

EFEK EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP SKOR EPITEL LAMBUNG TIKUS *Rattus novvergicus* YANG DIINDUKSI INDOMETASIN

¹Alamsyah Tenggara, ²Umi Kalsum, ³Endang Sri Wahyuni

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

²Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

³Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Banyak jenis obat-obat *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) non selektif seperti indometasin yang masih beredar, diresepkan dan dijual bebas di masyarakat umum. Berakibat rusaknya mukosa lambung yang berawal dari ketidakseimbangan antara faktor agresif dan defensif. Zat *Annonaceous acetogenins* dan *flavonoid* yang dikandung ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) diduga bermanfaat sebagai gastroprotektif, antiinflamasi, antioksidan dan lain-lain. Oleh karena itu dilakukan penelitian ekperimental menggunakan *the post test control group design* kepada 25 ekor tikus *Rattus novvergicus* strain wistar jantan untuk mengetahui hasil terhadap pengurangan lesi integritas epitel lambung. Terdapat 5 kelompok tikus yang dibagi menggunakan *simple random sampling*, yaitu kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan dosis 1, perlakuan dosis 2, dan perlakuan dosis 3. Pada penelitian ini didapatkan hasil terdistribusi normal menggunakan Uji *Kolmogorov-Smirnov Test* dengan nilai $p > 0,05$. Pada Uji ANOVA didapatkan perbedaan yang signifikan $p = 0,000$ (signifikan jika $p < 0,05$) terhadap lesi integritas epitel lambung. Untuk *Pos Hoc Tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan pada skor integritas epitel mukosa antar 3 kelompok kecuali antara kontrol positif dengan perlakuan dosis 1. Hasil uji *Korelasi Pearson* memiliki data korelasi negatif yang sangat kuat (nilai $r = -0,966$) sehingga semakin tinggi dosis ekstrak daun sirsak yang diberikan semakin sedikit kerusakan sel epitel mukosa lambung. Uji regresi linier menunjukkan 93,4% dipengaruhi oleh variabel independen (ekstrak daun sirsak) terhadap variabel dependen (skor integritas epitel mukosa lambung) dibandingkan pengaruh faktor eksternal. Disimpulkan ekstrak daun sirsak dapat mengurangi lesi integritas epitel lambung.

Kata Kunci : lambung, tikus, daun sirsak, epitel

ABSTRACT

Many kind of non-selective *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs), such as indomethacin that still distributed, prescribed and sold freely in society. Causing damage to gastric mucosal barrier that begin from the unbalance between aggressive and defensive factor. Substances of soursop leaf extract (*Annona muricata*) contain *Annonaceous acetogenins* and *flavonoid* is suspected to be useful as gastroprotective, antiinflammatory, antioxidant and others. Therefore, experimental research carried out using *the posttest control group* design to 25 rats *Rattus norvegicus* male Wistar strain to determine the result of the reduction in gastric epithel integrity lesion . There are five groups of rats that were divided using *simple random sampling*, the positive control, negative control, treatment dose 1, dose treatment 2, and 3 dose treatment. In this study, the results are normally distributed using the *Kolmogorov - Smirnov Test* with $p > 0.05$. In ANOVA found a significant difference $p = 0.000$ (significant if $p < 0.05$) to score the integrity of the epithelial cells of the gastric mucosa . To *post hoc Tukey* shows that there are significant differences in the mucosal epithelial integrity scores among the 3 groups except the positive control dose treatment 1. The *Pearson correlation test* results have data very strong negative correlation ($r = -0.966$) so that the higher the dose of soursop leaf extract were given the less damage the epithelial cells of the gastric mucosa . *Linear regression test* showed 93.4% are influenced by independent variables (soursop leaf extract) on the dependent variable (gastric mucosal epithelial integrity score) compared to the influence of external factors. Concluded soursop leaf extract can reduce the gastic epithel integrity lesions.

Key words : gaster, rat, soursop leaves, epithel

PENDAHULUAN

Penyakit gastritis merupakan salah satu masalah umum yang terjadi pada saluran pencernaan. Secara singkat hal ini disebabkan oleh rusaknya mekanisme pertahanan mukosa akibat ketidakseimbangan antara faktor protektif dan faktor agresif (perusak mukosa) seperti ketebalan lapisan mukosa lambung, konsentrasi bikarbonat, sekresi mukus, aliran darah pada lapisan mukosa, regenerasi sel, prostaglandin, dan sekresi asam-pepsin (asam lambung). Masalah ini terkadang diperparah faktor eksternal seperti merokok, minum alkohol, kortikosteroid, obat jenis *Non-Steroidial Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs), stress, dan infeksi *Helicobacter pylori*. Sehingga pada akhirnya faktor-faktor tersebut menyebabkan terjadinya inflamasi pada membran mukosa lambung yang berhubungan dengan hilangnya integritas mukosa, pendarahan mukosa lambung,

penurunan fungsi antioksidan mukosa lambung, apoptosis sel-sel mukosa lambung, penghambatan pembaharuan sel, dan migrasi sel lambung pada kerusakan epitel.¹

Prevalensi komplikasi pendarahan menunjukkan peningkatan selama beberapa tahun terakhir, terutama pada usia 65 tahun atau lebih. Pasien dengan perforasi serta pendarahan yang terus-menerus berisiko tinggi terhadap kematian.² Secara keseluruhan angka mortalitas semenjak 30 hari mengalami perforasi pada ulkus lambung adalah 25,3%, pada usia lebih muda dari 65 tahun menjadi 34,2%, sedangkan pada usia lebih dari 65 tahun. menjadi 49,5%-69,9%. Sehingga angka mortalitas perforasi ulkus lambung tertinggi pada usia 80 tahun ke atas. Selain itu, pendarahan ulkus lambung saja dapat menyebabkan mortalitas dengan prevalensi yang lebih rendah dibanding perforasi ulkus lambung.³ Salah satu

penyebab utama terjadinya ulkus lambung adalah penggunaan obat *Non-Steroidal Inflammatory Drugs* (NSAIDs) jangka panjang.⁴

Obat NSAIDs sering sekali diresepkan oleh dokter pada kasus klinis untuk mengurangi nyeri dan inflamasi, pencegahan serta pengobatan penyakit jantung iskemik dan agen antineoplastic.⁵

⁶ Seringkali tidak disadari bahwa sebenarnya komplikasi NSAIDs yang berhubungan dengan masalah saluran pencernaan sangat sering dan cukup serius.⁵ 30 juta orang di dunia setiap tahunnya menggunakan NSAIDs untuk pengobatan nyeri maupun inflamasi. Lebih dari 111 juta resep untuk NSAIDs ditulis setiap tahunnya dan dijual secara bebas sebanyak 60% di USA.⁷ Penggunaan obat NSAIDs sangat berkontribusi dalam menyebabkan gangguan saluran pencernaan seperti menjadi salah satu faktor timbulnya ulkus dan memperlambat penyembuhan ulkus.⁸ Mekanisme utama obat NSAIDs dalam menyebabkan ulkus lambung adalah berupa penghambatan terhadap *cyclooxygenase* (COX) didalam tubuh.

Cyclooxygenase (COX) terbagi dalam dua bentuk isoform yaitu, COX-1 dan COX-2. COX-1 terdapat paling banyak pada jaringan lambung dan berfungsi menjaga integritas mukosa lambung, sedangkan COX-2 berpartisipasi dalam proses inflamasi. Obat NSAID yaitu indometasin dapat menyebabkan injuri pada lambung karena adanya penghambatan COX-1 yang menyebabkan defisiensi prostaglandin pada mukosa lambung,⁹ sehingga terjadi jejas pada mukosa lambung. Sintesis prostaglandin berfungsi sebagai penghambat sekresi asam lambung berlebih pada mukosa lambung.⁹ Sintesis prostaglandin bukan merupakan satu-satunya faktor patogenetik terjadinya ulkus. *Reactive Oxygen Species* (ROS) juga berkontribusi dalam menyebabkan kerusakan mukosa melalui produksi lipid peroksidasi dan kerusakan oksidasi. Efek

samping lain dari obat NSAIDs adalah ditandai dengan penurunan aliran darah pada mukosa lambung, penurunan sekresi mucus bikarbonat, gangguan agregasi platelet, penurunan regenerasi sel epitel, dan peningkatan leukosit. Proses tersebut memberikan dampak klinis berupa nyeri epigastrik, mual dan muntah, serta kehilangan nafsu makan.¹⁰

Berbagai pengobatan antiulkus sudah dikembangkan cukup banyak dengan berbagai cara kerja antara lain antagonis reseptor H_2 , penghambat pompa proton, dan cytoprotectant. Obat-obatan tersebut pun sudah terbukti dalam penyembuhan luka ulkus lambung maupun pencegahan terhadap ulkus lambung. Akan tetapi hampir semua obat tersebut menimbulkan efek samping dan memiliki tingkat toksisitas yang cukup tinggi jikalau digunakan dalam jangka waktu yang lama.¹¹ Maka dari itulah pengembangan obat-obatan herbal diperlukan sebagai terapi alternatif gastroprotektif dan lebih aman digunakan dikarenakan bahan-bahan alaminya yang memiliki efek samping minimal bahkan tidak ada.¹¹

Indonesia merupakan daerah beriklim tropis sehingga banyak tanaman yang tumbuh di negara ini. Kekayaan alam tumbuhan obat Indonesia terdiri atas 30.000 jenis tumbuhan dari total 40.000 jenis tumbuhan di dunia, dimana 940 jenis diantaranya merupakan tumbuhan berkhasiat obat, diantaranya bahkan dapat mengobati kanker, salah satunya adalah sirsak. Sirsak telah diteliti sejak tahun 1940an, kandungan fitokimia yang telah diteliti dari tanaman ini adalah *acetogenins*, alkaloid, *quinolines*, *isoquinolines*, tanin, *methanolic*, *coumarin*, *procyanidins*, flavonoid, *Acetaldehyde*, *Amyl-caproate*. Semua bagian dari tanaman sirsak ini dapat digunakan untuk pengobatan. Batang dan daun memiliki zat *annonaceous acetogenins* yang menunjukkan sitotoksik aktif melawan sel kanker.¹² Pada batang dan buah sirsak memiliki zat pestisida, namun pada daun tidak ada. Daun sirsak juga sangat mudah untuk didapatkan dan digunakan dibandingkan dengan batang.

Tanaman sirsak banyak mengandung senyawa aktif yang penting bagi kesehatan baik penyembuhan maupun pencegahan penyakit. Salah satu bagian dari tanaman sirsak tersebut terdapat dalam daunnya. *Annonaceous acetogenins* merupakan kandungan penting dalam tanaman sirsak dan paling banyak terdapat dalam daun dan batang sirsak. Senyawa ini berperan penting sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap sel-sel abnormal pada tubuh.¹³ Selain kandungan *acetogenin* yang bersifat antioksidan, juga terdapat kandungan senyawa *flavonoid*. *Flavonoid* termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. *Flavonoid* merupakan sekelompok besar antioksidan dan juga antiinflamasi bernama polifenol yang terdiri atas *antosianidin*, *biflavin*, *katekin*, *flavanon*, *flavon* dan *flavanolol*.¹⁴ Oleh karena itu pada penelitian ini dipilih daun sirsak untuk mengetahui efek antiinflamasi dan antioksidan dalam mengurangi lesi integritas epitel lambung pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi indometasin.

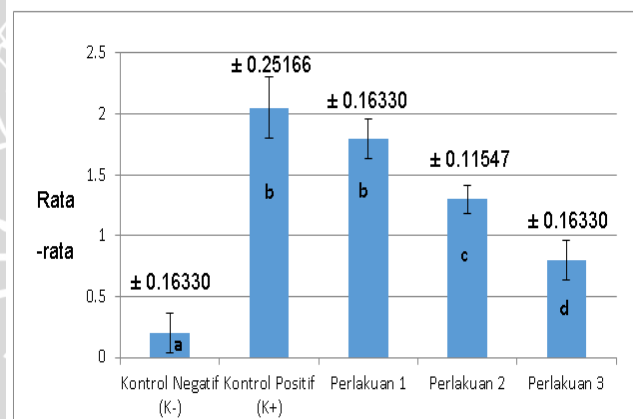
METODE

Penelitian menggunakan metode eksperimen dan rancangan penelitian yang digunakan adalah *the post test control group design*. Sampel yang digunakan adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) usia 2-3 bulan dengan berat rata-rata 150 – 250 gram sebanyak 20 ekor. Tikus dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (tanpa induksi indometasin dan ekstrak daun sirsak), kelompok kontrol positif (induksi indometasin 30 mg/kgBB), kelompok perlakuan 1 yang dilakukan induksi indometasin 30 mg/kgBB serta dilakukan pemberian ekstrak daun sirsak 200 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 yang dilakukan induksi indometasin 30 mg/kgBB serta dilakukan pemberian ekstrak daun sirsak 300 mg/kgBB dan kelompok perlakuan 3 yang dilakukan induksi indometasin 30 mg/kgBB serta dilakukan pemberian

ekstrak daun sirsak 400 mg/kgBB. Penilaian mikroskopis menggunakan skor integritas sel epitel Barthel Manja setelah dilakukan pembedahan 6-8 jam pasca pemberian perlakuan yang terakhir.¹⁵

HASIL

Hasil penelitian efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) terhadap skor integritas sel epitel ulkus lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang dinilai berdasarkan kriteria skor Barthel Manja, didapatkan skor integritas sel epitel pada kelompok kontrol negatif 0.2 ± 0.16330 , kelompok kontrol positif 2.05 ± 0.25166 ; pada kelompok perlakuan 1 $1.8 \pm$



0.16330 ; pada kelompok perlakuan 2 1.3 ± 0.11547 ; pada kelompok perlakuan 3 0.8 ± 0.16330 .

Gambar 1. Grafik Nilai Rata-Rata Skor Integritas Epitel Barthel Manja Mukosa Gaster

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan data terdistribusi normal melalui Uji *Kolmogorov-Smirnov Test* dengan nilai $p > 0,05$. Nilai signifikan pada uji one way ANOVA adalah $p < 0,05$, hasil penelitian ini menunjukkan nilai $p = 0,000$ berarti setidaknya terdapat perbedaan yang signifikan pada skor integritas sel epitel

mukosa lambung antar kelompok. Hasil *Pos Hoc Tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan pada skor integritas epitel mukosa antar 1 kelompok, kecuali antara kontrol positif dengan perlakuan dosis 1. Uji *Korelasi Pearson* menunjukkan nilai $r=-0,966$, yang berarti data korelasi negatif yang sangat kuat. Artinya semakin tinggi dosis ekstrak daun sirsak yang diberikan, maka semakin sedikit kerusakan sel epitel mukosa lambung. Hasil uji regresi linier menunjukkan pengaruh variabel independen (ekstrak daun sirsak) lebih berperan 93,4% terhadap variabel dependen (skor integritas epitel lambung), dibandingkan oleh pengaruh faktor eksternal yang hanya sebesar 6,6%. Pengurangan kedalaman kerusakan epitel mungkin disebabkan beberapa hal yang terkait dengan zat-zat aktif yang terkandung dalam ekstrak tersebut. Zat *Acetogenin* dan *Flavonoid* sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang mengurangi kadar stress oksidatif pada saat terjadinya lesi, sehingga membantu mempercepat penyembuhan alami dari dalam tubuh sendiri. Sebagai kesimpulan, terbukti ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat mengurangi kedalaman lesi mukosa lambung yang diamati secara mikroskopis pada tikus *Rattus novergicus* strain wistar yang diinduksi dengan Indometasin.

Keterbatasan penelitian ini terdapat pada proses perlakuan indometasin dan daun sirsak dipantau pada tikus yang berbeda dan tidak rutin. Hal ini berpengaruh pada hasil interpretasi yang kurang mewakili dikarenakan setiap hewan coba mengalami perbedaan kondisi. Selanjutnya pada proses interpretasi lesi lambung yang tidak mengukur kedalaman lesi epitel lambung, melainkan menggunakan skor epitel lambung. Hal ini berpengaruh pada hasil data yang kurang umum dan hanya bisa dipakai referensi untuk penelitian yang menggunakan dasar skor epitel lambung.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

- Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dengan dosis 300 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dapat mengurangi lesi epitel lambung pada tikus *Rattus novergicus* strain wistar yang diinduksi indometasin. wistar yang diinduksi indometasin.
- Dosis optimal yang dapat mengurangi lesi epitel lambung pada tikus *Rattus novergicus* strain wistar yang diinduksi indometasin ditunjukkan oleh ekstrak daun sirsak dengan dosis 300 mg/kgBB.

SARAN

- Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang manfaat ekstrak daun sirsak selain untuk mengurangi kerusakan lesi mukosa lambung
- Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang efek samping dan dosis aman pada pemberian ekstrak daun sirsak secara peroral pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar et al. Gastroprotective Effect of Flower Extracts of *Hibiscus rosa sinensis* Against Acute Gastric Lesion Models in Rodents. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2014, 3 (3): 137-145.
2. Sung et al. Causes of Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Cohort Study of 10,428 Cases. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009, 105: 85-89.
3. Christensen et al. Short-term Mortality after Perforated or

Bleeding Peptic Ulcer among Elderly Patients: a Population-Based Cohort Study. *BMC Geriatrics*, 2007, 7:B 1471-2318.

4. Lockrey Gregory, Lim L. 2011. Peptic Ulcer Disease in Older People. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 41(1).
5. Yadav et al. Molecular mechanism of indomethacin-induced gastropathy. *Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 1175-1187.
6. Piazza et al. NSAIDs: Old Drugs Reveal New Anticancer Targets. *Pharmaceuticals*, 2010, 3: 1652-1667
7. Conaghan, Philip G. A Turbulent Decade for NSAIDs: Update on Current Concepts of Classification, Epidemiology, Comparative Efficacy, and Toxicity. *Rheumatol Int*, 2012, 32: 1491-1502.
8. Lanas et al. A Nationwide Study of Mortality Associated with Hospital Admission Due to Severe Gastrointestinal Events and Those Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use. *American Journal of Gastroenterology*, 2005, 100:1685-1693.
9. Matsui et al. The pathophysiology of non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) induced mucosal injuries in stomach and small intestine. A review: *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2011, 48(2): 107-111.
10. Sinha K, Parames C. Targeting oxidative stress and inflammation in NSAIDs induced gastropathy: A plausible therapeutic approach. *Inflammation & Cell Signaling*, 2015, 2: e763.
11. Sharma AL, Meeta AB, Naresh C. Gastroprotective effect of aqueous extract and mucilage from *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz. *Ancient Science of Life*, 2014, 33(4) 252-258.
12. Raintree Nutrition. Raintree Nutrition Inc, New York. <rain-tree.com/Graviola-Monograph> (4 September 2016).
13. Surhayadi A, Sukohar A, Muhartono. 2014. *The Effects of Soursop Leaf Ethanol Extract on Renal Histopathological Analysis of DMBA Induced*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
14. Wientarsih dkk. Gambaran Serum Ureum, dan Kreatinin pada Tikus Putih yang diberi Fraksi Etil Asetat Daun Alpukat. *Jurnal Veteriner*, 2012, 13(1): 57-62.
15. Manja B., et al, 2003. *Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a Salmonella enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host*, (Online), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153285/>, diakses 27 Januari 2016).

