



**PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT JUS
MENGKUDU (*Morinda citrifolia L*) TERHADAP JUMLAH
ERITROSIT TIKUS GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*)
YANG DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**RIZKA ALVIVENTIASARI S
G2A008162**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT
JUS MENGGUDU (*Morinda citrifolia L*) TERHADAP JUMLAH
ERITROSIT TIKUS GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK**

Disusun oleh

**RIZKA ALVIVENTIASARI S
G2A008162**

Telah disetujui

Semarang, 27 Juli 2012

Dosen Pembimbing I

**dr.Akhmad Ismail,M.Si.Med.
19710828 199702 1001**

Ketua Penguji

**Dr.dr.Indranila Kustarini S, Sp.PK (K)
19570512 198703 2001**

Dosen Pembimbing II

**dr.Neni Susilaningih,M.Si.
19630128 198902 2001**

Penguji

**dr.R.B.Bambang Witjahyo,M.Kes.
19540413 198303 1002**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Rizka Alvientiasari S
NIM : G2A008162
Alamat : Jl.Brotojoyo Timur IV no.2, Semarang
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Paparan Asap Rokok

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 20 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Rizka Alvientiasari S

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas kasih dan karunia-Nya, laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah ini dapat selesai. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian
3. dr.Akhmad Ismail,M.Si.Med., selaku dosen pembimbing I yang telah berkenan memberikan bimbingan dan memberikan masukan kepada penulis dalam penelitian ini
4. dr.Neni Susilaningsih,M.Si., selaku dosen pembimbing II yang telah berkenan memberikan bimbingan dan memberikan masukan kepada penulis dalam penelitian ini
5. Kedua orang tua yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material untuk keberhasilan penelitian ini.
6. Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang,

Rizka Alvientiasari S

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xii
ABSTRACT	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Masalah Penelitian	4

1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Orisinalitas	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Sel Darah Merah (Eritrosit)	8
2.2 Rokok	11
2.3 Bahan-bahan yang Terkandung dalam Rokok	13
2.3.1 Tar	13
2.3.2 Karbon Monoksida	13
2.3.3 Nikotin	14
2.4 Hubungan Rokok dengan Jumlah Eritrosit	16
2.5 Mengkudu (<i>Morinda citrifolia L</i>)	17
2.5.1 Deskripsi Tanaman	17
2.5.2 Kandungan Mengkudu	19
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	24
3.1 Kerangka Teori	24
3.2 Kerangka Konsep	25

3.3 Hipotesis	25
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	26
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	26
4.2 Tempat dan Waktu penelitian.....	26
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	26
4.4 Populasi Penelitian dan Sampel Penelitian	28
4.4.1 Sampel	28
4.4.1.1 Kriteria Inklusi	28
4.4.1.2 Kriterion Eksklusi	28
4.4.2 Cara Sampling	28
4.4.3 Besar Sampel	29
4.5 Variabel Penelitian	29
4.5.1 Variabel Bebas	29
4.5.2 Variabel Terikat	29
4.6 Definisi Operasional	29
4.7 Cara Pengumpulan Data	30
4.7.1 Bahan Penelitian	30
4.7.2 Alat Penelitian	30
4.7.3 Jenis Data	31

4.7.4 Cara Kerja	32
4.8 Alur Penelitian	35
4.9 Analisa Data	35
4.10 Etika Penelitian	36
BAB V HASIL PENELITIAN 37		
5.1 Hasil	37
5.1.1 Analisa Deskriptif	37
5.1.2 Analisa Analitik	39
5.1.2.1 Uji Normalitas Data	39
5.1.2.2 Uji Perbedaan Jumlah Eritrosit dengan Uji One Way Anova	39
BAB VI PEMBAHASAN		
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN		
7.1 Simpulan	43
7.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA		
		45

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya	6
Tabel 2. Kadar nikotin dan karbon monoksida dari beberapa merk rokok	15
Tabel 3. Hasil analisis univariat jumlah eritrosit	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mengkudu (<i>Morinda citrifolia L</i>)	18
Gambar 2. Kerangka Teori	25
Gambar 3. Kerangka Konsep	26
Gambar 4. Alur Penelitian	36
Gambar 5. Grafik <i>Boxplot</i> produksi jumlah eritrosit	39

DAFTAR SINGKATAN

2,3- DPG	: 2,3- diphosphoglycerate
ATP	: Adenosine triphosphate
BFU-E	: <i>Burst forming unit- erythroid</i>
CFU-E	: <i>Colony forming unit- erythroid</i>
CO	: Carbon monoksida
EDTA	: Ethylene amine tetraacetic acid
ELISA	: <i>Enzim linked unit immunosorbent assay</i>
HbCO	: Carboxyhemoglobin
MDA- DNA	: Malondialdehyde-
MIPA	: Matematika dan ilmu pengetahuan alam
NO	: Nitric oxide
O ₂	: Oksigen
ROI	: Reactive oxygen intermediete
RSUP	: Rumah sakit umum pusat
SPSS	: <i>Statistic product and service solution</i>
TNJ	: Tahitian noni juice
WHO	: <i>World health organization</i>

ABSTRAK

Latar belakang Indonesia menempati peringkat ke-4 jumlah perokok terbanyak di dunia. Asap rokok memiliki kandungan yang dapat mempengaruhi jumlah eritrosit dalam tubuh. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) merupakan buah yang memiliki banyak manfaat yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) memiliki banyak kandungan zat, salah satunya vitamin C (antioksidan) dapat menimbulkan aktivitas katalase sehingga dapat mengakibatkan meningkatnya hitung eritrosit dan hemoglobin.

Tujuan Membuktikan pengaruh pemberian dosis bertingkat jus mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap jumlah eritrosit pada tikus galur wistar yang diberi paparan asap rokok.

Metoda Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *the post only control group*. Sampel 24 ekor wistar yang sudah terpapar asap rokok, dibagi 4 kelompok yaitu kelompok K, kelompok P1, kelompok P2, kelompok P3. Keseluruhan kelompok diberi paparan asap rokok, yang membedakan adalah kelompok K tidak diberi jus mengkudu, dan setelah 30 menit diberi paparan asap rokok kelompok P1 diberi jus mengkudu 1ml, kelompok P2 diberi jus mengkudu 2 ml, kelompok P3 diberi jus mengkudu 4ml. Pemberian paparan asap rokok dan pemberian jus mengkudu dilakukan selama 30 hari. Kemudian dilakukan pemeriksaan pengaruh jus mengkudu terhadap jumlah eritrosit pada hari ke 31. Analisis statistic menggunakan *One Way Anova*.

Hasil Rata-rata dan standar deviasi jumlah eritrosit kelompok K sebesar $7,518 \pm 0,28$, kelompok P1 sebesar $7,452 \pm 0,50$, Kelompok P2 sebesar $7,892 \pm 0,39$, Kelompok P3 sebesar $6,996 \pm 0,79$. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna jumlah eritrosit antara kelompok kontrol, kelompok P1, kelompok P2, kelompok P3 dengan $p=0,106$ ($p>0,05$).

Kesimpulan Pemberian dosis bertingkat jus mengkudu (*Morinda citrifolia*) L tidak mempengaruhi jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok.

Kata kunci: *Morinda citrifolia* L, eritrosit, asap rokok

ABSTRACT

Background Indonesia occupied in 4th level of the smoker's number in the world. Noni (*Morinda citrifolia* L) was a fruit that had many benefits. Noni (*Morinda citrifolia* L) can be used as traditional medicine. Cigarettes had many contents that influenced towards the number erythrocytes in the body. Noni (*Morinda citrifolia* L) has many substances, one of which is vitamin C that could cause catalyse's activity so as to be able to increase count of erythrocytes and count of Hb.

Aim to prove the influenced giving of noni juice dosage storey on number of wistar's erythrocytes.

Methods Experimental study The Post Only Control Group, randomized in to 4 groups. Group 1 is control group, that was only given cigarette smoke. Group 2 is P1, that was given cigarette smoke in 30 minutes and 1ml of noni juice. Group 3 is P2, that was given cigarette smoke in 30 minutes and 2 ml of noni juice. Group 4 is P3, that was given cigarette smoke in 30 minutes and 4ml of noni juice. Then noni juice examined influence of the number of wistar's erythrocytes on 31st day. Analysis data use One Way Anova. Statistical analysis were conducted by computer program.

Results The mean and SD in Group K was $7,518 \pm 0,28$, Group P1 was $7,452 \pm 0,50$, Group P2 was $7,892 \pm 0,39$, Group P3 was $6,996 \pm 0,79$. There is no meaningful difference of the number of wistar's erythrocyte between control group, group P1, group P2 and group P3 $p=0,106$ ($p>0,05$).

Conclusion Noni juice dosage storey is not affect the number of wistar's erythrocytes that was exposure cigarette's smoke.

Key Words: noni juice (*Morinda citrifolia* L), erythrocyte, cigarette's smoke.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data WHO terdapat 1,3 milyar perokok di dunia dan sepertiganya berasal dari populasi global yang berusia 15 tahun ke atas. Kebiasaan merokok dapat mengakibatkan gangguan kesehatan. Banyak penyakit yang ditimbulkan karena rokok, baik secara langsung maupun tidak langsung. Merokok pula tidak hanya merugikan diri sendiri melainkan juga merugikan orang lain disekitarnya. Kebiasaan merokok yang melanda sebagian besar penduduk didunia telah banyak mengakibatkan masalah kesehatan yang kompleks. Merokok diestimasikan 90% menyebabkan kanker paru – paru pada pria dan sekitar 70% pada wanita. Di negara – negara industri, sekitar 56% - 80% dari merokok dapat menyebabkan penyakit pernafasan kronis dan sekitar 22% penyakit kardiovaskular. Indonesia menduduki peringkat ke-4 jumlah perokok terbanyak di dunia dengan jumlah sekitar 141 juta orang. Konsumsi rokok Indonesia setiap tahun diperkirakan mencapai 199 miliar batang rokok. Akibatnya adalah kematian sebanyak 5 juta orang pertahunnya. Apabila hal ini tidak dapat dicegah, maka jumlah kematian akan meningkat dua kali mendekati 10 juta orang pertahun pada tahun 2020.¹Asap rokok mengandung berbagai bahan kimia antara lain nikotin, karbon monoksida, tar dan eugenol untuk rokok kretek, yang merupakan salah satu sumber polusi udara. Asap rokok mengandung berkisar 4.000 bahan kimia yang dikelompokkan menjadi 2 komponen, yaitu *gas phase* (komponen gas) dan

particulate phase (komponen padat atau partikel).^{2,3} Komponen terpenting yaitu tar yang merupakan zat karsinogenik, nikotin merupakan bahan adiktif yang dapat menyebabkan ketergantungan,⁴ sedangkan zat yang paling berbahaya adalah karbon monoksida karena dapat mengakibatkan penyakit kardiovaskuler.³

Efek merokok sangat banyak salah satunya yang diakibatkan oleh kandungan karbon monoksida dalam rokok. Efek karbon monoksida pada intra eritrosit melibatkan transfer oksigen yang ditentukan oleh ukuran afinitas oksigen-hemoglobin (P_{50}), eritrosit 2,3-diphosphoglycerate (DPG) dan adenosine triphosphate (ATP). Pemaparan kronik karbon monoksida terjadi terutama pada pekerja industri, pekerja mesin dan perokok. Karboksihemoglobin tidak dapat membawa oksigen sehingga suplai oksigen ke jaringan juga ikut terganggu.⁵

Eritrosit adalah sel darah merah yang memiliki peranan dalam membawa dan mengedarkan oksigen ke seluruh jaringan dan membantu mengeluarkan karbondioksida beserta proton yang terbentuk oleh metabolisme jaringan.⁶

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada perokok memiliki hitung eritrosit yang lebih banyak dibandingkan dengan non perokok.^{7,8} Peningkatan hitung eritrosit dan berkaitan dengan lamanya merokok dan banyaknya rokok yang dihisap tiap harinya.⁸ Jumlah karboksihemoglobin pada perokok berat dapat menimbulkan anoksia berat sehingga dapat merangsang produksi hormon eritropoitin yang dapat mengakibatkan eritropoisis ringan.⁵ Peningkatan eritrosit dan hematokrit ini merupakan adaptasi terhadap adanya karbonmonoksida dalam asap rokok, eritropoisis pada perokok sering tanpa gejala dan keadaan darah

maupun sumsum tulang dalam batas normal sehingga tidak memerlukan pengobatan, tetapi peningkatan massa pada eritrosit dapat mengakibatkan gejala-gejala yang berkaitan dengan viskositas dan trombosis.^{9,10} Peningkatan viskositas darah akan mengakibatkan tekanan darah juga meningkat.¹¹ Penelitian di Pakistan menunjukkan hasil yang berkebalikan, yaitu hitung eritrosit lebih rendah pada perokok dibandingkan dengan non perokok, bahkan pada responden perokok menunjukkan hitung eritrosit dibawah nilai normal. Dalam penelitian tersebut, hitung eritrosit memiliki korelasi negatif terhadap jumlah rokok dan lamanya merokok. Hitung eritrosit yang rendah dapat mengakibatkan kekacauan proses fisiologis dan mempengaruhi berbagai macam enzim dalam proses metabolisme obat.¹² Pada perokok memiliki tendensi penurunan terhadap eritrosit karena berdasarkan penelitian tersebut, secara *in vitro*, pada asap rokok terdapat zat *cotinine* (suatu metabolit nikotin) yang dapat menghambat pertumbuhan sel progenitor hematopoitik pada konsentrasi yang ekuivalen pada perokok.¹³

TNJ (*Tahitian Noni Juice*) merupakan jus buah tropis yang memiliki banyak manfaat yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Salah satunya dapat digunakan sebagai obat malaria, hipertensi, jaundice, tuberkulosis.¹⁴ TNJ (*Tahitian Noni Juice*) memiliki banyak kandungan zat salah satunya, protein, vitamin, mineral, terpenoid, zat anti bakteri, scolopetin, damnacanthal, xeronine, proxeronine, antioksidan dan polisakarida.¹⁵⁻¹⁸ Salah satu kandungan TNJ (*Tahitian Noni Juice*) adalah vitamin C dapat menimbulkan aktivitas katalase sehingga dapat mengakibatkan meningkatnya hitung eritrosit dan hemoglobin.¹⁹

Pengaruh mengenai rokok terhadap nilai hitung eritrosit dan adanya bahan kandungan antioksidan dalam TNJ (*Tahitian Noni Juice*) mendorong peneliti untuk mengetahui pengaruh rokok terhadap eritrosit dan pengaruh jus mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap perubahan jumlah eritrosit pada perokok.

1.2 Masalah Penelitian

Masalah yang mendasari penelitian ini adalah, "Apakah pemberian dosis bertingkat jus mengkudu berpengaruh terhadap jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi paparan asap rokok?"

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian dosis bertingkat jus mengkudu terhadap jumlah eritrosit tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Membuktikan perbedaan jumlah eritrosit pada tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok antara tikus yang diberi jus mengkudu dengan tikus yang tidak diberi jus mengkudu
- b. Membuktikan perbedaan jumlah eritrosit pada tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok antara kelompok perwakilan tikus wistar yang diberikan jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari, 2 ml/hari dan 4 ml/hari.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai peran dan manfaat dari jus mengkudu sebagai minuman yang memiliki efek terhadap kesehatan terutama akibat paparan asap rokok.

1.5 Orisinalitas

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya terletak pada variabel terikatnya, dimana belum terdapat penelitian yang melihat hubungan antara hubungan jus mengkudu dengan paparan asap rokok. Perbedaan yang kedua sampel penelitian menggunakan tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*). Perbedaan ketiga adalah pada parameter pengukuran yaitu produksi eritrosit pada tikus.

Adapun penelitian lain yang pernah dilakukan adalah :

Peneliti,Penerbit,Tahun	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
I Ketut Adnyana, ElinYulinah, A.Soemardji, Kumolosasi, Immaculata Iskendarso. Sigit.Suwenda. ITB. 2004	Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Buah Mengkudu(<i>Morinda citrifolia</i> L.)	Ekstrak buah mengkudu menurunkan kadar glukosa serum tikus pada model toleransi glukosa, namun tidak bermakna secara statistik. ²⁰
Ade Suryani.UNDIP.2011	Irma Efek Jus Tomat Terhadap Leukosit dan Neutrofil Tikus Wistar Setelah Diberi Paparan Asap Rokok	Jus tomat yang merupakan antioksidan dapat menurunkan jumlah total leukosit dan neutrofil pada tikus leukositosis yang terpapar asap rokok. ²¹
Almira Zada.UNDIP.2009	Pengaruh Diet Rumput Laut (<i>Eucheuma sp</i>) terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Wistar dengan Diabetes Aloksan	Diet rumput laut (<i>Eucheuma sp</i>) dengan dosis yang bertingkat yaitu 4gr/KgBB/hari,8gr/KgBB/hari,12 gr/KgBB/hari tidak terbukti dapat meningkatkan jumlah eritrosit tikus wistar dengan diabetes aloksan. ²²
Afa Kehaati Palu, Raevonne A. Santiago,Brett J.West, Norman Kaluhiokalani , Jarakae Jensen. American Chemical Society.ACSSymposiumSeries, Vol.993,September 19. 2008.	The Effects of <i>Morinda citrifolia</i> L. Noni on High Blood Pressure: Mechanistic investigation and case study	Efek mengkonsumsi TNJ (4 oz/hari) selama 30 hari secara signifikan menurunkan tekanan darah tinggi (rerata pretritmen 144/83), rerata posttritmen 132/46) terhadap 10 pasien yang didiagnosis mengalami hipertensi.

<p>Afa K. Palu , R. D. Seifulla. Brett J. West. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 2(7), pp. 154-158. 2008</p>	<p><i>Morinda citrifolia</i> L.(noni) improves athlete endurance: Its</p>	<p>TNJ meningkatkan antioksidan 25% dengan adanya penurunan lipid peroksidase ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok placebo.²³</p>
<hr/>		
<p>Wang MY, Peng L, Lutfiyya MN, Henley E, Weidenbacher-Hoper V, Anderson G. ACCR. 2008</p>	<p><i>Morinda citrifolia</i> L (Noni) fruit juice lowers cancer risk in current smokers by reducing <i>Malondialdehyde</i> (MDA)-DNA adducts</p>	<p>Uji klinik pada manusia yang dilakukan pada 245 perokok aktif membuktikan efek mengkonsumsi TNJ (4 atau 6 oz/hari) selama 1 bulan signifikan mereduksi karsinogenik di dalam limfosit jenis MDA-DNA adduct (53,36%) dan aromatik DNA adduct (44,9%) dibandingkan placebo.¹⁶</p>
<hr/>		
<p>Desti Juwita.UNDIP.2009</p>	<p>Efek Minyak Atsiri Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Wistar yang Diberi Diet Kuning Telur.</p>	<p>Pemberian minyak atsiri (<i>Allium sativum</i>) dengan dosis 0,05 ml per hari tidak terbukti meningkatkan jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi diet kuning telur.²²</p>
<hr/>		
<p>Anggraini, Herlisa.UNDIP.2011</p>	<p>Pengaruh Pemberian JusMengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L) terhadap Nitric Oxide (NO) dan Reactive Oxygen Intermediate (ROI) Makrofag Tikus yang Terpapar Asap Rokok</p>	<p>Pemberian jus mengkudu memberikan hasil tidak ada perbedaan bermakna secara statistic terhadap produksi NO dan ROI makrofag bronchoalveoli pada tikus yang terpapar asap rokok⁵⁴</p>

Tabel 1: Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sel Darah Merah (Eritrosit)

Darah merupakan suatu organ yang unik, berupa suatu cairan yang bersentuhan dengan seluruh jaringan tubuh.⁹ Organ ini terdiri dari plasma dan *formed elements*. Plasma merupakan materi dasar darah yang sebagian besar tersusun atas air, sedangkan sisa yang lain adalah protein plasma dan unsur yang terlarut lainnya. *Formed elements* 99,9% tersusun atas eritrosit sementara leukosit dan trombosit hanya menyusun 0,1% sisanya.³² Eritrosit memiliki dua fungsi utama, yaitu mengangkut oksigen dari paru ke seluruh jaringan tubuh, serta mengangkut karbondioksida dari seluruh jaringan ke paru.^{26,33} Fungsi tersebut dapat dikerjakan oleh eritrosit karena sitoplasmanya mengandung hemoglobin. Sistem enzim melindungi hemoglobin dari oksidasi yang irreversibel.⁹ Eritrosit dikhususkan untuk mentranspor oksigen dan karbon dioksida dalam sirkulasi darah. Eritrosit tidak memiliki inti sel sehingga bagian tengahnya tipis dan tepian luarnya lebih tebal. Bentuknya yang bikonkaf membuat eritrosit memiliki permukaan yang lebih luas sehingga mempercepat difusi O₂ dan CO₂ antara sitoplasma dengan plasma disekitarnya.^{32,34} Permukaan dalam membran sel darah merah tersusun atas dua protein struktural tepi: *spectrin* dan *actin* yang menghasilkan kelenturan dan ketahanan membran yang sangat diperlukan saat sel tersebut melalui kapiler yang sangat sempit.³⁴ Sel darah merah dewasa tidak memiliki mitokondria sehingga hanya memperoleh energi melalui glikolisis

anaerobik. Hal ini mencegah eritrosit mengkonsumsi sendiri oksigen yang sebenarnya dimaksudkan untuk ditranspor ke jaringan lain.³⁴

Sumsung tulang adalah tempat utama hematopoisis. Ada dua jenis sumsum tulang menurut penampakkannya, yaitu sumsum merah atau hematogenus dan sumsum tulang kuning.²⁵ Proses eritropoisis secara aktif terjadi pada sumsum merah yang ditemukan pada vertebra, sternum, iga, tengkorak, skapula, pelvis dan bagian proksimal tulang anggota gerak.³² Sumsum tulang kuning yang sebagian besar tersusun atas jaringan adiposa dapat berubah menjadi sumsum merah pada kondisi khusus, seperti perdarahan hebat atau hipoksia.²⁵

Eritropoisis akan terjadi pada jaringan ekstrameduler seperti hati, limpa dan jaringan para spinal apabila terjadi gangguan sumsum tulang, misalnya akibat adanya metastasis keganasan atau fibrosis sumsum tulang (mielofibrosis). Proses eritropoisis ekstrameduler biasanya tidak seefektif eritropoisis intrameduler, terlihat adanya anisositosis, poikilositosis dan sel-sel eritrosit muda dalam darah tepi.²⁷ Sel pertama yang dikenali dalam seri eritroid adalah proeritroblas, merupakan sel yang besar dengan kromatin longgar, nukleolus jelas kelihatan, serta sitoplasma basofilik. Sel ini matang menjadi eritroblas basofilik dengan sitoplasma basofilik kuat dan nukleus yang padat dan tidak memperlihatkan nukleolus. Sifat basofil dari kedua tipe sel ini disebabkan oleh sejumlah besar poliribosom yang terlibat dalam sintesis hemoglobin. Poliribosom berkurang selama tahap selanjutnya dan daerah sitoplasma mulai dipenuhi oleh hemoglobin. Pewarnaan sel pada tahap ini menyebabkan beberapa warna muncul, maka selnya disebut eritroblas polikromatofilik. Nukleus akan terus memadat dan tidak lagi

memperlihatkan sitoplasma basofil, menghasilkan sitoplasma asidofilik uniformis yang terdapat pada eritroblas ortokromatofilik. Nukleusnya pada suatu saat akan dikeluarkan, maka terjadilah stadium retikulosit. Sel ini masih mempunyai sejumlah kecil poliribosom yang ketika diberi pewarnaan supravital *brilliant cresyl blue* beragregasi membentuk endapan yang berwarna. Retikulosit akan segera kehilangan poliribosomnya dan menjadi sel darah merah yang matang.²⁵ Proses eritropoiesis pada orang dewasa menghasilkan sekitar 2 juta sel darah merah baru setiap detik.²⁸ Sumsum memerlukan zat-zat tertentu supaya eritropoiesis berlangsung normal.

Golongan zat tersebut yaitu logam berupa besi, mangan, kobalt, vitamin contohnya vitamin B₁₂, folat, vitamin C, vitamin E, vitamin B₆ (piridoksin), tiamin, riboflavin, asam pantotenat, asam amino, hormon berupa eritropitin, androgen, tiroksin.²⁶

Eritropoitin merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi oleh ginjal yang bersama-sama dengan ko-faktor protein plasma, meningkatkan aktivitas eritropoetik. Produksinya akan meningkat sebagai respon terhadap turunnya tekanan oksigen dalam darah yang sampai di ginjal. Eritropoitin memperantai respon fisiologi sumsum tulang terhadap kejadian anemia atau hipoksia.⁹ Hormon ini akan merangsang eritropoiesis dengan meningkatkan jumlah sel asal (*stem cell*) yang diperlukan untuk eritropoiesis sehingga proporsi sel eritroid dalam sumsum meningkat, meningkatkan sintesis hemoglobin dalam prekursor sel darah merah, mengurangi waktu pematangan prekursor sel darah merah dan melepaskan retikulosit sumsum ke dalam darah tepi pada stadium lebih dini daripada normal

(shift reticulocyte).²⁶Peningkatan pelepasan hormon eritropoitin dapat terjadi sebagai mekanisme kompensasi untuk memperkecil hipoksia jaringan. Pelepasan hormon eritropoitin pada kasus ini merupakan suatu proses yang tepat, seperti yang terlihat dalam penyesuaian tubuh di tempat tinggi, pada penyakit paru kronis, penyakit-penyakit kardiovaskuler baik yang kongenital maupun yang didapat dan cacat transportasi oksigen pada hemoglobin yang abnormal. Pelepasan eritropoitin bukan merupakan proses yang tepat apabila tidak ada kaitannya pada hipoksia jaringan, seperti yang ditemukan pada penyakit tumor atau kelainan pada struktural maupun fungsional ginjal.⁵Eritropoitin dapat diukur secara tidak langsung dengan menghitung jumlah retikulosit absolut dan secara langsung dengan sistem-sistem pemeriksaan yang menggunakan teknik *radioimmunoassay* atau *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan rentang rujukan 9-26 unit/ml.²⁸

Hitung eritrosit adalah jumlah absolut sel darah merah dalam darah lengkap. Nilai normalnya adalah 4,6-6,2 juta/ μ l pada laki-laki dan 4,2-5,4 juta/ μ l pada wanita. Menghitung sel darah merah dalam volume yang kecil dari darah yang diencerkan tidaklah akurat dan jarang dilakukan. Hitung sel darah merah dapat dilakukan secara langsung dan akurat oleh penghitung elektronik.²⁸

2.2 Rokok

Rokok merupakan hasil olahan tembakau yang terbungkus oleh kertas tipis. Cerutu termasuk salah satu pula bentuk rokok atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana tobacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lain

yang mengandung nikotin dan tar dengan atau bahan tambahan. Rokok juga merupakan suatu bahan yang dapat merugikan manusia dalam berbagai faktor, diantaranya faktor kesehatan, faktor ekonomi dan faktor kecerdasan pada anak usia sekolah.³⁰

Rokok juga merupakan silinder dari kertas berukuran panjang antara 70 hingga 120 mm (bervariasi tergantung negara) dengan diameter sekitar 10 mm yang berisi daun-daun tembakau yang telah dicacah. Rokok dibakar pada salah satu ujungnya dan dibiarkan membara agar asapnya dapat dihirup lewat mulut pada ujung lain. Rokok berdasarkan bahan baku atau isi terbagi dalam kategori: 1) rokok putih, yaitu rokok dengan bahan baku hanya daun tembakau yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu; 2) rokok kretek, yaitu rokok dengan bahan baku berupa daun tembakau dan cengkeh yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu; 3) rokok klembak, yaitu rokok dengan bahan baku berupa daun tembakau, cengkeh, dan kemenyan yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.³¹

Satu batang rokok yang dibakar akan menghasilkan kira-kira 500 mg gas (92%) dan partikel padat (8%) yang berupa droplet aerosol cair dan partikel tar padat submikroskopik.³⁵

2.3 Bahan-Bahan Yang Terkandung Dalam Rokok

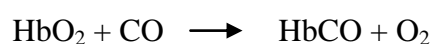
2.3.1 Tar

Tar adalah sejenis cairan kental berwarna coklat tua atau hitam yang merupakan substansi hidrokarbon. Pada saat rokok dihisap, tar masuk ke dalam rongga mulut sebagai uap padat asap rokok, setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran pernafasan dan paru-paru.¹

Rokok yang menggunakan filter dapat mengalami penurunan kandungan tar sekitar 5-15 mg. Walaupun rokok diberi filter, efek karsinogenik tetap bisa masuk dalam paru-paru, ketika pada saat merokok hirupannya dalam-dalam, menghisap berkali-kali dan jumlah rokok yang digunakan bertambah banyak.³⁶

2.3.2 Karbon Monoksida

Karbon monoksida merupakan gas yang tidak berwarna dan tidak berbau, yang diproduksi oleh segala proses pembakaran yang tidak sempurna dari bahan-bahan yang mengandung karbon atau pembakaran di bawah tekanan dan temperature tinggi seperti yang terjadi di dalam mesin.³⁸ Asap rokok mengandung sekitar 400 ppm gas monoksida sehingga menjadi sumber polusi CO bagi perokok aktif maupun pasif.³⁷ Karbon monoksida memiliki dampak buruk terhadap kesehatan karena CO dapat menggeser oksigen yang terikat pada hemoglobin dan mengikat Hb menjadi karboksihemoglobin seperti pada reaksi berikut:



Hal ini disebabkan karena afinitas CO terhadap Hb kira-kira 210 kali lebih kuat daripada afinitas O₂ terhadap Hb. Reaksi ini menyebabkan berkurangnya kapasitas darah untuk menyalurkan O₂ kepada jaringan tubuh. Gas CO dalam dosis rendah menimbulkan efek atau gangguan pada penderita penyakit paru, jantung ataupun perokok yang sebagian dari hemoglobinnya sudah terikat oleh CO.³⁸

Karbon monoksida (CO) yang dihisap oleh perokok tidak akan menyebabkan keracunan CO, sebab pengaruh CO yang dihirup oleh perokok sedikit demi sedikit, dengan lamban namun pasti akan berpengaruh negatif pada jalan nafas.³⁹ Gas CO mempunyai kemampuan mengikat hemoglobin yang terdapat dalam eritrosit, lebih kuat dibandingkan oksigen, sehingga setiap ada asap tembakau, disamping kadar oksigen udara yang sudah berkurang, ditambah lagi eritrosit akan semakin kekurangan oksigen karena yang diangkut adalah CO.¹ Dalam rokok terdapat CO sejumlah 2%-6% pada saat merokok, sedangkan CO yang dihisap oleh perokok paling rendah sejumlah 400 ppm sudah dapat meningkatkan kadar karboksihemoglobin dalam darah sejumlah 2-16%.³⁹

2.3.3 Nikotin

Nikotin yaitu zat atau bahan senyawa pirididin yang terdapat dalam *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya. Nikotin dapat meracuni syaraf tubuh, meningkatkan tekanan darah, menyempitkan pembuluh perifer.³⁹ Kandungan nikotin berkisar dari <13 mg, mempunyai efek farmakologis yang mendorong faktor habituasi atau ketergantungan psikis.⁴⁰

Jumlah nikotin yang dihisap dipengaruhi oleh berbagai faktor kualitas rokok, jumlah tembakau setiap batang rokok, dalamnya isapan, lamanya isapan, dan menggunakan filter rokok atau tidak.³⁹

Rokok kretek mengandung 60–70 tembakau, sisanya 30%–40% cengkeh dan ramuan lain.⁴¹

Rokok kretek lebih berbahaya daripada rokok putih, karena kandungan tar, nikotin, dan karbon monoksida di dalamnya lebih tinggi. Konsumsi rokok kretek di Indonesia mencapai 88%.⁴²

Tabel 2: Kadar nikotin dan karbon monoksida dari beberapa merk rokok.⁴³

Merk Rokok	<i>Particulate</i> (mg)	Nikotin* (mg)	Karbon monoksida (mg)
Djarum	53,7	5,07	19,5
Dji Sam Soe	40,7	5,31	23,0
Gudang Garam	52,0	5,28	18,2
Wismilak	48,3	5,10	19,7
Australian Brands	17,0	1,1	14,2

*nilai rata-rata.

2.4 Hubungan Rokok dengan Jumlah Eritrosit

Orang yang tidak merokok kurang dari 1,5% hemoglobinya berupa karboksihemoglobin, tetapi jumlah ini dapat meningkat menjadi 3 % pada penduduk kota yang mengalami populasi yang parah, bahkan menjadi 10 % pada perokok berat. Karbon monoksida cenderung berikatan dengan hemoglobin dalam jangka waktu yang lama akibat afinitasnya yang kuat terhadap hemoglobin.³⁴ Karbon monoksida dalam bentuk karboksihemoglobin memiliki *half-life* selama 5-6 jam dan dapat tetap berada dalam darah selama lebih dari 24 jam, tergantung pada beberapa factor, misalnya jenis kelamin, aktifitas fisik dan frekuensi pernafasan.⁴⁴

Beberapa penelitian Killinc dkk, menunjukkan bahwa perokok memiliki hitung eritrosit lebih banyak daripada non perokok.⁷ Peningkatan hitung eritrosit pada perokok berhubungan dengan lamanya merokok dan jumlah rokok yang dihisap tiap hari.⁸ Peningkatan dalam parameter ini merupakan adaptasi terhadap adanya karbon monoksida yang terkandung dalam asap rokok.^{9,10}

Timbulnya karboksihemoglobin pada perokok berat cukup dapat menimbulkan anoksia sehingga merangsang peningkatan produksi hormon eritropoitin dan menimbulkan eritropoisis ringan. Peningkatan produksi eritropoitin dalam hal ini merupakan proses yang tepat sebagai kompensasi untuk memperkecil hipoksia jaringan.⁵

Sebuah penelitian Zafar dkk di Pakistan justru menunjukkan bahwa hitung eritrosit pada perokok lebih rendah daripada non perokok, bahkan ditemukan

beberapa responden perokok yang hitung eritrositnya dibawah normal. Hitung eritrosit berkorelasi negative dengan jumlah rokok yang dihisap tiap harinya dan lamanya merokok. Hitung eritrosit yang rendah dapat mengakibatkan kekacauan dalam proses fisiologis dan mempengaruhi berbagai macam enzim dan metabolisme obat.¹² Perokok memiliki tendensi penurunan eritrosit karena berdasarkan penelitian in vitro, *cotinine* (suatu metabolit nikotin) menekan pembentukan koloni dari *colony forming unit-erythroid* (CFU-E) dan *burst forming unit-erythroid* (BFU-E), pada konsentrasi yang ekuivalen pada perokok.¹³

2.5 Mengkudu (*Morinda citrifolia* L)

2.5.1 Deskripsi tanaman

Menurut H.B. Guppy, ilmuwan Inggris yang mempelajari Mengkudu sekitar tahun 1900, kira-kira 60 persen dari 80 spesies *Morinda* tumbuh di pulau-pulau besar maupun kecil, di antaranya Indonesia, Malaysia dan pulau-pulau yang terletak di Lautan India dan Lautan Pasifik. Hanya sekitar 20 spesies *Morinda* yang mempunyai nilai ekonomis, antara lain: *Morinda bracteata*, *Morinda officinalis*, *Morinda fructus*, *Morinda tinctoria* dan *Morinda citrifolia*. *Morinda citrifolia* adalah jenis yang paling populer, sehingga sering disebut sebagai "Queen of The *Morinda*". Spesies ini mempunyai nama tersendiri di setiap negara, antara lain Noni di Hawaii, Nonu atau Nono di Tahiti, Cheese Fruit di Australia, Mengkudu, Pace di Indonesia dan Malaysia.

Filum: ANGIOSPERMAE, Sub filum: Dycotiledones, Divisi: Lignosae,

Famili: Rubiaceae, Genus: *Morinda*, Spesies: *Morinda citrifolia*.⁴⁵



Gambar 1: Mengkudu (*Morinda citrifolia* L)⁴⁶

Ciri umum mengkudu

- a. Pohon, tinggi 4-6 m, batang bengkok-bengkok, dahan kaku, akar tunggang, kulit batang coklat keabu-abuan atau coklat kekuningan, berlekah dangkal, tidak berbulu, anak cabang bersegi empat, hijau sepanjang tahun.
- b. Berdaun tebal hijau mengkilap letak berhadap-hadapan, ukuran besar, tebal dan tunggal, bentuk jorong lanset, ukuran 15-50x5-17 cm, tepi daun rata, ujung lancip-lancip pendek, pangkal daun bentuk pasak, urat daun menyirip, warna hijau mengkilap, tidak berbulu, ukuran daun penumpu bervariasi, bentuk segitiga lebar. Daun dapat dimakan dan banyak mengandung vitamin A.

- c. Perbungaan tipe bonggol bulat, bergagang 1-4cm, tumbuh di ketiak daun penumpu, bentuk corong, panjang 1,5 cm, putih dan harum.
- d. Buah bulat lonjong sebesar telur ayam diameter mencapai 7,5-10 cm, permukaan terbagi dalam sel-sel poligonal berbintik dan berkulit, awal warna hijau, jelang masak jadi putih kekuningan, setelah matang putih transparan dan lunak, banyak mengandung air, aroma seperti keju busuk karena percampuran asam kaprik dan asam kaproat , berbau tengik dan berasa tidak enak, diduga kedua senyawa ini bersifat aktif sebagai antibiotik.⁴⁷

2.5.2 Kandungan Mengkudu

Zat-zat penting yang terkandung pada setiap bagian tanaman mengkudu, antara lain;⁴⁸

- 1) akarnya, mengandung: alizarin, *chlororubin*, *damnacanthal*, *hexose*, *morindadiol*, *morindanigrine*, *morindine*, *morindone*, *mucilaginous matter*, dll
- 2) buahnya, mengandung: 1-butanol, 1-hexanol, glucoside, *acetic acid*, *benzoic acid*, *alcohol benzol*, asam butanoit, asam kaprit, asam kaproit, asam kaprilik, asam dekanat, asam elaidik, *scopoletin*, *selenium*, *sodium*, *xeronine*, *asperulosidic acid*, *ascorbic acid*, *calcium*, dll.
- 3) daunnya, mengandung: *ascorbic acid*, *calcium*, *iron*, *thiamin*, *beta caroten*, *macin*, *alanine*, *L-arginine*, *aspartic acid*, *citrifolinoside A*, *cystein*, *cystine*, dll⁴⁷

Kandungan mengkudu antara lain:

a. Zat nutrisi.

Nutrisi yang terdapat dalam mengkudu seperti protein, vitamin, mineral yang tersedia dalam jumlah cukup pada buah dan daun, salah satunya adalah selenium yang berfungsi sebagai antioksidan.⁴⁷

b. Terpenoid.

Terpenoid merupakan senyawa hidrokarbon isometrik terdapat pada lemak esensial, dapat membantu tubuh dalam proses sintesis organik dan pemulihan sel-sel tubuh.⁴⁷

c. Zat anti bakteri

Aktivitas antibakteri *acubin*, *L-asperuloside*, dan *alizarin* dalam buah mengkudu, serta beberapa antrakinon dalam akar mengkudu, semua terbukti sebagai agen antibakteri. Senyawa ini telah ditunjukkan dapat melawan strain bakteri menular seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgaii*, *Staphylococcus Staphylococcus*, *Baciillis subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, dan *Shigela*. Bushnell melaporkan bahwa mengkudu secara tradisional digunakan untuk mengobati patah tulang, luka dalam, memar, dan luka.¹⁶

d. *Scolopetin*

Menurut Neil Solomon, *scolopetin* adalah senyawa fitonutrien yang dapat mengikat serotonin dan berfungsi memperlebar saluran pembuluh darah yang mengalami penyempitan. *Scolopetin* dapat bekerja secara sinergis dengan

netraceuticals lain untuk mengatur tekanan darah tinggi menjadi normal, tetapi tidak menurunkan tekanan darah yang sudah normal. Menurut Harrison, *scolopetin* dapat meningkatkan kelenjar pineal di dalam otak, yang kemudian digunakan untuk menghasilkan hormon melatonin, dimana serotonin akan berperan sebagai neurotransmitter dan prekursor hormon melatonin. *Scolopetin* juga bersifat fungisida, misalnya terhadap *Pythium, sp.*⁴⁷

e. *Damnacanthal*

Jurnal Cancer Letter (1993) melaporkan penemuan zat aktif kanker (*damnacanthal*) dalam ekstrak mengkudu yang mampu menghambat pertumbuhan sel-sel kanker. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Universitas Hawaii, sari buah mengkudu dapat menghambat sel tumor dengan cara merangsang kekebalan tubuh.⁴⁷

f. *Xeronine dan Proxeronine*

Heinicke, menyatakan bahwa buah mengkudu mengandung prekursor alami untuk *xeronine* yang bernama *proxeronine*. *Proxeronine* diubah menjadi *xeronine alkaloid* di dalam tubuh bersama dengan enzim disebut *proxeroninase* yang mampu memodifikasi molekul struktur protein. *Xeronine* dalam mengkudu dapat membantu mengatasi tekanan darah tinggi, kram menstruasi, arthritis, bisul lambung, keseleo, cedera, mental depresi, pikun, pencernaan yang buruk, ketergantungan obat, dan rasa sakit.¹⁶

h. Antioksidan

Asam askorbat, beta karoten, alkaloid, terpenoid, beta sitosterol, karoten, dan polifenol seperti flavonoid, flavon glikosida, rutinosa, dll. Mengkudu juga mengandung asam kaproat, asam kaprik dan asam kaprilat. Asam kaproat dan asam kaprik yang menyebabkan bau busuk yang tajam ketika mengkudu masak, sedangkan asam kaprilat membuat rasa buah tidak enak.^{17,18}

i. Polisakarida

Galaktosa, arabinosa, rhamnosa dan asam glukoronat.¹⁸

Penelitian mengkudu yang dilakukan oleh Hirazumi et al (1994) dan Hirazumi dan Furusawa (1999) tentang efek polisakarida kaya etanol *insoluble* presipitat dari noni menemukan bahwa Morinda memiliki mekanisme anti kanker dan efek imunitas.⁴⁸

Uji farmakokinetik untuk mengetahui frekuensi konsumsi dan dosis harian dari jus mengkudu telah dilakukan oleh Wang (2002). Hasil penelitian menunjukkan bahwa frekuensi konsumsi jus mengkudu lebih penting daripada jumlah yang diminum. Konsentrasi *scolopetin* dalam beberapa organ mengindikasikan bahwa mengkudu diserap oleh jaringan yang berbeda sekitar 1 jam setelah dikonsumsi.¹⁶

Salah satu kandungan mengkudu adalah asam askorbat yang lebih dikenal dengan vitamin C. Menurut penelitian sebelumnya dikatakan bahwa vitamin C ini dapat meningkatkan jumlah eritrosit melalui aktivasi enzim katalase.¹⁹ Asam askorbat atau vitamin C memiliki peran yang sangat penting sebagai koenzim dan

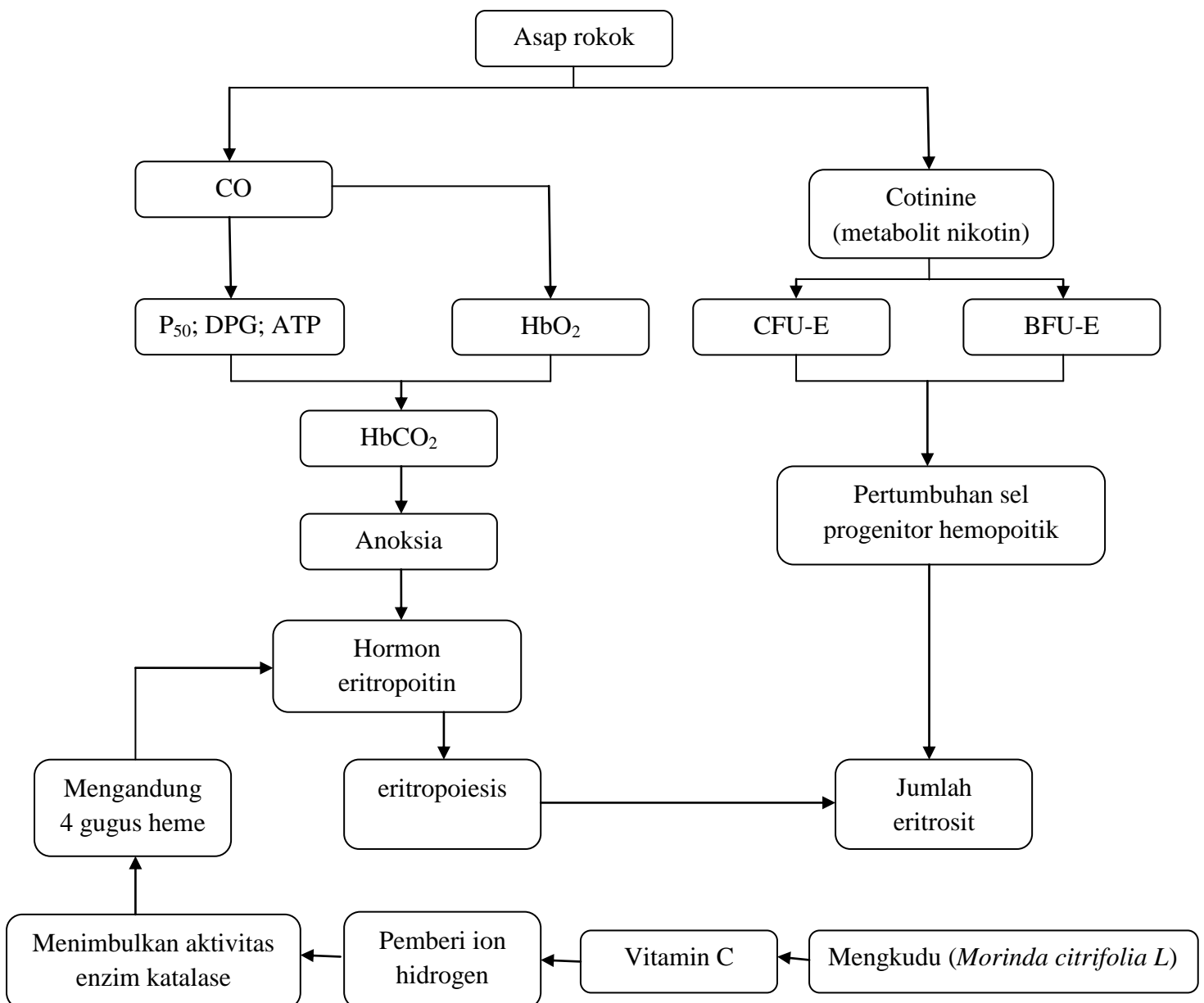
pendonor elektron di dalam reaksi organik enzimatis dioksigenase seperti hidroksilasi.⁵¹

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 dibandingkan 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.^{52,53}

BAB III

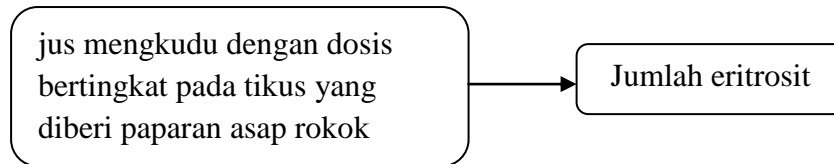
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

Hipotesis mayor pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian dosis bertingkat jus mengkudu terhadap jumlah eritrosit tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok.

Hipotesis minor pada penelitian ini

- a. Terdapat perbedaan jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara tikus Wistar yang diberi jus mengkudu dengan tikus wistar yang tidak diberi jus mengkudu.
- b. Terdapat perbedaan jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara kelompok perwakilan tikus Wistar yang diberikan jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari, 2 ml/hari, 4 ml/hari.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

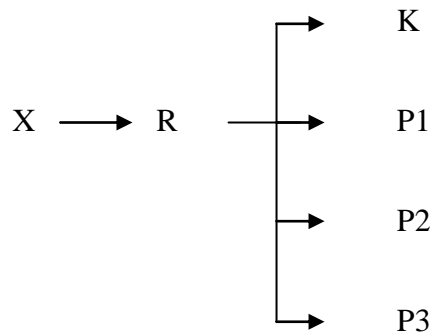
Ruang lingkup keilmuan penelitian ini adalah Histologi, Ilmu Patologi Klinik dan Farmakologi.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat pemeliharaan dan intervensi hewan coba akan dilaksanakan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang selama 30 hari, sedangkan tempat pemeriksaan eritrosit telah dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only-control group*, yang menggunakan hewan coba sebagai obyek penelitian. Perlakuan berupa pemberian jus mengkudu pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok. Parameter pengukuran variabel berupa eritrosit.



X → R : masa adaptasi selama 1 minggu

R : randomisasi

K : Kontrol, tikus diberi pakan standard dan paparan asap rokok kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari, tanpa pemberian jus mengkudu.

P1 : Perlakuan 1, tikus diberi pakan standard, diberi paparan asap rokok dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari, dan 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari melalui sonde.

P2 : Perlakuan 2, tikus diberi pakan standard, diberi paparan asap rokok kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari, dan 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu dengan dosis 2 ml/hari melalui sonde.

P3 : Perlakuan 3, tikus diberi pakan standard, diberi paparan asap rokok kretek dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari, dan 30 menit setelah

diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu dengan dosis 4 ml/hari melalui sonde.

4.4 Populasi Penelitian dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok.

4.4.1 Sampel

4.4.1.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus galur murni Wistar
2. Jenis kelamin jantan
3. Umur 15 minggu
4. Berat badan 180-220 gram
5. Sehat dan aktif selama pemberian paparan asap rokok

4.4.1.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus sakit selama masa adaptasi.
2. Tikus mati selama masa perlakuan.

4.4.2 Cara Sampling

Cara sampling pada penelitian ini adalah secara randomisasi atau acak.

4.4.3 Besar Sampel

Jumlah sampel yang digunakan berdasarkan WHO⁵⁰, minimal 5 ekor per kelompok yang diambil secara acak. Sampel dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dengan jumlah sampel 5 ekor tiap kelompok, sehingga jumlah yang dibutuhkan adalah 20 ekor.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas :

- Jus mengkudu

4.5.2 Variabel Terikat :

- Jumlah eritrosit

4.6 Definisi Operasional

1. Pemberian jus mengkudu adalah pemberian *Tahitian Noni Juice* melalui sonde yang diberikan 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dengan dosis; pada kelompok 1 sejumlah 1 ml/hari; kelompok 2 sejumlah 2 ml/hari; kelompok 3 sejumlah 4 ml/hari.

Skala : rasio

2. Produksi eritrosit adalah jumlah eritrosit yang terdapat dalam darah kapiler retroorbita mata tikus Wistar yang diukur menggunakan *Hema analyzer* .

Skala : rasio

3. Asap rokok adalah asap rokok kretek tanpa filter yang dipaparkan dengan dosis 2 batang dalam sehari, pada jam 09.00 dan jam 15.00 WIB selama 30 hari.

Pemeriksaan variabel produksi eritrosit dilakukan oleh peneliti dan analis yang berpengalaman dari Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

4.7 Cara Pengumpulan Data

4.7.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan adalah

1. *Tahitian Noni Juice* (TNJ),
2. Pakan standard untuk tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*),
3. Rokok kretek merk Dji Sam Soe tanpa filter,
4. Darah kapiler retroorbita mata tikus Wistar,
5. Na₂EDTA 10 %, dilluent.

4.7.2 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah kandang hewan, sonde lambung, botol vial, tabung kapiler, tabung reaksi, mikropipet, *Hema analyzer* merk BC-2600 .

4.7.3 Jenis Data

Jenis data pada penelitian ini adalah data primer.

Cara pengumpulan data meliputi langkah-langkah sebagai berikut :

1. Sampel diadaptasi selama 1 minggu di laboratorium dan pemberian pakan standard.
2. Dilakukan pengelompokan dengan acak sederhana, 20 tikus Wistar dibagi dalam 4 kelompok.
3. Kelompok K, tikus Wistar diberi pakan standard dan paparan asap rokok dengan dosis dua kali dalam sehari, pagi dan sore selama 30 hari. Hari ke-31 darah retroorbita tikus Wistar diambil untuk dilakukan pemeriksaan jumlah eritrosit.
4. Kelompok P1, tikus Wistar diberi pakan standard dan paparan asap rokok dengan dosis dua kali dalam sehari, pagi dan sore. 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu melalui sonde lambung dengan dosis 1 ml/hari selama 30 hari. Hari ke-31 darah retroorbita tikus Wistar diambil untuk dilakukan pemeriksaan jumlah eritrosit.
5. Kelompok P2, tikus Wistar diberi pakan standard dan paparan asap rokok dengan dosis dua kali dalam sehari, pagi dan sore. 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu melalui sonde lambung dengan dosis 2 ml/hari selama 30 hari. Hari ke-31 darah retroorbita tikus Wistar diambil untuk dilakukan pemeriksaan jumlah eritrosit.

6. Kelompok P3, tikus Wistar diberi pakan standard dan paparan asap rokok dengan dosis dua kali dalam sehari, pagi dan sore. 30 menit setelah diberi paparan asap rokok dilakukan pemberian jus mengkudu melalui sonde lambung dengan dosis 4 ml/hari selama 30 hari. Hari ke-31 darah retroorbita tikus Wistar diambil untuk dilakukan pemeriksaan jumlah eritrosit.

4.7.4 Cara Kerja

4.7.4.1 Cara Pemaparan Asap Rokok :

Cara coba ditempatkan dalam kandang hewan sesuai dengan kelompoknya. Pada saat akan diberi paparan asap rokok, hewan coba dipindahkan dalam kandang khusus berupa kotak yang di dalamnya terdapat teruji pembatas untuk memisahkan hewan coba dengan ujung rokok yang terbakar, sehingga hewan coba dapat secara langsung terkena paparan asap rokok tersebut. Kotak perlakuan memiliki dua lubang, dimana fungsi lubang pertama; sebagai jalan arus pengeluaran asap yang dipaparkan, sedangkan fungsi lubang kedua; untuk memasukkan ujung rokok yang dibakar. Adapun asap rokok dihembuskan berulang kali dengan bantuan spuit sampai rokok habis terbakar. Asap rokok diberikan dua kali setiap hari pada jam 09.00 dan jam 15.00 WIB.

4.7.4.2 Prosedur Pengukuran Produksi Jumlah Eritrosit :

1. Persiapan sebelum menyalakan alat
 - ✓ Periksa volume reagen
 - ✓ Periksa cairan reagen (keruh atau kotor)

- ✓ Periksa seluruh selang (bila terdapat tekukan)
- ✓ Periksa botol pembuangan, jika penuh kosongkan kembali

2. Menyalakan alat

- a. Tekan tombol power pada bagian belakang, posisi ON (I). Tunggu proses inisialisasi 4-7 menit, hingga pada layar tampil menu [count].
- b. Apabila pada 'error message' muncul tulisan 'Background Abnormal', maka tekan [MENU] lalu masuk ke [SERVICE] dan pilih [MAINTENANCE]. Lakukan [CLEAN BATH]. Setelah proses itu selesai, kembali ke [COUNT] dan alat bisa langsung dioperasikan (running).
- c. Apabila Background Normal, maka tidak perlu melakukan prosedur di atas.

3. Whole blood count

- ✓ Tekan tombol [MENU] → "Count" → Enter, lalu tekan tombol [MODE] maka pada layar atas muncul meriksaan dengan metode ("Whole Blood-ALL", "WB-WBC/HGB", atau "WB-RBC/PLT") dengan display warna biru.
- ✓ Tekan tombol [F1] untuk mengisi atau menuliskan data pasien.
- ✓ Kocok antikoagulan dengan cara membolak-balikan tabung hingga merata, dengan perbandingan dosis K2EDTA (1,5 – 2,2 mg/ml darah)

- ✓ Masukkan antikoagulan pada sampel probe hingga menyentuh ke dasar tabung, lalu tekan tombol probe.

4. Capillary blood count

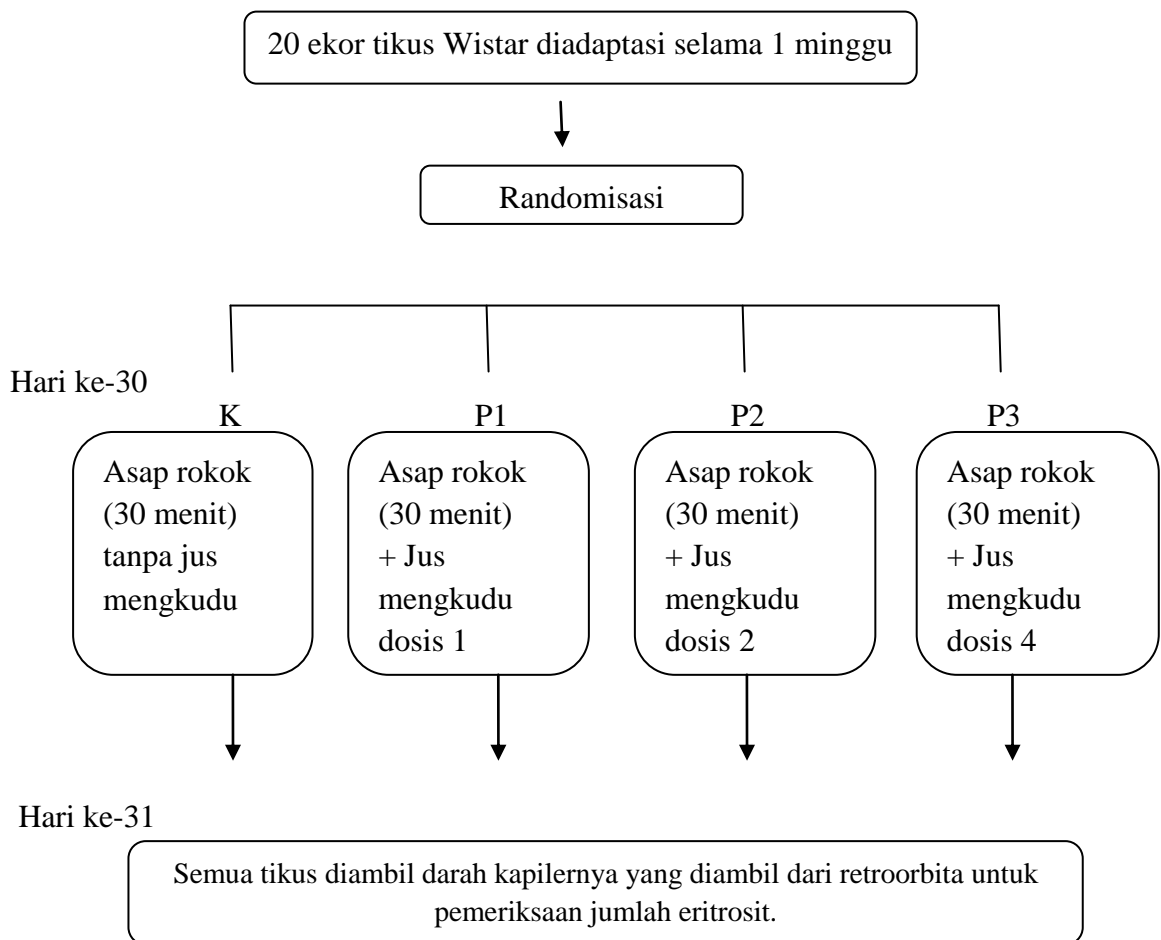
- ✓ Tekan tombol [MENU] → “Count” → Enter, lalu tekan tombol [MODE] maka pada layar atas muncul meriksaan dengan metode (“Prediluted-ALL”, “PB-WBC/HGB”, atau “PB-RBC/PLT”) dengan display warna biru.
- ✓ Siapkan sampel cup yang bersih pada ujung sampel probe, lalu tekan tombol [DILUENT], maka cairan Diluent akan keluar sebanyak 1,6 ml.
- ✓ Tambahkan segera 20 ul darah kapiler dengan menggunakan pipet pada sampel cup yang telah terisi Diluent. Pastikan darah kapiler pada pipet telah terampur keseluruhan dengan Diluent (ulangi beberapa kali aspirating dan dispensing pada pipet).
- ✓ Kocok hingga rata, lalu inkubasi selama 5 menit, lalu kocok kembali dan letakkan sampel cup yang sudah tercampur pada sampel probe hingga menyentuh dasar probe.
- ✓ Tekan tombol probe untuk proses perhitungan. Dan hasil akan tampil pada layar.

5. Mematikan alat

Tekan tombol [MENU] → “Shutdown” → Enter, jika benar ingin mematikan alat pilih YES lalu Enter. Muncul perintah pada layar untuk menghisapkan “E-Z Cleanser” pada probe lalu tekan tombol probe. Proses

mematikan alat akan bekerja. Sampai muncul “Turn Off the Analyzer Now” maka matikan tombol power di belakang alat.

4.8 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

4.9 Analisa Data

Data yang diperoleh dilakukan *editing*, *coding*, dan *entry* dalam *file* komputer. Setelah dilakukan *clearing*, data dianalisis secara statistik dengan bantuan program SPSS 16.0.

Analisis deskriptif menampilkan nilai rerata dan simpang baku dari variabel tergantung produksi eritrosit, hasil ditampilkan dalam Box-Plot. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilks*. Data yang terdistribusi normal dilakukan uji *One Way Anova* dilanjutkan *post hoc test Bonferroni*, atau bila distribusi data tidak normal akan dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Nilai signifikansi dalam penelitian dengan hasil analisis $p < 0,05$.

Analisis deskriptif menampilkan nilai median dan simpang baku dari variabel tergantung produksi eritrosit, hasil ditampilkan dalam Box Plot. Hasil eritrosit yang berskala ordinal dilakukan analisis non parametrik menggunakan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan uji *Mann-Whitney U*.

4.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah menggunakan hewan coba yang dipelihara pada kandang yang memadai dan diberi makan minum secara cukup dengan pakan standard. Sampel pemeriksaan menggunakan darah kapiler hewan coba yang diambil dari retroorbita hewan coba oleh analis yang berpengalaman. Prosedur pengambilan darah retroorbita mengharuskan hewan coba dibius terlebih dahulu.

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian Herlisa Anggraini dengan judul Pengaruh Pemberian Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Intermediate* (ROI) Makrofag Tikus yang Terpapar Asap Rokok yang telah mendapatkan persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP dr.Kariadi Semarang.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil

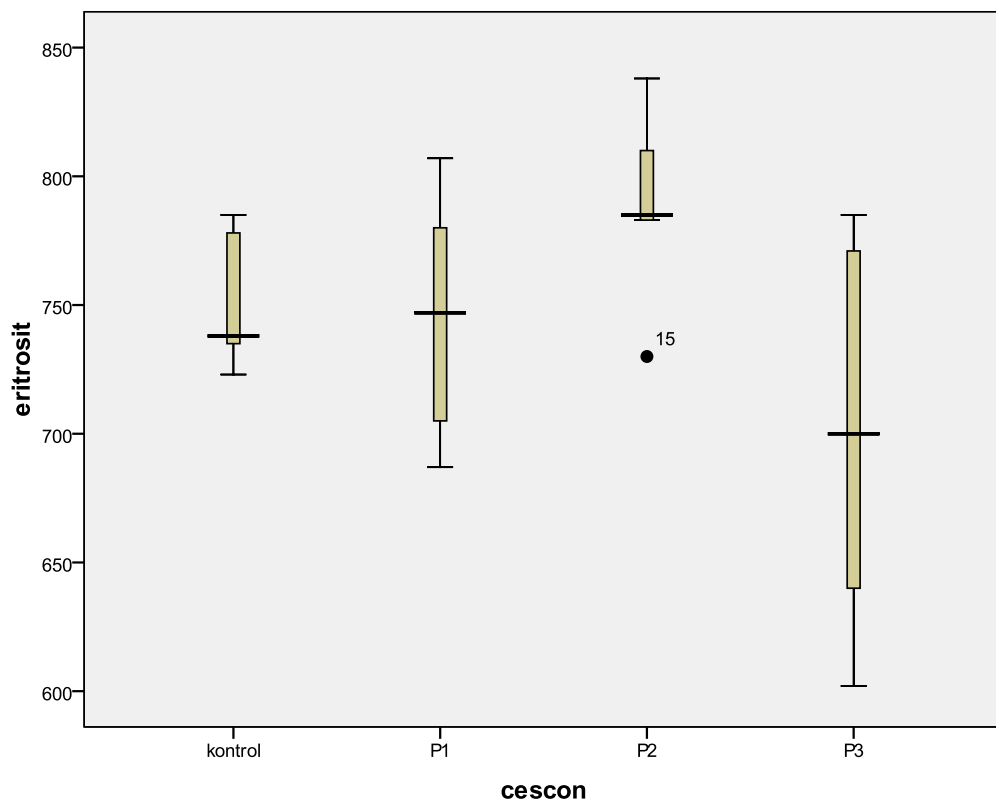
5.1.1 Analisis Deskriptif

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian jus mengkudu terhadap jumlah eritrosit pada tikus galur wistar yang diberi paparan asap rokok. Data yang didapatkan adalah variasi jumlah eritrosit pada hewan uji tikus galur wistar. Jumlah populasi data yang memenuhi syarat kriteria inklusi selama penelitian 30 hari adalah $N = 20$ yang terbagi dalam empat kelompok, yaitu kelompok K, P1, P2 dan P3.

Dilakukan analisis *univariat* dengan menghitung nilai *mean* dan standar deviasi jumlah eritrosit tikus tiap kelompok. Data tersebut disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut.

Tabel 3. Hasil analisis univariat jumlah eritrosit

Kelompok	N	Jumlah Eritrosit	
		Mean	SD
K	5	7,518	$\pm 0,28$
P1	5	7,452	$\pm 0,50$
P2	5	7,892	$\pm 0,39$
P3	5	6,996	$\pm 0,79$



Gambar 5. Grafik *Boxplot* produksi jumlah eritrosit

Tabel 3 memperlihatkan nilai rerata (*mean*) jumlah eritrosit tikus wistar pada kelompok kontrol yang hanya dipapar asap rokok (K), kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi paparan asap rokok dan diberi jus mengkudu 1 ml, kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi paparan asap rokok dan diberi jus mengkudu 2 ml dan kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberi paparan asap rokok dan jus mengkudu 4 ml yang keseluruhan kelompok diamati selama 30 hari.

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat nilai rerata eritrosit dan standar deviasi pada kelompok kontrol (K) adalah sebesar $7,518 \pm 0,28$, pada kelompok P1 adalah sebesar $7,452 \pm 0,50$, pada kelompok P2 adalah sebesar $7,892 \pm 0,39$

dan pada kelompok P3 adalah sebesar $6,996 \pm 0,79$. Nilai rerata eritrosit tertinggi adalah pada kelompok P2 dan nilai rerata paling terendah adalah kelompok P3.

5.1.2 Analisis Analitik

5.1.2.1 Uji Normalitas Data

Data yang dimiliki kemudian diuji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal dengan $p=0,207$ ($p>0,05$), kemudian dilakukan uji perbedaan jumlah eritrosit antar kelompok perlakuan menggunakan uji *One Way Anova*.

5.1.2.2 Uji Perbedaan Jumlah Eritrosit dengan Uji *One Way Anova*

Antara kelompok K ($7,518 \pm 0,28$) dan kelompok P1 ($7,452 \pm 0,50$) terdapat penurunan jumlah eritrosit. Antara kelompok K ($7,518 \pm 0,28$) dan kelompok P2 ($7,892 \pm 0,39$) terdapat peningkatan jumlah eritrosit. Sedangkan antara kelompok K ($7,518 \pm 0,28$) dan kelompok P3 ($6,996 \pm 0,79$) terdapat penurunan jumlah eritrosit.

Uji *One Way Anova* dilakukan untuk menguji perbedaan jumlah eritrosit antar kelompok dan hasilnya adalah tidak didapatkan perbedaan yang bermakna jumlah eritrosit antar kelompok perlakuan dengan $p=0,106$ ($p>0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan oleh Wahyuningsih Djaali mengenai "Pengaruh Pemberian Minyak Atsiri Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Wistar yang Diberi Diet Kuning Telur" dilakukan kontrol negatif dimana tikus wistar hanya diberi pakan standard dan tidak diberi perlakuan kemudian di hitung jumlah eritrosit didapatkan jumlah eritrosit $7,8 \times 10^6$.⁵⁴ Sedangkan pada penelitian ini didapatkan jumlah eritrosit yang terpapar asap rokok sebanyak $7,518 \times 10^6$. Jadi dapat disimpulkan bahwa setelah diberikan paparan asap rokok menunjukkan jumlah eritrosit lebih rendah. Terjadinya penurunan jumlah eritrosit ini dapat terjadi karena salah satu kandungan dari asap rokok adalah karbon monoksida.

Perokok memiliki tendensi penurunan eritrosit karena berdasarkan penelitian in vitro, *cotinine* (suatu metabolit nikotin) menekan pembentukan koloni dari *colony forming unit-erythroid* (CFU-E) dan *burst forming unit-erythroid* (BFU-E), pada konsentrasi yang ekuivalen pada perokok.¹³

Hasil uji statistik didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna jumlah eritrosit antara kelompok kontrol (K), kelompok P1, kelompok P2 dan kelompok P3 dengan nilai $p=0,106$ ($P>0,05$) yang berarti tidak ada pengaruh pemberian jus mengkudu (*Morinda citrifolia L*) pada jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok.

Proses eritropoiesis pada orang dewasa menghasilkan sekitar 2 juta sel darah merah baru setiap detik.²⁸ Sumsum memerlukan zat-zat tertentu supaya eritropoiesis berlangsung normal. Zat tertentu tersebut salah satunya adalah vitamin C, dimana vitamin C tersebut terdapat pada buah mengkudu. Pada penelitian Herlisa Anggraini dengan judul "Pengaruh Pemberian Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia L*)" dikatakan bahwa asap rokok akan meningkatkan NO dimana NO akan menurunkan jumlah antioksidan intraseluler di paru-paru yang kemudian akan merusak sel (salah satunya sel darah merah). Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa vitamin C dapat menurunkan kerusakan sel-sel eritrosit akibat radikal bebas karena vitamin C ini dapat meningkatkan mekanisme sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh terhadap radikal bebas (Senturk, et al., 2001). Penelitian lain menyatakan bahwa meningkatkan pemasukan vitamin C secara oral diusulkan sebagai keuntungan potensial yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif terhadap jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas (Khasaf, et al., 2003), sedangkan dalam penelitian ini pemberian jus mengkudu yang salah satu kandungannya adalah vitamin C adalah secara sonde. Pada penelitian lain juga menemukan bahwa vitamin C yang diberikan 1000 mg/h mempunyai pengaruh terhadap kerusakan kualitas eritrosit akibat radikal bebas (Senturk, et al., 2004), sedangkan pada penelitian ini dosis pemberian vitamin C lebih kecil. Lama pemberian vitamin C peroral selama 2 bulan (Senturk, et al., 2004), dapat mengurangi kerusakan sel-sel eritrosit akibat radikal bebas, sedangkan pada penelitian ini pemberian jus mengkudu yang salah satu kandungannya adalah vitamin C dilakukan secara sonde selama 1 bulan.

Hipotesis mengenai terdapat perbedaan jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara tikus Wistar yang diberi jus mengkudu dengan tikus wistar yang tidak diberi jus mengkudu ditolak.

Hipotesis mengenai terdapat perbedaan jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara kelompok perwakilan tikus Wistar yang diberikan jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari, 2 ml/hari, 4 ml/hari, ditolak.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Terdapat pengaruh secara tidak bermakna terhadap pemberian dosis bertingkat jus mengkudu terhadap jumlah eritrosit tikus Wistar yang diberi paparan asap rokok.
2. Perbedaan secara tidak bermakna jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara tikus Wistar yang diberi jus mengkudu dengan tikus wistar yang tidak diberi jus mengkudu.
3. Perbedaan secara tidak bermakna jumlah eritrosit pada tikus wistar yang diberi paparan asap rokok antara kelompok perwakilan tikus Wistar yang diberikan jus mengkudu dengan dosis 1 ml/hari, 2 ml/hari, 4 ml/hari.

7.2 Saran

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah :

1. Perlu penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian jus mengkudu dalam variasi waktu dan dosis yang berbeda, serta sampel yang lebih banyak sehingga dapat diperoleh dosis optimal dan efek yang adekuat terhadap produksi eritrosit secara bermakna.
2. Perlu dilakukan kontrol negatif pada penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hasil eritrosit yang lebih pasti.

3. Perlu dilakukan pemberian jus mengkudu (TNJ) secara oral pada penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gondodiputro S. Bahaya Tembakau dan Bentuk-bentuk Sediaan Tembakau. Bandung: Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran;2007;1-2, 9-112
2. Muhammad I. Efek Antioksidan Vitamin C Terhadap Tikus (*Rattus norvegicus L*) Jantan Akibat Pemaparan Asap Rokok. [dissertation]. Bandung. 2009.
3. Golding,J.F.(1995).Smoking.In:Brewis,R.A.L.,Corrin,B.,Geddes,D.M.,Gibson,G.J.,eds.*Respiratory Medicine Volume 1*.2nd edition.W.B.Saunders.London.pp:533-35.
4. Aditama,T.Y.(2001).*Masalah Merokok dan Penanggulangannya*.Yayasan Penerbitan IDI.Jakarta.Hal:3-19.
5. Moya,C.E.,Shah,S.dan Sodeman,.T.M.(1985).Eritrosit.Dalam: Suyono,J.,ed.*Patofisiologi Sodemanjilid2*.Edisi VII.Hal:323-329.
6. Murray R.K.,Granner D.K.,Mayes P.A.,Rodwell V.W.,Bani A.P.,Sikumbang T.M.N.,editor,Biokimia Harper.25th ed.Jakarta:EGC;2003.Hal:254-281.
7. Kilinc M.,Yildirim I.,Inanc F.,KurutasE.B.,(2004).*The Investigation of The Efferctof Marafl Powder (smokeless Tobacco) on Hematological Parameters*.<http://tjh.dergisi.org/pdf.php?id=360>.Diakses tanggal 17 September 2011.
8. Van Tiel,E.,Peeters,P.H.,Smit,H.A.,Nagelkerke N.J.,Van Loon A.j.,Grobbee D.E.dan Bueno-de-Mesquita H.B.,(2002).*Quitting Smoke May Restore Hematological Characteristic Within Five Years*.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.cgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12160596&dopt=Abstract.Diakses tanggal 17 September 2011.

9. Underwood, J.C.E. (1996). *Darah dan Sumsung Tulang*. Dalam: Sarjadi, ed. *Patologi Umum dan Sistemika*. Edisi II. EGC. Jakarta. Hal: 719-722 dan 755-6.
10. Narayanan, S. (2003). *Preanalytical Issues in Hematology*. http://www.degruyter.de/journals/labmed/2003/pdf/27_243.pdf. Diakses tanggal 11 September 2011.
11. Adamson, J.W., dan Longo D.L. (2005). *Anemia and Polycythemia*. In: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. McGraw-Hill. New York. pp: 335-6.
12. Zafar, I., Mohammad, K.N., Nisar, M., Rashida, M., Assadullah, Shumahila, B. dan Mohammad, S.N. (2003) *Effects of Cigarette Smoking on Erythrocytes, Leukocytes and Haemoglobin*. <http://www.ansinet.org/fulltext/jms/jms33245-250.pdf>. Diakses tanggal 11 September 2011.
13. Takahashi, M., Shigeno, N., Narita, M., Takahashi, H., Furukawa, T., Koike, T. dan Aizawa, Y. (1999). *Cotinine (a Metabolite of Nicotine) Suppresses the Growth of Hematopoietic Progenitor Cells at The Concentration Range equivalent to Its Serum Level in Smokers*. <http://stemcells.alphamedpress.org/cgi/content/full/17/2/125>. Diakses tanggal 17 September 2011.
14. Nelson, S.C. *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry, Morinda citrifolia (noni)*. <http://www.traditionaltree.org>. Diakses tanggal 7 September 2011.
15. Bangun A.P, Sarwono B. *Khasiat dan Manfaat Mengkudu*. Jakarta. AgroMedia Pustaka. 2004 : 6-24.
16. Wang MY, Brett J W, C Jarakae J, Diane N, SU Chen, AfaK Palu, Gary Anderson. *Morinda citrifolia (Noni): A literature review and recent advances in Noni research* Acta Pharmacol. USA. 2002:1127-1141.

17. Eko Suhartono, Hasyim Fachir, Bambang Setiawan. Rokok sebagai sumber radikal bebas dalam Kapita selekta biokimia : Stres oksidatif dasar & penyakit. Banjarmasin. Pustaka Banua. 2007 : 117-8.
18. Wang, M.Y. and C. Su. Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (noni). *Ann.NY Acad. Sci.* 2001. (952): 161–168.
19. Jurnal Kedokteran YARSI 12(1):042-045.(2004). *Pengaruh Vitamin C terhadap Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin pada Tikus Wistar Galur Sprague Dawley yang Dipajan Sinar Ultraviolet.*
20. I Ketut Adnyana, Elin Yulinah, Andreanus Soemardji, Endang Kumolosasi, Maria Immaculata Iwo, Joseph Iskendarso. Sigit. Suwenda. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L). ITB. 2004.
21. Suryani, A.I. Efek Jus Tomat Terhadap Total Leukosit dan Neutrofil Tikus Wistar yang Leukositosis Setelah Diberi Paparan Asap Rokok. *UNDIP.* 2011:15-21.
22. Zada A. Pengaruh Diet Rumput Laut *Eucheuma sp.* Terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Wistar Dengan Diabetes Aloksan. *UNDIP.* 2009:20-23.
23. Afa Kechaati Palu, Raevonne A. Santiago, Brett J. West, Norman Kaluhiokalani, Jarakae Jensen. The Effects of *Morinda citrifolia* L. Noni on High Blood Pressur. *American Chemical Society. ACS Symposium Series, Vol. 993,* September 19. 2008.
24. Juwita D. Efek Minyak Atsiri Bawang Putih *Allium sativum* Terhadap Jumlah Eritrosit (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar yang Diberi Diet Kuning Telur). *UNDIP.* 2009:26-31.
25. Junqueira, L.C., Carneiro, J. dan Kelley, R.O. (1995). Hematopoiesis. Dalam: Tambayong, J., ed. *Histologi Dasar.* Edisi VIII. EGC. Jakarta. Hal: 243-250.
26. *Eritropoesis dan aspek umum anemia.* Dalam: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Kapita selekta hematologi (Essential Hematology). Alih bahasa: Setiawan I, DA Maharani. Jakarta: EGC. 2005: 11-21.

27. Reksodiputro, A.H. dan Prayogo, N. (2001). Dalam : Suyono, S., ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid II*. Edisi III. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. Hal: 494-5.
28. Sacher, R.A. dan McPherson, R.A. (2000). Metode Hematologi. Dalam : Pendi, B.U. dan Wulandari, D., ed. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi XI. EGC. Jakarta. Hal: 31-43.
29. Dacie SJ, Lewis SM, Practical Hematology. 7th ed. Edinburg: ELBS Loughman Group: 1991: 42-48.
30. Depkominfo. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 81 tahun 1999 tentang Pengamanan Rokok Bagi Kesehatan. [homepage on the internet]. Nodate [cited 2011 Sep 10]. Available from: <http://pih.depkominfo.go.id/userfiles/fkk/PP%2081%201999%20online.pdf>.
31. Rokok [internet] Indonesia : Wikipedia Rokok [update 2010 November 14; cited 2011 Jan 13]. Available from <http://id.wikipedia.org/wiki/rokok>
32. Martini, F.H., Bartholomew, E.F. (2000). *Essential of Anatomy & Physiology*. 2nd edition. Prentice-Hall. New Jersey. pp: 334-41.
33. Hoffbrand, A.V. (1984). Pembentukan Sel Darah (Haemopoiesis). Dalam: Darmawan, I, ed. *Kapita Selekta Haematologi (Essential Haematology)*. Edisi II EGC. Jakarta. Hal: 1-27.
34. Saladin, K.S. (2004). *Anatomy & Physiology : The Unity of Form and Function*. 3rd edition. McGraw-Hill. New York. pp: 589-92.
35. Gupran Ruslan. Efek merokok terhadap rongga mulut. Cermin Dunia Kedokteran No. 113, 1996: 41.
36. Repine J, Bast A, Lankhorst I. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 156. 1997 : 341-57.
37. Bove, F. (2003). *Carbon Monoxide*. <http://www.scubamed.com/divess.htm>. Diakses 10 Oktober 2011.
38. Slamet, J.S. (1996). *Kesehatan Lingkungan*. Cetakan ketiga. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hal: 58-9.

39. Mangku, Sitepoe. 1997. Usaha Mencegah Bahaya Merokok. Jakarta : Gramedia. 1997:21-5.
40. Toshinori Yoshida and Rubin M. Tudor. Pathobiology of Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland *Physiol. Rev.* 87: 2007. 1047-1082.
41. *Ada Apa Dengan Rokok* [internet]. Indonesia: pdparsi c 2003 [update 2003 Sep 24; cited 2011 Jan 13]. Available from <http://www.red-bondowoso.or.id>.
42. Widodo E, Priosoeryanto BP, Estuningsih S, Agungpriyono DR, Utji R. Effect of clove cigarette exposure on white rat: special emphasis on the histopathology of respiratory tract. *Medical Journal of Indonesia* vol. 16 no. 4 . 2007.
43. Rusiawati Y. Pengaruh Merokok terhadap Kesehatan. Puslit Penyakit Tidak Menular dan Dept. of Science and Environment Australia. *Cermin Dunia Kedokteran* No. 62. Jakarta. 1990.
44. Middleton, E.T. dan Morice, A.H. (2000). *Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit*. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/117/3/758>. Diakses tanggal 15 Oktober 2011.
45. Waha MG, Wijayanti L. Sehat dengan Mengkudu. Jakarta. MSF Group. 2000
46. Mengkudu [internet] Indonesia : Wikipedia Mengkudu [update 2011 Okt 14; cited 2011 Jan 13]. Available from <http://id.wikipedia.org/wiki/mengkudu>.
47. Bangun AP dan Sarwono B. Khasiat dan Manfaat Mengkudu. Jakarta. AgroMedia Pustaka. 2004 : 6-24
48. Palu AK, Kim AH, West BJ, Deng S, Jensen J, White L. The effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the immune system: Its molecular mechanisms of action. *J Ethnopharmacol.* 2008;115(3):502-6.
49. World Health Organization. Research Guidelines for Evaluation The Safety and Efficacy of Herbal Medicines. Manila. 1993:33-34

50. Aguirre Rene, M James."Inflamation in The Vascular Bed, Importance of Vitamin C".Department of Medicine,Vanderbilt University School of Medicine.
51. Martin D.W., Mayes P.A., Rowdell V.W., 1984.Biokimia (Review of Biochemistry) Edisi 17.Alih bahasa: Darman A., Kurniawan A.S.Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
52. Bothan K.M.,Mayes P.A.2006.In Harper's Illustrated Biochemistry.Seventh edition.The McGraw-Hill Companies,Inc,USA.
53. Djaali W.2009."Pengaruh Pemberian Minyak Atsiri Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Wistar yang Diberi Diet Kuning Telur".UNDIP.Semarang.
54. Anggraini H. Pengaruh pemberian jus mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap *nitric oxide* (NO) dan *reactive oxygen intermediate* (ROI) Makrofag tikus yang terpapar asap rokok.UNDIP.2011

Lampiran 1. *Output* analisis program statistik

Descriptives

cescon			Statistic	Std. Error	
eritrosit	kontrol	Mean	751.80	12.431	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	717.28	
			Upper Bound	786.32	
		5% Trimmed Mean	751.56		
		Median	738.00		
		Variance	772.700		
		Std. Deviation	27.797		
		Minimum	723		
		Maximum	785		
		Range	62		
		Interquartile Range	53		
		Skewness	.452	.913	
		Kurtosis	-2.787	2.000	
		P1		Mean	745.20
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			683.00	
	Upper Bound			807.40	
5% Trimmed Mean	745.00				
Median	747.00				
Variance	2.509E3				
Std. Deviation	50.092				
Minimum	687				
Maximum	807				
Range	120				
Interquartile Range	98				
Skewness	.053			.913	
Kurtosis	-2.016			2.000	

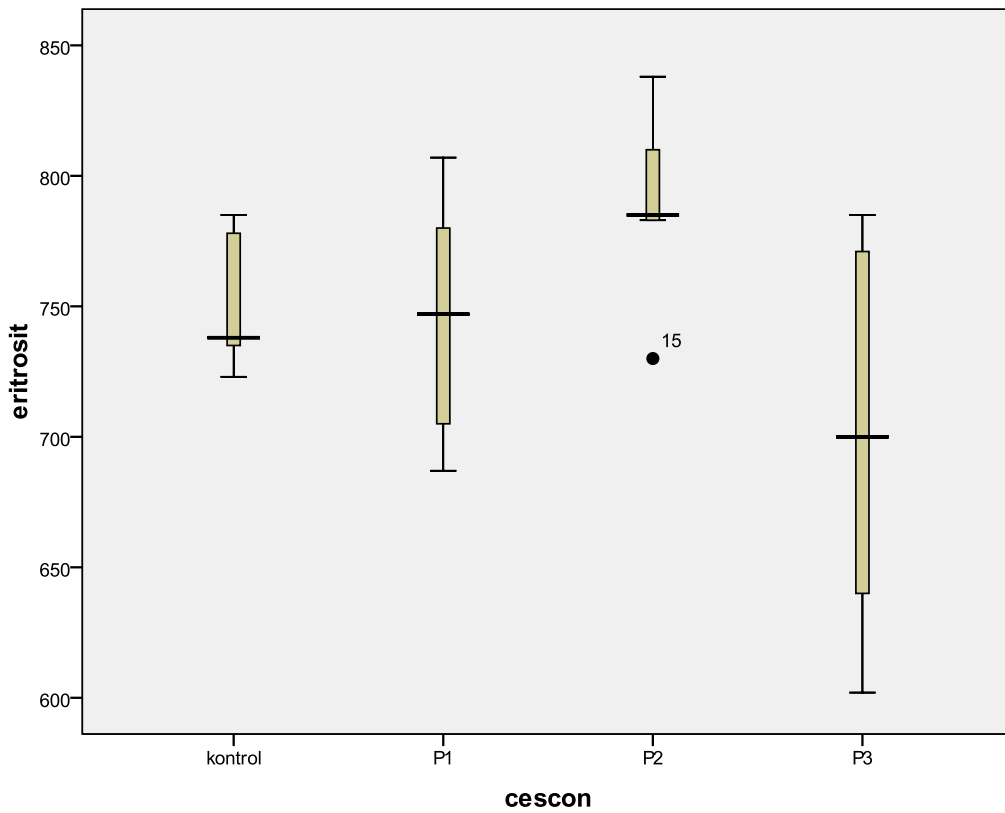
P2	Mean		789.20	17.853
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	739.63	
		Upper Bound	838.77	
	5% Trimmed Mean		789.78	
	Median		785.00	
	Variance		1.594E3	
	Std. Deviation		39.921	
	Minimum		730	
	Maximum		838	
	Range		108	
	Interquartile Range		68	
	Skewness		-.541	.913
	Kurtosis		.929	2.000
P3	Mean		699.60	35.686
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	600.52	
		Upper Bound	798.68	
	5% Trimmed Mean		700.28	
	Median		700.00	
	Variance		6.367E3	
	Std. Deviation		79.795	
	Minimum		602	
	Maximum		785	
	Range		183	
	Interquartile Range		157	
	Skewness		-.127	.913
	Kurtosis		-2.372	2.000

Tests of Normality

cescon		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
eritrosit	kontrol	.290	5	.196	.861	5	.232
	P1	.189	5	.200 [*]	.954	5	.767
	P2	.238	5	.200 [*]	.962	5	.820
	P3	.215	5	.200 [*]	.922	5	.543

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.



Test of Homogeneity of Variances

eritrosit

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.295	3	16	.117

ANOVA

eritrosit	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	20263.350	3	6754.450	2.403	.106
Within Groups	44971.600	16	2810.725		
Total	65234.950	19			



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG**
Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3
Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang
Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE
No.041 /EC/FK/RSDK/2011

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian dengan judul :

**PENGARUH PEMBERIAN JUS MENGKUDU (MORINDA CITRIFOLIA L)
TERHADAP NITRIC OXIDE (NO) DAN REACTIVE OXYGEN INTERMEDIATE (ROI)
MAKROFAG TIKUS YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

Peneliti Utama : Herlisa Anggraini, S.KM
Pembimbing : dr. Neni Susilaningsih, M.Si
dr. Pudjadi, SU
Penelitian : Dilaksanakan di Laboratorium CEBIOR FK Undip Semarang.

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004

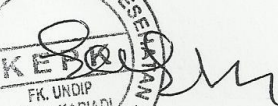
Pada laporan akhir peneliti harus melampirkan cara pemeliharaan & dekapitasi hewan coba.

Semarang, 13 April 2011

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
Ketua

Fakultas Kedokteran Undip
Dekan

Dr. Endang Ambarwati, Sp.RM
NIP.19560806 198503 2 001


Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp PA(K),FIAC
NIP.19450514 197308 1 001

Lampiran 3. Hasil pemeriksaan jumlah eritrosit

Kontrol	7230000
Kontrol	7850000
Kontrol	7780000
Kontrol	7350000
Kontrol	7380000
P1	8070000
P1	7050000
P1	7800000
P1	7470000
P1	6870000
P2	8100000
P2	7850000
P2	8380000
P2	7830000
P2	7300000
P3	6400000
P3	7710000
P3	6020000
P3	7000000
P3	7850000

Lampiran 4



Hewan coba dalam kandang



Persiapan proses pengasapan rokok



Proses pengasapan rokok



Proses pemberian jus mengkudu



Proses pengambilan darah retina mata tikus wistar

Na₂EDTA 10% dan botol vial



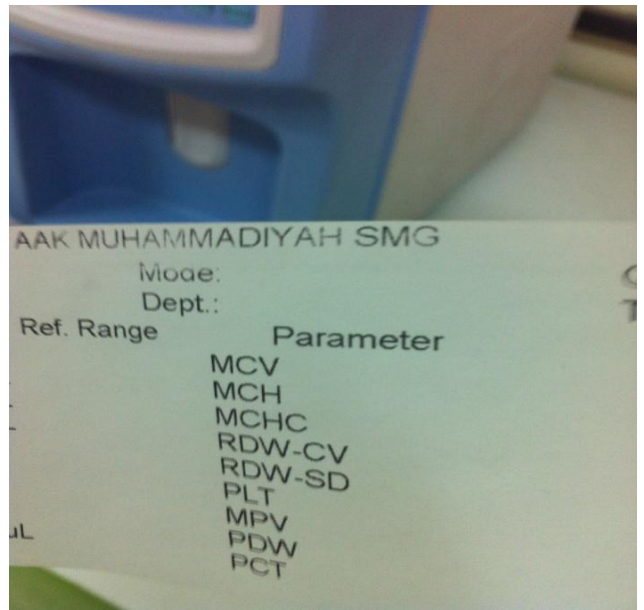
Hema analyzer merk BC-2600



Hema analyzer merk BC-2600



Proses perhitungan dengan menggunakan Hema analyzer merk-2600



Output Hema analyzer merk-2600