Pengaruh pemberian jus mengkudu (*Morinda citrifolia* L) dengan pemberian dosis bertingkat terhadap jumlah trombosit pada tikus galur wistar yang terpapar asap rokok. Universitas Diponegoro

Sutirta-Yasa, Putra GAET, Rahmawati. 2012. Trombositopenia pada demam berdarah dengue. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. Volume 43(2)

Wardani K D. 2007. Pengaruh pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah leukosit tikus wistar yang diberi metotreksat. Universitas Diponegoro

