

Efek Preventif Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia L*) Terhadap Penurunan Jumlah Eritrosit Tikus yang Diinduksi Metotreksat

The Preventive Effect Of Noni Fruit (*Morinda Citrifolia L*) Ethanol Extract In Decreasing Erythrocytes Number In Methotrexate Induced Rats

¹Danti Julianti, ²Herri S Sastramihardja, ³Yuli Susanti

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

Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email : ¹danti.chandra@gmail.com, ³susanti.yuli@yahoo.com

Abstract. Noni fruit (*Morinda citrifolia*) is a plant that has long been used as a treatment, one alternative treatment for anemia that is by increasing the number of erythrocytes. This is possible because of terpenoid contained in noni fruit has the function to help recovery of body's cell. This study is aimed to know the effect preventif ethanol extract of noni fruit to the decrease in the number of eritrocyte count in 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: (1) Group without any treatment (control); (2) Group which is induced of 0,54 mg/ day methotrexate (negative control);(3) Group which is given oral dose of 0,54 mg/ day methotrexate and 0,5 mg/ kg BW noni extract (treatment group 1); (4) Group which is given oral dose of 0,54 mg/ day methotrexate and 1 g/ kg BW noni extract (treatment group 2); (5) Group which is given oral dose of 0,54 mg/ day methotrexate and 2 g/ kg BW noni extract (treatment group 3). The eritrocyte is counted using blood chemistry analyzer and using statistical analyzes with Anova tes. The result from this study there is no effect showed between control, treatment 1, treatment 2, and treatment group 3 ($P>0.05$). Noni extract which is orally given have a tendency to increase the eritrocyte count of rats which have given oral dose of 0, 54 mg/ day methotrexate.

Keywords : Noni, Erythrocytopenia, Erythrocyte, *Rattus Norvegicus*

Abstrak. Mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang sejak lama digunakan masyarakat sebagai pengobatan, salah satunya untuk pengobatan alternatif anemia yaitu dengan cara meningkatkan jumlah eritrosit. Hal ini dimungkinkan karena kandungan terpenoid pada mengkudu berfungsi untuk membantu pemulihan sel-sel tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pencegahan ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap penurunan jumlah eritrosit pada tikus 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 : (1) Kelompok tanpa perlakuan (kontrol); (2). Kelompok yang diberi metotreksat 0,54 mg/hari (kontrol negatif);(3) Kelompok yang diberi metotreksat 0,54 mg/hari dan ekstrak mengkudu 0,5 g/kgBB (perlakuan 1);(4) Kelompok yang diberikan metotreksat 0,54 mg/hari dan ekstrak mengkudu 1 g/kgBB (perlakuan 2); dan (5) Kelompok yang diberi metotreksat 0,54 mg/hari dan ekstrak mengkudu 2 g/kgBB (perlakuan 3). Perhitungan jumlah eritrosit 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 secara oral memiliki kecenderungan untuk meningkatkan jumlah eritrosit tikus yang diinduksi oleh metotreksat.

Kata Kunci : Mengkudu, Eritrositopenia, Eritrosit, Tikus Galur Wistar

A. Pendahuluan

Data Global Nutrition Report (2014) menyatakan bahwa Indonesia termasuk negara yang memiliki masalah gizi yang kompleks yang ditunjukkan dengan tingginya prevalensi kekurangan gizi dan masalah gizi lebih selain itu masalah lainnya adalah anemia. *Asian Development Bank (ADB)* mencatat pada 2012 sebanyak 22 juta anak Indonesia menderita anemia sehingga menyebabkan penurunan IQ. Penelitian Pusponegoro dan *Anemia World Map* pada waktu yang sama menyatakan 51% wanita hamil menderita anemia sehingga menyebabkan kematian hingga 300 jiwa perhari. Direktur Jenderal Bina Gizi dan Kesehatan Ibu Anak Kementerian Kesehatan pada 2012 mencatat satu dari dua wanita bekerja di Indonesia beresiko anemia.

Anemia didefinisikan sebagai penurunan jumlah sel darah merah, penurunan jumlah hemoglobin dalam sirkulasi, atau penurunan sirkulasi massa sel darah merah. Fungsi utama sel darah merah adalah memberikan oksigen ke jaringan. Dengan adanya anemia pengiriman oksigen terganggu untuk jaringan sehingga menimbulkan konsekuensi fisiologis hipoksia jaringan. Tanda dan gejala anemia meliputi kelelahan, tidak sadar, rasa sesak, atau gangguan fungsi organ akibat penurunan oksigen seperti pucat atau hipotensi postural akibat penurunan volume darah dan palpitasi.

Mengkudu juga mengandung berbagai komponen aktif yang penting bagi tubuh, seperti terpenoid yang merupakan senyawa hidrokarbon isometrik dan dapat membantu tubuh dalam proses pemulihan sel-sel tubuh.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mengkudu terhadap pencegahan penurunan jumlah eritrosit pada tikus yang diberi metotreksat? Dan Berapa dosis ekstrak etanol buah mengkudu yang dapat mencegah penurunan jumlah eritrosit pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi metotreksat?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut :

1. Mengidentifikasi pengaruh efek pencegahan ekstrak etanol mengkudu terhadap penurunan jumlah eritrosit pada tikus yang diinduksi metotreksat.
2. Mengetahui tingkat konsentrasi dari ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia L*) dalam upaya pencegahan penurunan jumlah eritrosit pada tikus yang diinduksi metotreksat.

B. Landasan Teori

Anemia dapat didefinisikan sebagai penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, atau jumlah sel darah merah per milimeter kubik. Selain itu, anemia ditandai dengan ukuran sel darah merah lebih kecil daripada normal (mikrositosis). (Hoffman R)

Mengkudu memiliki kandungan terpenoid yang berfungsi untuk sintesis organi dari sel-sel tubuh. Menurut Aliventiasari (2012) menyatakan vitamin C ini dapat meningkatkan jumlah eritrosit dan hemoglobin melalui aktivitas penyerapan zat besi. Katalase merupakan enzim yang menguraikan hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan hasil dari respirasi dan dibuat dalam seluruh sel hidup. Hidrogen peroksida ini berbahaya dan harus dibuang secepatnya. Enzim katalase diproduksi sel untuk mengkatalis hidrogen peroksida. Katalase berperan sebagai enzim peroksidasi khusus dalam reaksi dekomposisi hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air. Enzim ini mampu mengoksidasi 1 molekul hidrogen peroksida menjadi oksigen, kemudian secara simultan juga dapat mereduksi molekul hidrogen peroksida kedua menjadi air. Reaksi dapat berjalan bila terdapat senyawa pemberi ion hydrogen seperti metanol, etanol, dan format. Peran katalase

dalam mengkatalisis hidrogen peroksida relatif lebih kecil dibanding dengan pembentukannya. Sel-sel yang mengandung katalase dalam jumlah sedikit rentan terhadap peroksida, oleh karena itu katalase berperan penting dalam mekanisme pertahanan sel darah merah terhadap serangan hidrogen peroksida

Pada uji farmakologis hewan coba, keadaan eritrositopenia dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia seperti metotreksat. Toksisitas hematologi merupakan komplikasi serius yang umum ditemukan pada penggunaan metotreksat. Toksisitas hematologi terdiri atas trombositopenia, anemia megaloblastik, leukopenia, dan pansitopenia dengan metotreksat dosis rendah jarang terjadi (Sosin, 2003)

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 eritrositopenia didapatkan 19 ekor tikus. Tahap selanjutnya untuk mengetahui apakah jumlah eritrosit tersebut memiliki perbedaan satu sama lain maka dilakukan uji statistik menggunakan *Anova Test*, namun terlebih dahulu perlu dilakukan uji normalitas distribusi data.

Distribusi data dinilai dengan uji normalitas *Shapiro-wilk* dengan besar sampel $n \leq 50$. Hasil uji normalitas dapat dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil distribusi data Eritrosit Awal dan Akhir

Kelompok	Uji Normalitas			
	Eritrosit Awal		Eritrosit Akhir	
	Nilai p	Distribusi	Nilai p	Distribusi
I	0,458	Normal	0,852	Normal
II	0,096	Normal	0,129	Normal
III	0,654	Normal	0,116	Normal
IV	0,195	Normal	0,059	Normal
V	0,564	Normal	0,639	Normal

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

Tabel 2. Pengaruh efek pencegahan ekstrak etanol mengkudu terhadap penurunan jumlah eritrosit

Kelompok	Perubahan Jumlah Eritrosit		Nilai p
	Rerata	SD	
I	-0,17	0,76	0,318 ^{*)}
II	-0,10	1,07	
III	-0,72	0,70	
IV	-0,85	0,19	
V	-1,04	0,61	

^{*)} ANOVA test

Hasil uji statistik menggunakan *ANOVA test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat pencegahan ekstrak etanol mengkudu terhadap penurunan jumlah eritrosit secara bermakna dengan nilai $p=0,318$ ($p>0,05$)

Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ethanol buah mengkudu tidak memberikan efek pencegahan terhadap penurunan jumlah eritrosit.

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

Terdapat perbedaan antara eritrosit awal sebelum diberi perlakuan dan jumlah eritrosit akhir setelah diberi perlakuan pada kelompok. 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 β , IL-10, IL-12, *interferon-gamma* (IFN-gamma) dan NO namun tidak berpengaruh pada IL-2 dan mensupresi pengeluaran IL-4. Regulator negatif dalam eritropoesis antara lain Interleukin 2 (IL-2) dan PF-4. Berdasarkan hal tersebut diatas dimungkinkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah mengkudu dapat mempengaruhi produksi eritrosit namun pada penelitian ini hasilnya tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan oleh zat – zat dari ekstrak mengkudu yang digunakan pada penelitian ini belum memenuhi tingkat kandungan yang dapat mempengaruhi produksi eritrosit, selain itu dimungkinkan karena variasi individu hewan percobaan yang berbeda – beda.

D. Simpulan

Umum : Pemberian ekstrak etanol buah mengkudu tidak memiliki pengaruh terhadap pencegahan penurunan jumlah eritrosit pada tikus yang diinduksi metotreksat.

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

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 eritrositopenia.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan ekstrak etanol buah mengkudu untuk membuktikan efeknya terhadap pencegahan penurunan jumlah eritrosit dengan memperhatikan lamanya waktu penelitian.
3. Perlu adanya uji toksisitas mengkudu, agar dapat menjamin keamanan mengkudu untuk digunakan baik bagi penelitian atau sebagai bahan obat herbal.

Daftar Pustaka

- Aliventiasari R. 2012. Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diberi Paparan Asap. Semarang.
- Carl R , Kjeldsberg SL. 2010. Practical Diagnosis of Hematologic Disorders. America: American Society for Clinical Pathology.
- Citrakesumari. 2012. Anemia Gizi Masalah dan Pencegahannya. Yogyakarta: Kaliaka.
- Larasati SB. 2013. Prevalensi Anemia di Indonesia Tinggi. Jakarta: MetroTVNews.com.
- Sosin Michael. 2003. Low dose methotrexate and bone marrow suppression. BMJ.