

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) PADA KETAHANAN MUKOSA LAMBUNG (GASTROPROTEKTIF) TIKUS YANG MENGALAMI STRES IMMOBILISASI

THE EFFECT OF PEGAGAN (*Centella asiatica*) LEAF EXTRACT GIVING ON RESILIENCE OF RATS GASTRIC MUCOSA (GASTROPROTECTIVE) WHICH EXPERIENCE STRESS IMMOBILIZING

Okatiranti

Fakultas ilmu keperawatan, Universitas BSI Bandung

ABSTRAK

Salah satu tanaman obat tradisional yang diyakini efeknya sebagai anti ulkus adalah Pegagan (*Centella asiatica*), ekstrak pegagan diduga memproteksi mukosa lambung yang terpapar etanol dengan meningkatkan integritas garis pertahanan mukosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pegagan pada ketahanan mukosa lambung (gastroprotektif) tikus yang mengalami stres immobilisasi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vivo, dilakukan dengan 5 kelompok perlakuan tikus wistar jantan dengan 6 ulangan. Kelompok I adalah kelompok kontrol diet normal, kelompok II kelompok kontrol diet normal dicampur pegagan 1 g/bb hari, kelompok III adalah kelompok kontrol tikus yang mengalami stres immobilisasi tanpa pemberian pegagan sebelumnya, Kelompok IV dan V adalah kelompok yang sebelumnya mendapat diet pegagan selama 3 hari sebelum stres immobilisasi dengan konsentrasi pegagan 0,5 g/ bb hari dan 1,0 g/bb hari. Setelah 2 hari perlakuan stress immobilisasi diukur baik secara makroskopik parameter luas ulkus dan skor perdarahan dan secara mikroskopik untuk parameter edema, infiltrasi leukosit, dan nekrosis jaringan lambung tikus. Hasil pengamatan makroskopis menunjukkan bahwa luas ulkus dan skoring perdarahan kelompok I, II, III, terdapat perbedaan yang bermakna dan dibuktikan secara mikroskopik untuk parameter edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis juga terdapat perbedaan yang bermakna. Adapun untuk kelompok III, IV dan V pada semua parameter uji tidak ada perbedaan yang bermakna.

Kata kunci : Pegagan, stres immobilisasi, ulkus lambung, proses inflamasi, gastroprotektif

ABSTRACT

One of the traditional medicinal plants are believed to be as anti-ulcer effect is pegagan (*Centella asiatica*), pegagan extract thought can protect the gastric mucosa exposed to ethanol by increasing the integrity of the mucosal line of defense. This study aimed to determine the effect of *Centella asiatica* on rats gastric mucosal resistance (gastroprotective) which experience stress immobilizing. This research is experimental in vivo studies, conducted with 5 groups of male wistar rats treated with 6 replications. Group I is the normal diet control group; group II, normal diet control group mixed *Centella asiatica* 1 g / mm day; group III was a control group of mice that immobilization stress without giving prior pegagan, Group IV and V is the group that previously received pegagan diet for 3 days prior to immobilization stress with gotu kola concentration of 0.5 g / day and 1.0 g mm / dd day. After 2 days of treatment immobilization stress were measured both in the macroscopic parameters of extensive ulceration and bleeding and microscopic scores for parameters of edema, leukocyte infiltration, and necrosis of rat gastric tissue. The results of macroscopic observations showed that the area of ulceration and bleeding scoring groups I, II, III, there are differences in microscopic bermakna and proven for the parameters of edema, leukocyte infiltration and necrosis are also significant differences. As for group III, IV and V at all test parameters no significant difference.

Key words: *Centella asiatica*, immobilization stress, gastric ulcers, inflammatory processes, gastroprotective

PENDAHULUAN

Saluran pencernaan (traktus digestivus) adalah saluran (tabung) yang berjalan melalui bagian tengah tubuh dari mulut ke anus yang

berfungsi untuk memindahkan zat gizi atau nutrien (setelah memodifikasinya) air dan elektrolit dari makanan yang kita makan ke dalam lingkungan internal tubuh (Sherwood,1996).

Lumen saluran pencernaan terus menerus berhubungan dengan lingkungan eksternal. Diketahui ada kondisi-kondisi esensial untuk proses pencernaan yang dapat ditoleransi di saluran pencernaan. Kondisi yang dapat ditoleransi tersebut diantaranya adalah pH isi lambung yang dapat turun sampai serendah 2 akibat sekresi asam hidroklorida (HCl). Di saluran pencernaan juga terdapat enzim-enzim pencernaan kuat (poten) yang menghidrolisis makanan tetapi juga dapat menghancurkan jaringan mukosa saluran pencernaan. Oleh karena itu pada saluran pencernaan diperlukan suatu mekanisme protektif untuk melindungi saluran pencernaan dari kerusakan akibat sekresi asam kuat dan enzim-enzim proteolitik (Sherwood, 1996)

Saluran pencernaan mempunyai sawar fisik lumen difusi, sawar regulasi fisiologis, enzimatik dan juga sawar imunologi, semua sawar tersebut di bawah kontrol neurohormonal yang kemungkinan dipengaruhi oleh stres (Mayer, 2000) Stres adalah respon umum nonspesifik tubuh terhadap setiap faktor yang akan menekan kemampuan kompensasi tubuh dalam mempertahankan homeostatis (Pacak, 2001; Chrousos, 1998)

Hans Selye pertama kali memperkenalkan istilah stres immobilisasi (*restraint stress*). Stres immobilisasi pada tikus menyebabkan terjadinya manifestasi sindrom stres yaitu hipertropi adrenal, ulserasi lambung dan *thymicolymphatic involution*. Semua tipe stres immobilisasi merupakan gabungan dari stresor fisik dan stresor psikologis (Pacak, 2001)

Situasi yang penuh stres terus menerus sering berkaitan dengan pembentukan ulkus karena stimulasi pembentukan asam lambung yang berlebihan dan enzim-enzim pencernaan yang kuat dapat merusak sawar mukosa lambung. Apabila sawar mukosa lambung rusak, asam dan pepsin berdifusi ke dalam mukosa dengan konsekuensi serius (Sherwood, 1996)

Asam memicu pengeluaran histamin, suatu stimulan asam kuat yang diproduksi dan disimpan dalam jumlah besar di mukosa. Histamin yang dikeluarkan tersebut merangsang sekresi lebih banyak asam, yang dapat berdifusi kembali ke mukosa untuk merangsang pengeluaran histamin lebih lanjut sehingga memicu pengeluaran lebih banyak asam, dan seterusnya sehingga tercipta lingkaran setan. Erosi mukosa atau ulkus terus membesar di bawah pengaruh

asam dan pepsin yang kadarnya meningkat. Dua konsekuensi paling serius adanya ulkus adalah (1) perdarahan akibat kerusakan kapiler submukosa dan (2) perforasi dinding lambung akibat erosi total menembus dinding yang disebabkan oleh kerja HCl dan pepsin (Sherwood, 1996)

Salah satu tanaman obat tradisional yang diyakini efeknya sebagai anti ulkus adalah Pegagan (*Centella asiatica*), pegagan mudah ditanam dan bisa tumbuh dimana saja. Ekstrak pegagan telah teruji lewat observasi klinik dalam proses penyembuhan luka epidermal, lepra, menghambat fase inflamasi *hypertrophic scars* dan keloid (MacKay, 2003; Rao dkk, 1996). Ekstrak pegagan mengandung asiaticosida, asam asiatic, dan asam madekasat. Komponen tersebut menstimulasi pembentukan kolagen type I, meningkatkan hidrosiprolin dan epitelisasi jaringan (Cheng, 2004; Rao, 1996)

Di lambung, ekstrak pegagan diduga memproteksi mukosa lambung yang terpapar etanol dengan meningkatkan integritas garis pertahanan mukosa, menurunkan aktivitas *Mucosal Myeloperoxidase* (MPO). MPO diduga menyebabkan rusaknya mikrosirkulasi mukosa. Disamping itu pegagan juga mempunyai efek anti oksidan (Cheng, 2000; Shukla, 1999; Repetto, 2002)

Walaupun efeknya diyakini sebagai anti ulkus, *The European Agency for Evaluation of Medical Products* (1998) cenderung menyarankan penggunaan pegagan sebagai obat topical (MacKay, 2003). Namun demikian penelitian pengaruh ekstrak pegagan dalam penyembuhan ulkus lambung masih terus berlanjut (Cheng, 2004; Shukla, 1999) Telah banyak penelitian menunjukkan pengaruh ekstrak daun pegagan dalam pengobatan ulkus (Rao, 1996 ; Cheng, 2004) tetapi penelitian pengaruh ekstrak pegagan pada ketahanan mukosa lambung (gastroprotektif) masih terbatas. Penelitian ini dimaksudkan untuk melihat efek gastroprotektif ekstrak pegagan pada kondisi stres immobilisasi yang menyebabkan terjadinya ulkus lambung.

METODOLOGI

Bahan

Ekstrak daun pegagan, berupa ekstrak kering larut air, kadar 6 %, dibuat dari daun pegagan (*Centella asiatica*) oleh Balai Riset POM, Aquades, Eter, untuk anastesi hewan, Buffer formalin dan satu set pewarnaan Hematosilin dan Eosin

Subjek Uji

Pada penelitian ini digunakan tikus Wistar jantan, berat badan 150-250 gram, usia 3 bulan.

Korespondensi : Okatiranti

Alamat : Fakultas ilmu keperawatan, Universitas BSI Bandung

Email : okatiranti@yahoo.com

Hewan coba didapat dari Laboratorium Hewan Coba Pusat Litbang Pemberantasan Penyakit Litbang Depkes.

Jalannya Penelitian Persiapan

Dilakukan aklimatisasi pada 30 ekor tikus selama 1 minggu dan kemudian pemisahan tikus menjadi satu kandang satu tikus.

Pengelompokkan hewan uji

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo*, dilakukan dengan 5 kelompok perlakuan dengan 6 ulangan

- Kelompok I : Kelompok tikus dengan diet normal tanpa perlakuan stress immobilisasi
- Kelompok II : Kelompok tikus dengan diet normal dan diberikan diet pegagan 1,0 gr/kg bb tanpa perlakuan stres immobilisasi.
- Kelompok III : Kelompok tikus dengan diet normal dan mendapat perlakuan stres immobilisasi.
- Kelompok IV : Kelompok tikus dengan diberikan diet pegagan 0,5 gr/kg bb dan 30 menit kemudian dilakukan stres immobilisasi.
- Kelompok V : Kelompok tikus dengan diberikan diet pegagan 1,0 gr/kg bb dan 30 menit kemudian dilakukan stres immobilisasi.

Melakukan teknik immobilisasi internal

24 jam sebelum dilakukan immobilisasi pada tikus, tikus dipuaskan tanpa makan dan masih memperoleh air untuk minum, 30 menit sebelum tehnik immobilisasi dilakukan, kelompok III diberikan ekstrak aquabides secara intragastrik dan kelompok IV dan V diberikan ekstrak pegagan secara intragastrik. Kemudian tikus dimasukkan ke kandang immobilisasi pada jam 10.00 WIB. Kandang kemudian di masukkan keruangan gelap pada suhu 20° C selama 2 hari tanpa makan dan setiap hari diberi minum akuades 10 mL. Setelah 2 hari immobilisasi tikus dianestesi dengan eter dan dilakukan tehnik fiksasi internal.

Tehnik Fiksasi Internal

Sebelum dilakukan fiksasi internal dilakukan pembedahan pada bagian dada sampai abdomen tikus agar jantung dapat terlihat dengan jelas. Tehnik fiksasi internal dilakukan dengan menggunakan alat Perista Pump untuk mengalirkan cairan formalin 10 %. Jarum yang berisi cairan formalin yang mengalir kemudian disuntikan pada bagian ventrikel kiri tikus yang masih berdenyut, sehingga cairan formalin dapat masuk ke seluruh jaringan tikus. Apabila cairan

formalin telah masuk ke jaringan tikus maka terlihat gerakan berupa kedutan otot, terutama pada otot ekstremitas berupa kejang sampai seluruh tikus kaku. Setelah itu dilakukan pengambilan jaringan lambung yang telah terfiksasi.

Perhitungan luas Ulkus

Setelah dilakukan tehnik fiksasi internal maka diambil jaringan lambung, di buka sepanjang kurvatur mayor. Jaringan lambung yang sudah dibuka kemudian diamati untuk menentukan luas ulkus dan menentukan skor perdarahan intraluminal dengan memberikan skor terhadap intensitas perdarahan intraluminal berdasarkan skor :

- 0 = Tidak ada perdarahan.
- 1 = Terlihat lapisan perdarahan tipis diikuti dengan rugae.
- 2 = Terlihat lapisan perdarahan cukup tebal diikuti dengan rugae.
- 3 = Terlihat lapisan perdarahan cukup tebal Dengan diikuti rugae dengan bercak darah di beberapa area.
- 4 = Seluruh permukaan mukosa tertutupi dengan lapisan darah tebal Setelah itu dicuci dengan air mengalir sampai bersih dilanjutkan dengan pembuatan sedian Histologi dengan Pulasan Hematoksin-Eosin

Pemeriksaan histologi proses inflamasi jaringan

Potongan melintang jaringan lambung tikus (6 µm) di observasi dengan mikroskop cahaya untuk melihat proses infiltrasi leukosit, edema dan nekrosis jaringan. Hasil visual tersebut diterjemahkan dengan memberi nilai skor 0 sampai 4. Nilai 0 untuk jaringan yang beregenerasi maksimal seperti jaringan normal dan nilai 4 untuk jaringan yang beregenerasi minimum dibandingkan dengan jaringan normal.

Pada penelitian ini pengamatan dilakukan di bawah mikroskop cahaya terhadap sedian histologi dengan pembesaran 100x dan 400x. Parameter yang diukur dan dianalisis adalah :

Nekrosis jaringan

- 0 = Gambaran mukosa normal, tanpa kerusakan
- 1 = Kerusakan sel pada lapisan epitel
- 2 = Kerusakan sel epitel sampai lamina propia
- 3 = Kerusakan sampai submukosa
- 4 = Kerusakan sampai muskularis dan serosa

Infiltrasi leukosit

- 0 = Gambaran mukosa normal, tanpa ada infiltrasi leukosit
- 1 = Infiltrasi leukosit di lamina propia
- 2 = Infiltrasi leukosit di lamina propia sampai sel epitel

- 3 = Infiltrasi leukosit sampai submukosa
- 4 = Infiltrasi leukosit sampai muskularis dan serosa

Edema

- 0 = Gambaran mukosa normal, tanpa ada edema
- 2 = Edema di lamina propia
- 1 = Edema di lamina propia sampai sel epitel
- 3 = Edema sampai submukosa
- 4 = Edema sampai muskularis dan serosa

Analisis data

Hasil pengukuran luas ulkus dianalisis dengan tes nonparametrik uji Kruskal-Wallis dan uji satu arah Anova untuk data dengan normalitas dan varian yang sama, sedangkan untuk parameter edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis jaringan karena datanya adalah data ordinal maka dianalisis dengan tes nonparametrik uji Kruskal-Wallis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil perhitungan rerata luas ulkus lambung tikus di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 40x, terhadap 30 ekor tikus subyek penelitian dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

Dengan uji Kruskal-Wallis terlihat adanya perbedaan yang bermakna rerata ulkus antara kelompok III yang mengalami stres immobilisasi dengan kelompok I dan II kelompok yang tidak mendapat perlakuan stres immobilisasi. Dibuktikan dengan F hitung 13,705 lebih besar dari F tabel 5,991 dengan ($p < 0,05$). Untuk mengetahui apakah ekstrak pegagan dapat menyebabkan ulkus lambung, maka dilakukan *post hoc analysis* antara kelompok I dan kelompok II dengan uji Mann Whitney. Uji Mann Whitney antara kelompok I dan II menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), sehingga dapat diambil kesimpulan ekstrak pegagan tidak menyebabkan ulkus lambung.

Sedangkan untuk kelompok perlakuan III, IV, dan V, data yang diperoleh diketahui bervariasi homogen (uji Levene) dan berdistribusi normal (uji Kolmogorov-Smirnov) sehingga dapat dilakukan uji satu arah Anova untuk parameter luas ulkus. Dengan uji satu arah Anova terhadap kelompok III, IV dan kelompok V, data pada grafik di atas tampak tidak ada perbedaan yang bermakna dengan ($p > 0,05$) antara rerata luas ulkus tikus kelompok III sebagai kontrol tikus yang mengalami stres immobilisasi

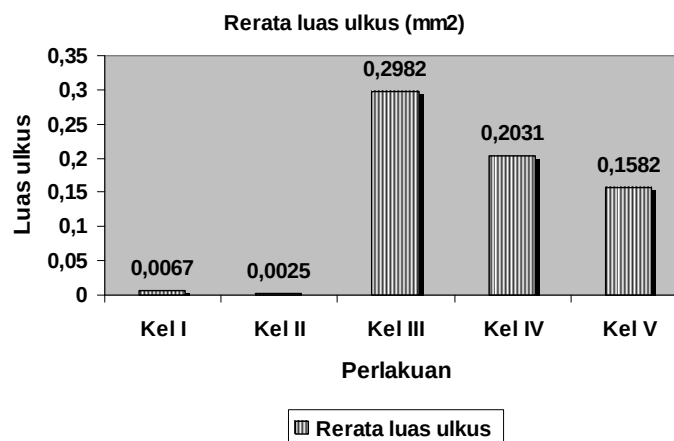
($0,29825 \pm 0,0737931$) dengan tikus kelompok IV yaitu kelompok tikus yang mendapat diet pegagan 0,5 gr/kg bb ($0,203117 \pm 0,0620772$). Dan juga tidak ada perbedaan yang bermakna luas ulkus antara tikus kelompok III sebagai kontrol tikus yang mengalami stres immobilisasi ($0,29825 \pm 0,0737931$) dengan tikus kelompok V yaitu kelompok tikus yang mendapat diet pegagan 1,0 gr/kg bb ($0,158233 \pm 0,0295333$).

Hasil pengamatan secara makroskopik terhadap skor perdarahan yang terjadi pada jaringan lambung tikus pada 30 subyek penelitian, terlihat pada tabel di bawah ini.

Dengan Uji Kruskal-Wallis pada kelompok perlakuan I, II, dan III, skor perdarahan ketiga kelompok berbeda secara bermakna, terlihat bahwa F hitung (12,750) lebih besar dari F tabel (5,991) dengan $p < 0,05$. Pada kelompok III, IV dan V juga dilakukan uji Kruskal-Wallis, skor perdarahan ketiga kelompok tidak ada perbedaan yang bermakna, terlihat dari F hitung (5,895) lebih kecil dari F tabel (5,991) dengan $p > 0,05$.

Hasil perhitungan rerata parameter proses inflamasi sediaan histologi lambung tikus dibawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x, dilakukan terhadap 30 ekor tikus subyek penelitian dengan melihat sediaan histologi potongan melintang jaringan lambung tikus (6 μ m), di observasi dengan mikroskop cahaya untuk melihat proses infiltrasi leukosit, edema dan nekrosis jaringan. Hasil visual tersebut diterjemahkan dengan memberi nilai skor 0 sampai 4. Nilai 0 untuk jaringan yang beregenerasi maksimal seperti jaringan normal dan nilai 4 untuk jaringan yang beregenerasi minimum dibandingkan dengan jaringan normal. Data skoring dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Karena data parameter proses inflamasi mukosa lambung adalah data ordinal, uji data tiga sampel tidak berhubungan, maka analisa dilakukan dengan menggunakan statistik nonparametrik test Kruskal-Wallis. Tes Kruskal-Wallis pertama dilakukan pada kelompok I, II, III untuk melihat pengaruh stres immobilisasi terhadap proses inflamasi mukosa lambung dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan stres immobilisasi. Terlihat adanya perbedaan yang bermakna parameter edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis ketiga kelompok tersebut. Dibuktikan dengan F hitung lebih besar dari F tabel. Parameter edema ($13,688 > 5,991$), Infiltrasi leukosit ($12,857 > 5,991$), dan nekrosis ($16,368 > 5,991$) dengan ($p < 0,05$).



Gambar 1 : Rerata luas ulkus lambung tikus

Keterangan :	Kelompok I	: Kontrol diet normal
	Kelompok II	: Kontrol diet pegagan 1,0 g/kg bb
	Kelompok III	: Kontrol akuabides dilakukan stres immobilisasi
	Kelompok IV	: Diet pegagan 0,5 gr/kg bb dilakukan stres immobilisasi
	Kelompok V	: Diet pegagan 1,0 gr/kg bb dilakukan stres immobilisasi

Tabel I. Rerata skor perdarahan jaringan lambung tikus

Kelompok	rerata skor perdarahan
Kelompok I	0
Kelompok II	0
Kelompok III	1,5
Kelompok IV	0,5
Kelompok V	0,17

Tes Kruskal-Wallis dilakukan juga pada kelompok III, IV, V untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan pada tikus yang mengalami stres immobilisasi. Terlihat tidak ada perbedaan yang bermakna parameter edema, infiltrasi dan nekrosis di ketiga kelompok tersebut. Dibuktikan dengan F tabel lebih besar dari F hitung. Parameter edema ($5,991 > 0,00$), Infiltrasi leukosit ($5,991 > 3,652$), dan nekrosis ($5,991 > 4,617$), dengan ($P > 0,05$).

Hasil perhitungan total skor parameter inflamasi (edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis) pada jaringan lambung tikus, pada 30 subyek penelitian dapat dilihat pada grafik dibawah ini.

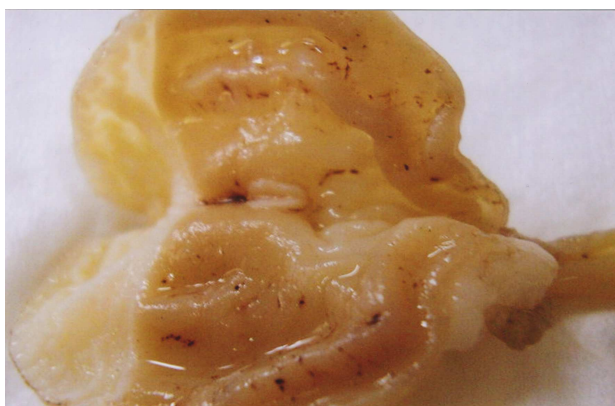
Total skoring proses inflamasi di uji dengan Kruskal-Wallis pada kelompok perlakuan I, II, dan III, skor total parameter proses inflamasi ketiga kelompok terdapat perbedaan yang bermakna, terlihat bahwa F hitung (14,923) lebih besar dari F tabel (5,991) dengan $p < 0,05$.

Pada kelompok III, IV dan V juga dilakukan uji Kruskal Wallis, total skoring proses inflamasi ketiga kelompok tidak berbeda secara bermakna,

terlihat dari F hitung (3,752) lebih kecil dari F tabel (5,991) dengan $p > 0,05$.

Stres mengacu pada respon umum nonspesifik tubuh terhadap setiap faktor yang mengalahkan, atau akan mengalahkan kemampuan kompensasi tubuh dalam mempertahankan homeostatis (Pacak, 2001). Stres immobilisasi pada tikus menyebabkan terjadinya manifestasi sindrom stres yaitu hipertropi adrenal, ulserasi lambung, dan *thymicolymphatic involution* (Chrousos, 1998).

Situasi yang penuh stres terus menerus sering berkaitan dengan pembentukan ulkus karena stimulasi pembentukan asam lambung yang berlebihan dan enzim-enzim pencernaan yang kuat dapat merusak sawar mukosa lambung. Dua konsekuensi paling serius adanya ulkus adalah (1) perdarahan akibat kerusakan kapiler submukosa dan (2) perforasi dinding lambung akibat erosi total menembus dinding yang disebabkan oleh kerja HCL dan pepsin (Sherwood, 1996).



Gambar 2 : Gambaran makroskopis ulkus lambung dengan skoring perdarahan 4

Tabel II. Rerata skor edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis

Kelompok	skor edema	infiltrasi leukosit	nekrosis
Kelompok I	0,33	0	0
Kelompok II	0	0	0
Kelompok III	2	1,83	2,17
Kelompok IV	2	1,33	1,33
Kelompok V	2	0,67	0,83

Tabel III : Rerata total skoring edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis(proses inflamasi)

Kelompok	rerata total skoring edema, infiltrasi leukosit, nekrosis
Kelompok I	0,33
Kelompok II	0
Kelompok III	6
Kelompok IV	4,67
Kelompok V	3,5

Analisis perhitungan luas ulkus antara kelompok I, II dan III dengan membandingkan antara kelompok kontrol tanpa perlakuan stres immobilisasi (kelompok I dan II) dengan kelompok yang mengalami stres immobilisasi (kelompok III) menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada rerata luas ulkus lambung, skor perdarahan jaringan lambung. Gambaran mikroskopik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada parameter proses inflamasi (edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis) dan juga total skoring ketiga parameter tersebut antara kelompok kontrol tanpa perlakuan stres immobilisasi dengan kelompok yang mendapat perlakuan stres immobilisasi. Hasil-hasil diatas menunjukkan bahwa stres immobilisasi dapat menyebabkan terjadinya gangguan/kelainan pada jaringan lambung berupa ulkus dan perdarahan. Hasil penelitian ini mendukung penelitian yang telah dilakukan oleh Hans Selye yaitu terjadinya

ulkus lambung akibat stres immobilisasi (Pacak, 2001)

Pengamatan makroskopik lambung tikus pada kelompok III, IV dan V, memberikan hasil bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara rerata luas ulkus pada kelompok III (kontrol tikus yang mengalami stres immobilisasi) dengan kelompok IV (tikus yang mendapat diet pegagan 0,5 gr/kg bb sebelum mengalami stres immobilisasi), dan juga tidak ada perbedaan yang bermakna antara tikus kelompok III sebagai kontrol tikus yang mengalami stres immobilisasi dengan tikus kelompok V (kelompok tikus yang mendapat diet pegagan 1,0 gr/kg bb sebelum mengalami stres immobilisasi). Hal ini dibuktikan dengan pengamatan mikroskopik parameter proses inflamasi (edema, infiltrasi leukosit dan nekrosis) dan total skoring parameter-parameter tersebut pada kelompok III, IV dan V yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang

bermakna. Nilai skoring parameter edema tidak mengalami penurunan karena edema adalah proses inflamasi yang terjadi paling awal dan juga paling akhir dan dipengaruhi oleh faktor eksternal yang tidak bisa dihambat dengan pemberian pegagan.

Walaupun tidak terdapat perbedaan yang bermakna luas ulkus antara kelompok III, IV dan V, tetapi didapatkan adanya penurunan luas ulkus pada kelompok IV dan V dibanding dengan kelompok III. Hal ini mungkin disebabkan adanya efek pencegahan (gastroprotektif) pegagan yang diduga dapat mencegah terjadinya ulkus (Cheng, 2000; Shukla, 1999)

Tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok stres immobilisasi dengan pemberian pegagan 0,5 gr/kg bb dan 1 gr/kg bb dengan kelompok kontrol immobilisasi kemungkinan terjadi karena metode yang dipakai adalah metode stres immobilisasi, yang dilakukan selama 2 hari tanpa makan, sehingga akan memicu respon stres karena hipoglikemia, yang berpengaruh terhadap meningkatnya asam lambung dan menyebabkan kerusakan jaringan lambung.⁽³⁾ Metode stres immobilisasi yang lama (2 hari) akan menyebabkan kandungan zat aktif yang ada dalam ekstrak pegagan tidak dapat dipertahankan untuk bekerja lebih lama, sehingga efeknya gastroprotektif pegagan akan menurun.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna pada parameter luas ulkus, skor perdarahan, edema, infiltrasi leukosit, nekrosis dan skor total parameter proses inflamasi antara kelompok tikus yang mengalami stres immobilisasi dengan kelompok yang tidak mengalami stres immobilisasi. Walaupun pada hasil penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna pada tikus yang mengalami stres immobilisasi dan mendapat tambahan diet ekstrak pegagan sebelumnya, tetapi didapatkan adanya kecenderungan penurunan luas ulkus, skor perdarahan lambung, infiltrasi leukosit dan skor total parameter proses inflamasi, kecuali nilai skor edema yang tidak mengalami penurunan.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1998, Committee for Veterinary Medicinal Products *Centellae Asiaticae* extractum, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit, EMEA /MRL /494 /98-FINAL September 1998.

- Bancroft DJ, Stevens A, 1982, Theory and practice of histological techniques, 2th ed, Churchill livingstone,
- Chrousos PG, 1998, Stressor, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response : the 1997 Hans selye memorial lecture, *Annal of the New York Academi of Science*. 851 : 311-335
- Cheng LC, Koo LWM, 2000, Effects of *Centella asiatica* on ethanol induced gastric mucosal lesions in rat, *Life scie*. 67 : 2653 – 2647
- Cheng LC, Guo SJ, Luk J, Koo LWM, 2004, The healing effects of *Centella* extract and asiaticoside on acetic acid induced gastric ulcers in rats, *Life Scie*. 74 : 2249-2237
- Droge Wulf, 2002, Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol Rev*, 82 : 95- 47
- Gupta ky, Kumar HM, Srivastava KA, 2003, Effect of *Centella asiatica* on pentylentetrazole-induced kindling, cognition and oxidative stress in rats, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74 : 579-585
- Herba Centella. WHO monographs on selected medicinal plants. P: 78-85
- Mayer, EA, 2000, The Neurobiology of stress and gastrointestinal disease, *Gut*, 47 : 869 – 861
- MacKay D, Miller LA, 2003, Nutritional support for wound healing, *Altern Med Rev*, 8(4):377-359
- Leung WF, Iwata F, Kao J, Seno K, Itoh M, Leng CWJ, (2002), Ruthenium red-sensitive cation channels, but not calcitonin gene-related peptide or substance P-mediated mechanisms, protect duodenal villi against acid-induced damage, *Life Scie*. 71 : 2624-2617
- Pacak K, Palkovits M, 2001, Stressor specificity of central neuroendocrine responses : implications for stress-related disorders, *Endoc Rev*, 22 (4) : 548 – 502
- Rao VG, Shivakumar GH, Parthasarathi G, 1996, Influence of aqueous extract of *Centella AS/AT/CA* on experimental wounds in albino rats, *Indian J. Phar.* 28 : 253 – 249
- Sherwood L, 1996, Human physiology : from cells to systems, A Division of Internasional Thomson Publishing inc.
- Soderholm DJ, Perdue HM, 2001, Stress and the gastrointestinal tract II. stress and intestinal barrier fuction, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 280 : G 13- G 7
- Shukla A, Rasik MA, Jain KG, Shankar R, Kulshrestha KD, Dhawan NB, 1999, In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*, *J.ethnopharmacol*, 65 : 11-1.