

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya efek ekstrak daun sirsak dalam pengurangan kedalaman lesi mukosa lambung secara mikroskopis pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi indometasin. Di Indonesia, daun sirsak sangat mudah ditemui dan telah diteliti kandungan serta kegunaannya secara ilmiah salah satunya berfungsi untuk antioksidan dan antiinflamasi. Namun jumlah dosis yang tepat untuk menjadi bukti ilmiah masih belum banyak dilakukan. Oleh sebab itu, penelitian menggunakan hewan coba perlu dilakukan untuk memberikan dosis yang tepat pada penggunaan di manusia dan memberikan gambaran nyata khasiat dari daun sirsak.

Inflamasi pada lambung atau yang biasa disebut gastritis merupakan salah satu penyakit tersering dalam sistem pencernaan. Salah satu organ pada sistem pencernaan adalah lambung, yaitu rongga seperti kantung berbentuk J yang terletak diantara esofagus dan usus halus. Lambung memiliki sawar mukosa pada permukaan dalamnya yang bersifat protektif untuk melindungi dari cedera mekanis, cedera asam, dan mencegah lambung mencerna dirinya sendiri. Meskipun terbentuk sawar mukosa lambung terkadang fungsi sawar ini terganggu, sehingga isi lambung yang bersifat asam dan mengandung enzim menyebabkan cedera pada dinding lambung. Sekresi asam lambung dan pepsin yang berlebihan tidak mampu dinetralisir oleh mukosa lambung, menyebabkan terjadinya inflamasi. Inflamasi mukosa lambung (gastritis) hanya bersifat superfisial, tetapi jika gejala semakin memberat dapat menimbulkan ekskoriiasi dan ulserasi mukosa lambung. Gejala yang dapat timbul akibat lesi pada mukosa lambung adalah nyeri perut, mual, muntah, rasa terbakar pada lambung, nafsu

makan turun, dan lebih terasa saat lambung kosong. Selain karena sekresi asam lambung dan pepsin berlebihan, penyebab lainnya adalah makan yang tidak teratur, stress, infeksi bakteri *Helicobacter pylori*, konsumsi alkohol, penggunaan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs), merokok, dan penggunaan bahan-bahan iritatif lainnya. (Sinha *et al*, 2015; Katzung, 2011; Sherwood, 2012; Yadav *et al*, 2012)

Penggunaan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) cukup tinggi di masyarakat (Conaghan, 2012). Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi Prostaglandin (PG) terganggu. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 di lambung memiliki fungsi menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Tromboxan A<sub>2</sub> yang disintesis COX menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi, dan proliferasi otot polos. Sebaliknya COX-2 memiliki efek pro-inflamasi, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis melawan efek COX-1 berupa penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi, dan efek anti-proliferatif. Mekanisme penghambatan pada COX-1 oleh NSAIDs menyebabkan proteksi sawar lambung menurun, sehingga difusi asam lambung dan pepsin meningkat. Hal ini memicu terjadinya inflamasi pada lambung dan dapat menimbulkan efek lebih parah berupa ulkus lambung (Matsui *et al*, 2011; Katzung, 2011; Zorofchian *et al*, 2014). Ekstrak daun sirsak mengandung zat *Acetogenin dan Flavonoid*, yang memiliki sifat antioksidan, antibakteri, sitotoksik terhadap sel kanker, gastroprotektif, antiinflamasi, dan lain-lain (Wientarsih dkk, 2012; Surhayadi dkk, 2014; Raintree Nutrition, 2004). Oleh sebab itu, penelitian ini dapat membuktikan pengurangan kedalaman lesi mukosa lambung pada lambung tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi Indometasin yang diamati secara mikroskopis berdasarkan integritas sel epitel mukosa lambung dan dinilai dengan modifikasi skoring Barthel Manja (Manja, 2003).

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan subjek penelitian hewan coba, yaitu *Rattus novergicus* strain wistar sejumlah 25 ekor yang terbagi dalam 5 kelompok. Kelompok penelitian eksperimental yang dibentuk adalah kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok dengan dosis perlakuan yang berbeda dengan jumlah tikus masing-masing kelompok 5 ekor. Pada tikus kontrol positif (K+) diinduksi dengan indometasin 30mg/kgBB tanpa diberi ekstrak daun sirsak. Kontrol negatif (K-) tidak diinduksi oleh indometasin dan tidak diberi ekstrak daun sirsak. Kelompok perlakuan dengan pemberian dosis ekstrak daun sirsak dibagi menjadi kelompok perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan (P3). Tikus dalam kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 diinduksi dengan indometasin 30mg/kgBB dan diberi ekstrak daun sirsak peroral dengan dosis 200mg/kgbb untuk P1, 300mg/kgbb untuk P2, dan 400mg/kgbb untuk P3. Perhitungan dosis sudah terbukti dengan dilakukan proses eksplorasi sebelum penelitian.

Dosis ekstrak daun sirsak merupakan variabel bebas (independen) sedangkan skor integritas epitel mukosa lambung merupakan variabel tergantung (dependen). Indometasin dan ekstrak daun sirsak diberikan per oral supaya mendapatkan efek-efek saluran cerna dan karena absorpsi indometasin dalam saluran pencernaan (khususnya lambung) sekitar 90%. Untuk mengetahui efek Indometasin, tikus dipuasakan terlebih dahulu untuk memaksimalkan ekskresi asam klorida (HCl) dan mengosongkan lambung tikus. Tikus pada perlakuan kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3) diberi indometasin sebanyak 30mg/Kg/BB. Setelah 8 jam pemberian indometasin, tikus pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 diberi ekstrak daun sirsak secara peroral masing-masing dengan dosis 200mg/kgbb, 300mg/kgbb, dan 400mg/kgbb.

Tujuan dari perlakuan ini supaya indometasin yang diberikan secara oral sudah diabsorpsi sehingga interaksi farmakokinetik dapat dikurangi akibat percampuran lambung. Pada kelompok kontrol positif (K+) setelah 8 jam pemberian indometasin dilakukan pembedahan. Pembedahan dilakukan 8 jam setelah pemberian indometasin karena masa kerja indometasin pada manusia adalah 6-8 jam sehingga efek dari indometasin dapat maksimal dalam menginduksi terjadinya perdarahan. Pemberian ekstrak daun sirsak pada kelompok 1, 2, dan 3 diulang kembali tiap 8 jam selama 24 jam, sehingga pemberian sebanyak 3 kali.

Pada kontrol positif, nilai rata-rata integritas sel epitel ialah  $2.05 \pm 0.25166$ . Pada kelompok perlakuan 1 yang diberi 200mg/kgbb ekstrak daun sirsak, nilai rata-rata integritas epitel ialah  $1.8 \pm 0.16330$ . Kelompok perlakuan 2 dengan dosis 300mg/kgbb ekstrak daun sirsak, nilai rata-rata integritas epitel ialah  $1.3 \pm 0.11547$  dan kelompok perlakuan 3 dengan 400mg/KgBB ekstrak daun sirsak, nilai rata-rata integritas epitel ialah  $0.8 \pm 0.16330$ . Kelompok kontrol negatif memiliki nilai rata-rata integritas epitel yang terendah yaitu sebanyak  $0.2 \pm 0.16330$ . Hasil nilai rata-rata integritas sel epitel ini diamati dalam 5 lapangan pandang melalui pembesaran 400x secara mikroskopis. 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.