

JUMLAH RELATIF SEL NEUTROFIL (GR-1+) PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) TERINFEKSI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH MENGGKUDU (*MORINDA CITRIFOLIA L.*)

Zumrotul Mufidah

Staf Pengajar Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya
Email: zumrotulmufidah@unusa.ac.id

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the relative number of neutrophil (GR-1+) on mice infected *Staphylococcus aureus* after treatment noni (*Morinda citrifolia L.*) crude extract. **Methods:** Mice were divided into two groups: non-infected and infected. Non-infected group was without *S.aureus* infection whereas the infected group was infected with *S.aureus*. Group contain control, dose 1 (25 mg/kg BW), dose 2 (100 mg/kg BW), and dose 3 (300 mg/kg BW). Oral treatment carried out for 20 days in every morning and each sample was injected with *S.aureus* at day 21 with 109 cell/mL. Relative number of neutrophil (GR-1+) was measured using the BD FACSCalibur™ Flowcytometer. Data were analyzed by using Analysis of Variance ($p < 0,05$) and SPSS 16 for windows. **Result:** The result showed that administration of noni crude extract was significantly change the relative number of neutrophil (GR-1+). **Conclusion:** Treatment of noni (*M. citrifolia*) crude extract could increase relative amount of neutrophil (GR-1+) on infected *S.aureus* and without infected group. That might be caused by active compound on noni crude extract that can influence activity of increasing Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) so can increase relative amount of neutrophil (GR-1+).

Keywords: *S.aureus*, *M.citrifolia*, neutrofil (GR-1+)

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+) pada mencit yang diinfeksi bakteri *Staphylococcus aureus* setelah pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*). **Metode:** Mencit dibagi menjadi dua kelompok, kelompok non infeksi yaitu tanpa infeksi *S.aureus* dan kelompok infeksi dengan diinfeksi *S.aureus*. Masing-masing kelompok terdiri dari kontrol (0 mg/kg BB), dosis 1 (25 mg/kg BB), dosis 2 (100 mg/kg BB), dosis 3 (300 mg/kg BB). Pemberian ekstrak buah mengkudu dilakukan selama 20 hari setiap pagi dan injeksi bakteri *S.aureus* dilakukan pada hari ke 21 dengan konsentrasi 109 sel /mL. Jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+) dihitung menggunakan software BD FACSCalibur™ Flowcytometer. Data hasil flowcytometry dianalisa menggunakan ANOVA ($p < 0,05$) menggunakan program SPSS 16 for windows. **Hasil:** Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahwa pemberian ekstrak buah mengkudu dapat mempengaruhi jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+). **Kesimpulan:** Pemberian ekstrak buah mengkudu dapat meningkatkan jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+) pada kelompok non infeksi dan kelompok infeksi *S.aureus*. Hal ini dikarenakan adanya senyawa aktif pada buah mengkudu yang dapat mempengaruhi aktivitas peningkatan Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) sehingga dapat meningkatkan populasi jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+).

Kata kunci: *S.aureus*, *M.citrifolia*, neutrofil (GR-1+)

PENDAHULUAN

Salah satu penyebab tingginya angka kematian di beberapa Negara berkembang termasuk Indonesia yaitu peningkatan angka kejadian penyakit infeksi (Maranani, Z.Z., 2010). Hal ini termasuk angka kejadian penyakit infeksi yang disebabkan oleh flora normal pada manusia seperti bakteri *Staphylococcus aureus* (Franzeska, A.D, 2010).

S.aureus merupakan bakteri patogen gram positif yang bersifat invasif dan mampu menyebabkan berbagai penyakit pada hewan dan manusia. Pada hewan, *S.aureus* merupakan penyebab utama mastitis (radang ambing) pada sapi (Susanti R, Margareta R, 2003). Pada manusia, *S.aureus* dapat berperan sebagai agen pada berbagai penyakit termasuk infeksi kulit, asid, pneumonia, endokarditis, meningitis, dan sepsis (Jawetz, E,

2005). Infeksi *S.aureus* menjadi masalah yang serius saat ini karena meningkatnya resistensi bakteri terhadap berbagai jenis antibiotik (Multi Drug Resistance/MDR). Antibiotik hanya membunuh atau menghambat bakteri yang sensitif. Hal ini menyebabkan seleksi strain yang resisten hingga akhirnya penggunaan antibiotik menjadi tidak efektif (Kumar, P., Sukhla I., Varshney S, 2011). Meluasnya resistensi bakteri terhadap obat-obatan yang ada, mendorong pentingnya pencarian langkah alternatif dengan pemberian obat-obatan pencegah infeksi dari bahan alam (Mufidah,Z., 2014).

Berbagai jenis bahan alam telah dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional. Tanaman obat diketahui berpotensi dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai upaya pencegahan atau pengobatan penyakit infeksi. Akan tetapi masih banyak yang belum dibuktikan aktivitasnya secara ilmiah. Masyarakat lebih memilih alternatif ini karena dianggap relatif lebih murah (dapat terjangkau oleh semua lapisan masyarakat), efisien, dan lebih aman dari efek samping dibandingkan dengan obat sintetik. Selain itu, tanaman obat memiliki potensi sebagai imunomodulator. Imunomodulator merupakan istilah yang diberikan pada suatu bahan yang dapat mempengaruhi sistem imun tubuh, sehingga mampu melawan serangan antigen.

Respon imun yang terjadi sebagai akibat adanya invasi dari bakteri *S.aureus* yaitu *S.aureus* sebagai antigen ketika masuk ke dalam tubuh akan dieliminasi oleh neutrofil (GR-1+) dan makrofag sebagai perannya pada sistem imun innate. Neutrofil merupakan pertahanan awal yang penting terhadap infeksi. Dalam keadaan normal, hanya sebagian kecil neutrofil yang ditemukan dalam sirkulasi (<2% dari 65 juta sel neutrofil pada tikus), dan sebagian besar neutrofil disimpan di sumsum tulang (UNUSA). Dalam responnya terhadap infeksi, neutrofil pada sumsum tulang akan dilepaskan dan mengontrol invading pathogen dalam perifer melalui fagositosis, agen oksidatif,

Tabel 1. Pengelompokan dosis ekstrak buah Mengkudu dan perlakuan infeksi bakteri *S. aureus*

Infeksi <i>S. aureus</i>	Perlakuan Ekstrak Buah Mengkudu	
Non Infeksi (F1)	P0F1 (K-)	Kontrol Normal
	P1F1	Ekstrak buah Mengkudu dosis 1 (25 mg/kg BB) – non infeksi <i>S. aureus</i>
	P2F1	Ekstrak buah Mengkudu dosis 2 (100 mg/kg BB) – non infeksi <i>S. aureus</i>
	P3F1	Ekstrak buah Mengkudu dosis 3 (300 mg/kg BB) – non infeksi <i>S. aureus</i>
Infeksi (F2)	P0F2 (K+)	Kontrol Positif
	P1F2	Ekstrak buah Mengkudu dosis 1 (25 mg/kg BB) – infeksi <i>S. aureus</i>
	P2F2	Ekstrak buah Mengkudu dosis 2 (100 mg/kg BB) – infeksi <i>S. aureus</i>
	P3F2	Ekstrak buah Mengkudu dosis 3 (300 mg/kg BB) – infeksi <i>S. aureus</i>

enzymatic digestion dan formaton of extracellular traps.

Neutrofil akan mati dalam proses bacterial killing (Raffaghello L, Bianchi G, etcl, 2008). Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+) pada mencit yang diinfeksi bakteri *S. aureus* setelah pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*)

METODE PENELITIAN

Rancangan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap (RAL) pola faktorial dengan dua faktor, yaitu kelompok mencit yang tidak diinfeksi *S. aureus*(non infeksi) dan kelompok mencit yang diinfeksi *S. aureus* (infeksi). Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit specific pathogen free strain Deutschland Denken Yonken (DDY) jenis kelamin betina, umur enam minggu dengan rerata berat badan 25 gram didapatkan dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Penggunaan hewan coba telah mendapatkan sertifikat Laik etik no.89 dari Komite Laik Etik Universitas Brawijaya. Herba yang diuji adalah buah mengkudu yang didapatkan dari daerah Joyotambaksari Malang, dan bakteri uji *S. aureus* didapatkan dari Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

PENGELOMPOKAN PERLAKUAN HEWAN COBA

Hewan coba berupa mencit sebanyak 32 ekor dibagi menjadi delapan kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari empat ekor. Mencit diaklimasi selama satu minggu, kemudian dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Pada masing-masing kelompok menggunakan tiga variasi dosis sebagaimana disajikan pada Tabel 1

Bakteri *S. aureus* pada medium nutrient agar (NA) yang telah dikonfirmasi sebelumnya dibiakkan pada medium nutrient broth (NB) cair dan diinkubasi selama 1 x 24 jam. Selanjutnya diambil sebanyak satu mL dan ditambahkan sembilan mL medium NB baru. Kemudian dilakukan proses penghitungan bakteri dengan menggunakan haemocytometer setiap satu jam, sampai mendapatkan konsentrasi sel bakteri 10⁹ sel/mL. Setelah mendapatkan konsentrasi sel bakteri 10⁹ sel/mL, kemudian dilakukan sentrifuse dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit pada suhu 25°C. Pellet yang diperoleh selanjutnya disuspensi dengan satu mL PBS. Suspensi tersebut selanjutnya diinjeksikan pada hewan coba secara intraperitoneal dengan volume 100 µL. Injeksi dilakukan pada hari ke 21 setelah perlakuan pemberian ekstrak buah mengkudu.

UJI KONFIRMASI KEBERADAAN BAKTERI S. AUREUS DI DALAM DARAH MENCIT

Uji konfirmasi dilakukan untuk mengetahui keberadaan bakteri *S. aureus* di dalam darah mencit. Uji konfirmasi dilakukan pada hari ke 22 setelah pemberian ekstrak buah mengkudu selama 20 hari dan injeksi bakteri *S. aureus* pada hari ke 21. Darah diambil melalui ekor mencit sebanyak ±50 µL dan diletakkan di dalam tabung eppendorf, kemudian ditambah dengan 450 µL NaCl fisiologis 0,9%. Selanjutnya, darah yang sudah dicampur dengan NaCl fisiologis kemudian diinokulasikan pada 4,5 ml media NB di dalam tabung reaksi. Kemudian dilakukan inkubasi pada shaker dengan suhu 37°C, 120 rpm selama 36 jam. Setelah dilakukan inkubasi, maka dilakukan penanaman pada media mannitol salt agar (MSA). Diambil sebanyak ±2 mL cairan hasil inkubasi dan dilakukan penanaman pada media MSA dengan carapour plate. Kemudian dilakukan inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Bakteri *S. aureus* mengubah warna media dari merah menjadi kuning.

ISOLASI SEL NEUTROFIL DARI SUMSUM TULANG MENCIT

Isolasi sel dilakukan pada hari ke 25, yaitu empat hari setelah perlakuan infeksi bakteri *S. aureus*. Sel diisolasi dari sumsum tulang femur dan tibia mencit. Tulang femur dan tibia mencit yang telah dibersihkan dari sisa jaringan otot yang menempel kemudian diflush dengan Phosphate Buffer Saline (PBS) menggunakan jarum 1 mL, kemudian dihomogenkan dengan cara pipetting. Selanjutnya sel-sel yang diperoleh disaring menggunakan wire. Kemudian hasil yang diperoleh

disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm pada suhu 4°C selama 5 menit. Supernatan yang diperoleh dibuang dan pellet diresuspendi dengan PBS 1 mL. Selanjutnya dilakukan pipetting untuk mendapatkan homogenat. Sebanyak 200 µL homogenat dipindahkan pada tabung mikrosentrifuse baru dan ditambah 500 µL PBS. Kemudian dilakukan sentrifuse pada 2500 rpm, suhu 4°C selama 5 menit. Supernatan dibuang dan pellet selanjutnya diinkubasi dengan antibodi untuk proses analisis selanjutnya.

ANALISIS FLOWCYTOMETRY

Analisis Flowcytometry dilakukan untuk mendeteksi populasi sel yang mengekspresikan GR-1+. Sel-sel yang diisolasi dari sumsum tulang diinkubasi dengan antibodi yang sesuai selama 15 menit dalam ice box. Antibodi yang digunakan yaitu rat anti-mouse anti-GR-1 FITC conjugated. Sampel yang telah diinkubasi dengan antibodi ditambah 300 µL PBS dan ditempatkan pada kuvet flowcytometer. Selanjutnya dilakukan koneksi dengan komputer dan flowcytometer disetting pada keadaan acquiring serta dilakukan setting sesuai parameter yang akan dianalisis. Selanjutnya dipilih acquire dan flowcytometer akan menghitung jumlah sel total serta jumlah sel yang terdeteksi oleh label antibodi. Hasil yang diperoleh selanjutnya diolah dengan BD cellquest Pro TM.

ANALISIS DATA

Data hasil dari mesin Flowcytometry dianalisis menggunakan software CellQuest. Data dari mesin Flowcytometry dimasukkan dalam program CellQuest. Selanjutnya program diatur sesuai pewarnaan dan jenis sel yang diidentifikasi. Gated dilakukan berdasarkan pola ekspresi sel yang terlihat dalam layar komputer. Data hasil analisis menggunakan CellQuest selanjutnya ditabulasi, kemudian diuji statistik menggunakan two way ANOVA (Analysis Of Variance) melalui program SPSS 16.0. Apabila diperoleh hasil yang signifikan ($p < 0,05$), maka dilakukan uji lanjut menggunakan Tukey.

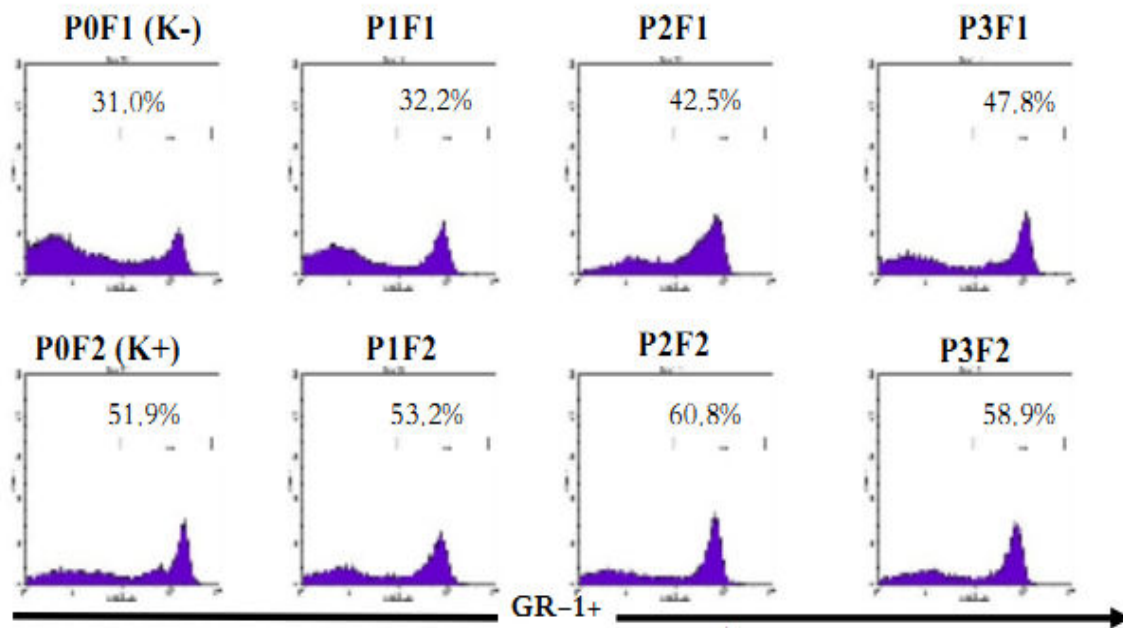
HASIL DAN PEMBAHASAN

Neutrofil merupakan sel yang mempunyai peran penting dalam sistem imunitas innate. Mature neutrofil dibedakan melalui karakteristik segmen nuclear morphology, dan terdiri dari organel yang bertanggung jawab pada fagositosis, bacterial clearance dan respon inflamasi. Neutrofil berdiferensiasi di sumsum tulang dan dapat diklasifikasikan menjadi subset mature berdasarkan karakteristik morfologi (promyelocytes, myelocytes,

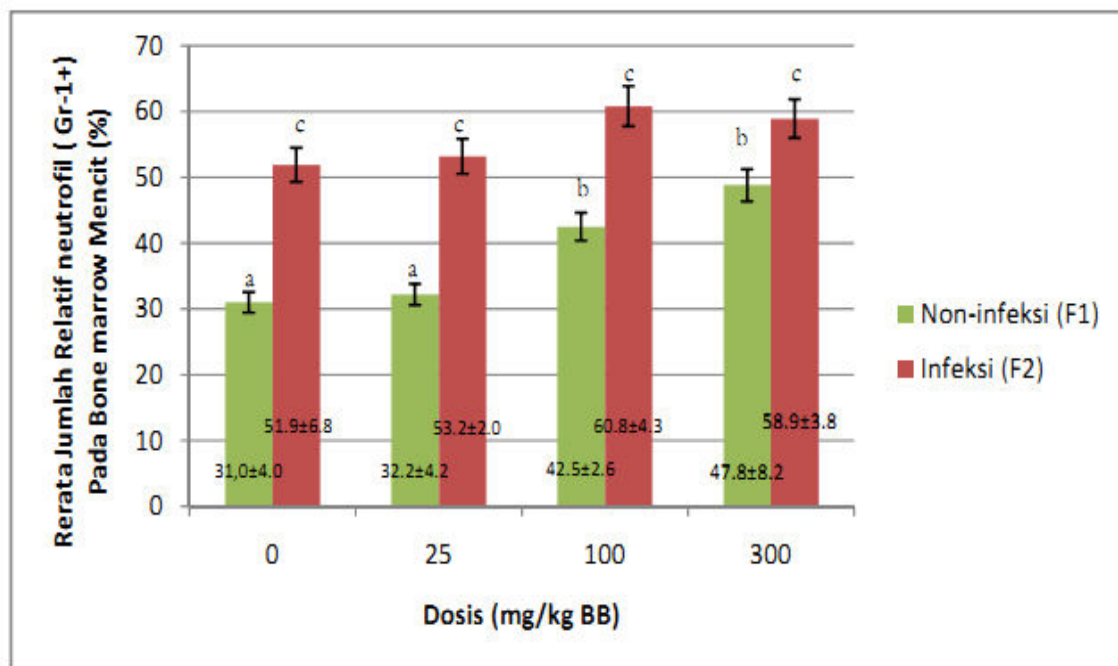
metamyelocytes, dan band-segmented neutrophils) (Zhang P, Quinton LJ, et al, 2005). Sel neutrofil dapat dideteksi melalui metode flowcytometri dengan anti-Gr1 yang akan berikatan dengan molekul Ly-6G yang merupakan protein permukaan sel dengan berat molekul 21-25 kDa yang dikenal sebagai myeloid differentiation antigen Gr-1. Protein ini diekspresikan oleh lineage myeloid pada beberapa fase perkembangannya di sumsum tulang (Dumortier, A., Peggy K, et al, 2005).

Hasil analisa flowcytometri (Gambar 1) yang kemudian diuji menggunakan ANOVA, didapatkan

data bahwasannya perlakuan pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. (dosis 25 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB) pada mencit yang kemudian diinfeksi *S.aureus* memberi pengaruh nyata ($p < 0.05$) terhadap populasi jumlah relative sel GR-1+ pada sumsum tulang mencit. Untuk mengetahui perlakuan yang paling berpengaruh terhadap jumlah relatif GR-1+ maka dilakukan uji lanjut menggunakan uji BNJ 0.05. Berdasarkan hasil BNJ 0.05 dari rerata jumlah GR-1+ didapatkan notasi BNJ yang disajikan pada Gambar 2.



Gambar 1. Persentase jumlah relatif sel neutrofil (GR-1+) pada setiap perlakuan hasil analisa menggunakan flowcytometri pada organ sumsum tulang (K- = kontrol negative, K+ = kontrol positif, F1 = Faktor non infeksi, F2 = Faktor non infeksi, P0 = dosis 0, P1= dosis 25 mg/kg BB, P2 = dosis 100 mg/kg BB, P3 = dosis 300 mg/kg BB).



Gambar 2. Rerata persentase jumlah relative sel neutrofil (GR-1+) dan hasil uji BNJ pada setiap perlakuan hasil analisa menggunakan flowcytometri pada organ sumsum tulang (F1 = Faktor Non Infeksi, F2 = Faktor Infeksi).

Berdasarkan data hasil analisis flowcytometri yang kemudian dilanjutkan dengan uji ANOVA, diketahui bahwa pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. dapat meningkatkan jumlah relatif populasi GR-1+ pada sumsum tulang mencit. Pada kelompok non infeksi (F1), didapatkan data bahwasannya pada mencit kelompok kontrol normal (0 mg/kg BB) memiliki jumlah relatif GR-1+ sebanyak 31.0% dan ketika diberi perlakuan pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. secara oral terjadi peningkatan jumlah relative GR-1+ sebesar 1.2% namun tidak berbeda nyata ($p > 0.05$) menjadi 32.2% pada perlakuan dosis 25 mg/kg BB. Pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. dosis dua dan tiga dapat meningkatkan jumlah relatif GR-1+ dan berbeda nyata dengan kontrol negatif (0 mg/kg BB) yaitu menjadi 42.5% pada pemberian *M. citrifolia* L. dosis 300 mg/kg BB. Hasil penelitian Bresson dkk (2008), menyebutkan bahwa pemberian ekstrak daun *M. citrifolia* L. dosis 250 mg/kg BB dapat meningkatkan jumlah absolut sel neutrofil pada darah tikus betina.

Pada kelompok infeksi (F2), yaitu kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah *M. citrifolia* L. dosis 25 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB selama 20 hari dan kemudian diinfeksi bakteri *S. aureus* pada hari ke-21 memiliki peningkatan jumlah relatif GR-1+ akan tetapi tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan perlakuan kontrol positif, yaitu kelompok perlakuan yang diinfeksi dengan

S. aureus (F2) tanpa pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. (0 mg/kg BB). Pada kelompok kontrol positif didapatkan data jumlah relatif GR-1+ sebanyak 51.9%, kemudian pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. diketahui dapat meningkatkan jumlah relatif GR-1+ yaitu menjadi 53.2% pada dosis 25 mg/kg BB, dan 60.8% pada dosis 100 mg/kg BB dan 58.9% pada dosis 300 mg/kg BB. Peningkatan populasi jumlah relative GR-1+ pada kelompok infeksi (F2) setelah pemberian ekstrak buah *M. citrifolia* L. diduga disebabkan karena adanya beberapa senyawa aktif pada buah *M. citrifolia* L. yang dapat menstimulasi terbentuknya sel neutrofil (GR-1+) di sumsum tulang. Neutrofil akan merespon bakteri yang masuk ke dalam tubuh. Sebagai respon terhadap infeksi mikroba patogen, neutrofil pada sumsum tulang akan dilepaskan dan mengontrol invading patogen dalam perifer melalui fagositosis, oxidative agents, enzymatic digestion, dan pembentukan extracellular traps (Daley J.M., Thomay A.A., etcl, 2008). Neutrofil akan mati dalam proses killing bakteri dan kemudian Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) akan up-regulated untuk menginduksi granulopoiesis. GCSF merupakan sitokin hematopoietic atau hematopietic growth factor yang dapat menstimulasi proliferasi precursor granulosit, meningkatkan diferensiasi dan menstimulasi pelepasan neutrofil dari sumsum tulang (Navarini, A.A., Karl S.L., etcl, 2008). Adanya mediator

tersebut menyebabkan stimulasi precursor hematopoietic yang berakibat peningkatan kecepatan proliferasi dan pelepasan neutrofil dari sumsum tulang ke sirkulasi (Gregory, 2007).

Neutrofil berasal dari sel induk yang sama dengan monosit. Neutrofil muda mempunyai inti lebih besar yang tidak terbagi dalam lobus-lobus. Sel ini dikenal dengan namastab cell atau neutrofil batang. Sementara itu pada sel yang matang, kromatin inti memadat dan membentuk lobus-lobus yang dihubungkan satu sama lain dengan benang-benang halus. Sel ini dikenal dengan nama leukosit PMN atau neutrofil segmen, yang ditandai dengan inti multilobus dan tumpukan granula pada sitoplasmanya (Komala, P.S.R., 2011). Neutrofil yang matang dapat dibedakan oleh karakteristik tersegmentasi morfologi nucleus, dan mengandung organel khusus yang bertanggung jawab untuk fagositosis, pembersihan bakteri dan respon inflamasi. Diferensiasi neutrofil dapat terjadi pada sumsum tulang dan dapat diklasifikasikan menjadi subset dari bentuk morfologi-promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes dan band neutrofil tersegmentasi. Subset tersebut juga dapat menjadi sub typed terhadap ekspresi neutrofil tersegmentasi. Subset tersebut juga menjadi sub typed terhadap ekspresi neutrofil pada marker permukaan Mac-1 (CD11b) dan Gr-1: sel Mac-1+Gr-1^{lo} kebanyakan terdiri dari myelocytes dan metamyelocytes, sementara sel Mac-1+Gr-1^{hi} terdiri terutama band neutrofil matang yang tersegmentasi (Sunarno, 2007).

Pada penelitian ini, buah *M.citrifolia L.* diekstrak menggunakan pelarut air, sehingga ekstrak yang didapatkan masih berupa crude ekstrak yang dimungkinkan masih mengandung beberapa bahan aktif di dalam crude ekstrak anatar lain polifenol dan glikosida. Beberapa senyawa aktif yang didapatkan dari ekstrak buah *M. citrifolia L.* jika menggunakan pelarut air diantaranya yaitu senyawa glikosida dan fenol (Dumortier, A., Peggy K, etcl, 2003). Populasi jumlah relatif GR-1⁺ mengalami peningkatan setelah pemberian ekstrak buah *M. citrifolia L.* seperti terlihat pada Gambar 2. Menurut hasil penelitian Alberta (2006), bahwa senyawa fenol dapat meningkatkan aktivitas dari beberapa sitokin, diantaranya yaitu IL-3, Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) dan Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) (Murdiati, T.B., G. Adiwinata, D.Hildasari. 2000). Efek biologis IL-3 adalah membantu pertumbuhan sel pluripoten dalam sumsum tulang, growth factor untuk monosit, sedangkan G-CSF dapat meningkatkan koloni neutrofil, eosinofil, dan makrofag dalam sumsum tulang, mengaktifkan granulosit matang. G-CSF dalam hal ini memiliki efek meningkatkan neutrofil dan M-CSF meningkatkan koloni makrofag (Alberta., 2006).

Dengan demikian, peningkatan populasi GR-1⁺ pada sumsum tulang diduga sebagai akibat adanya senyawa aktif pada ekstrak buah *M. citrifolia L.* yang mempengaruhi aktivitas peningkatan sitokin Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) sehingga dapat meningkatkan populasi jumlah relative neutrofil (GR-1⁺). Ekstrak buah mengkudu (*M. citrifolia*) diketahui dapat mempengaruhi jumlah relatif CD4⁺, CD8⁺, dan IFN- γ (Mufidah, Z. 2014, Bratawidjaja K.G, Rengganis I., 2010). Senyawa aktif dari buah *M. citrifolia L.* meliputi polisakarida, alkaloid, dan anthraquinone dapat meningkatkan aktivitas fagositosis neutrofil secara invitro (Mufidah, Z., M.Rifa'i., S.Rahayu., 2013). Saat adanya infeksi, neutrofil akan mengeluarkan chemoattractans seperti cathepsins dan defensins yang menstimulasi akumulasi sel T pada titik terjadinya inflamasi. Neutrofil juga akan men-trigger aktivasi dari sel T untuk melepaskan sitokin-sitokin (Nayak, S. 2009, Akira S. 2005).

KESIMPULAN

Buah mengkudu (*M. citrifolia L.*) mempunyai beberapa senyawa aktif yang mampu mempengaruhi jumlah relatif sel neutrofil. Buah mengkudu (*M. citrifolia L.*) dapat digunakan sebagai terapi pencegahan penyakit infeksi yang disebabkan bakteri *S.aureus* karena mempunyai senyawa aktif yang bersifat sebagai imunomodulator.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengkaji pengaruh ekstrak buah mengkudu (*M. citrifolia L.*) terhadap beberapa sitokin (G-CSF dan IL-3) sehingga bisa melengkapi data hasil penelitian tentang peran ekstrak buah mengkudu (*M. citrifolia L.*) terhadap peningkatan jumlah relatif sel neutrofil berkaitan dengan potensi buah mengkudu (*M. citrifolia L.*) sebagai imunomodulator.

DAFTAR PUSTAKA

- Maranani, Z.Z. 2010. Influence Of Health Care Toward Staphylococcus aureus Infection and Antimicrobial Resistance In Patient Of dr. Kariadi Hospital Semarang Period 2008-2009. Thesis. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Franzeska, A.D. 2010. Influence Of Demographic Factor Toward Staphylococcus aureus Infection and Antimicrobial Resistance Patiens Of dr. Kariadi Hospital Semarang 2008-2009. Thesis. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Susanti R & Margareta R. 2003. Aktivitas Fagositosis Neutrofil Terhadap Staphylococcus aureus Isolat Sapi di Jawa Tengah dengan Teknik Acridine Orange

- Fluorescence. Berk. Penel. Hayati: Hal.61-66
- Jawetz, E. 2005. Mikrobiologi Kedokteran. Jakarta: EGC.
- Kumar, P., Sukhla I., Varshney S. 2011. Nasal screening of Healthcare workers for nasal carriage of coagulase positive MRSA and Prevalence of nasal Colonization with Staphylococcus aureus. *Biology and Medicine*. 3 (2): 182-186.
- Mufidah, Z. 2014. Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Meningkatkan Respon Imunitas Mencit (*Mus musculus*) Terhadap Infeksi.
- UNUSA, Bakteri Staphylococcus aureus. *Jurnal Ilmu Kesehatan*.
- Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F, Busca A. 2008. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: A model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*. 26:151-162
- Zhang P, Quinton LJ, Gamble L, Bagby GJ, Summer WR. 2005. The granulopoietic cytokine response and enhancement of granulopoiesis in mice during endotoxemia. *Shock* 23: 344-352.
- Dumortier, A., Peggy K, Philippe K., Susan C. 2003. Ikaros regulates neutrophil differentiation. *Blood*. 101 (6): 2219-2225.
- Daley J.M., Thomay A.A., Connolly M.D., Reichner J.S., Albina J.E. 2008. Use Of Ly6g-Specific Monoclonal Antibody to Deplete Neutrophils In Mice. *J Leukoc. Biol*. 83: 64-70
- Navarini, A.A., Karl S.L., Admar V., Mike R., Annelies S.Z., Victor N., Bernhard O., Hans H dan Rolf M.Z. 2008. Innate Immune-induced depletion of bone marrow neutrophils aggravates systemic bacterial infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 10: 1-6
- Gregory. 2007. Regulation of Systemic and local neutrophil responses by G-CSF during pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Blood*. 109 (8): 3235-43
- Komala, P.S.R. 2011. The Effects of Fluvastatin on Delta of Leukocyte, neutrophil counts and serum concentration of alkaline phosphatase in wistar rats before and after exposure to cigarette smoke. Tesis. Program Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro.
- Sunarno. 2007. The Effect of *Phyllanthus niruri* L in Neutrophil Percentages, Splenic Bacterial Colonies and Liver Histopathology of Balb/C Mice Infected by *Salmonella thypimurium*. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Dumortier, A., Peggy K, Philippe K., Susan C. 2003. Ikaros regulates neutrophil differentiation. *Blood*. 101 (6): 2219-2225.
- Murdiati, T.B., G. Adiwinata dan D.Hildasari. 2000. To trace the active compound in mengkudu (*Morinda citrifolia*) with anthelmintic activity against *Haemonchus contortus*. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner*. 5 (4): 255-259
- Alberta. 2006. Pengaruh The Hijau Terhadap Jumlah Eritrosit Mencit Balb/c yang Diberi Metotreksat. Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Bratawidjaja K.G & Rengganis I. 2010. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Mufidah, Z., M.Rifa'i., S.Rahayu. 2013. Immunomodulators activity of Noni (*Morinda citrifolia*) fruit extract in mice infected with *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Veteriner*. 11 (4): 501-510
- Nayak, S dan Sushma M. 2009. Immunostimulant activity of the extracts and bioactives of the fruits of *Morinda citrifolia*. *Pharmaceutical Biology*. 47 (3): 248-254.
- Bhattacharjee R & Akira S. 2005. Toll-like receptor signaling: Emerging opportunities in human diseases and medicine. *Curr Immunol Rev* 1: 81-90.
- Pedraza S.S., Gonzales H.Y, Escobar G.A, dan Ramachandra L. 2006. The immunostimulant RU41740 from *Klebsiella pneumonia* activates human cells in whole blood to potentially stimulate innate and adaptive immune response. *Int Immunopharmacol* 6: 635-646.