

Gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) setelah induksi aspirin

¹Chelyne F. Sundalangi

²Lily Loho

²Carla F. Kairupan

¹Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: misschelyne@yahoo.com

Abstract: Aspirin is an anti-inflammatory drug which can cause side effect such as damage of the gastric mucous. Soursop leaf is usually used for medical treatment because it contains flavonoid compound which has the antioxidant and anti-inflammatory activity and may protect gastric mucous from the side effects of aspirin. This study aimed to reveal the histopathological features of the gaster of wistar rats administered with soursop leaf extract after induced with aspirin. This was an experimental study using 20 Wistar rats. Rats were divided into negative control group (A) and treatment groups. Treatment groups were divided into; rats induced with aspirin 30mg for 10 days (B); rats administered with soursop leaf extract 80mg before induced with aspirin 30mg for 10 days (C); rats induced with aspirin 30mg for 10 days and administered with soursop leaf extract 80mg for the next 3 days (D); and rats induced with aspirin 30mg for 10 days and not treated for the next 3 days (E). Groups A, B and C were terminated on 11th day, meanwhile groups D and E were terminated on 14th day. The results showed normal histological features in group A. Group B showed acute gastritic features such as many PMN inflammatory cells in the mucous to serous layers, submucous edema, and capillary dilatation. Groups C and D showed many PMN inflammatory cells in the mucous to submucous layers. Group E showed decreased PMN inflammatory cells in mucous to submucous layers. **Conclusion:** Administration of soursop leaf extract could not decrease the acute gastritic signs such as inflammatory cells, edema and capillary dilatation in the gaster of Wistar rats induced with aspirin.

Keywords: aspirin, soursop leaves, gaster.

Abstrak: Aspirin merupakan obat anti inflamasi yang bisa menyebabkan efek samping gangguan mukosa lambung. Daun sirsak sering digunakan sebagai obat tradisional karena mengandung senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang mungkin dapat melindungi lambung dari efek samping aspirin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologik lambung tikus Wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak setelah induksi aspirin. Jenis penelitian ini ialah eksperimental yang menggunakan 20 ekor tikus Wistar. Hewan uji dibagi dalam kelompok kontrol negatif (A) dan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan dibagi atas kelompok tikus yang diberi aspirin 30mg selama 10 hari (B); tikus yang diberi ekstrak daun sirsak 80mg sebelum induksi aspirin 30mg selama 10 hari (C), tikus yang diberi aspirin 30mg selama 10 hari dan diberikan ekstrak daun sirsak 80mg selama 3 hari berikutnya (D); dan tikus yang diberi aspirin 30mg selama 10 hari dan tidak diberi perlakuan selama 3 hari berikutnya (E). Kelompok A, B dan C diterminasi pada hari ke-11, kelompok D dan E diterminasi pada hari ke-14. Hasil penelitian menunjukkan gambaran histologik lambung normal pada kelompok A. Kelompok B menunjukkan gambaran histopatologik gastritis akut yakni baanyak sel-sel radang PMN pada lapisan mukosa sampai serosa, edema submukosa, dan pelebaran pembuluh darah kapiler. Kelompok C dan D menunjukkan banyak sel-sel radang PMN pada lapisan mukosa sampai submukosa. Kelompok perlakuan E menunjukkan sel-sel radang PMN yang lebih sedikit pada lapisan mukosa sampai submukosa. **Simpulan:** Pemberian ekstrak daun sirsak tidak dapat mengurangi tanda-tanda gastritis akut berupa sel-sel radang, edema, dan pelebaran pembuluh darah kapiler pada lambung tikus wistar yang diinduksi aspirin.

Kata kunci: aspirin, daun sirsak, lambung

Lambung sering mengalami gangguan yang menimbulkan penyakit klinis seperti gastritis akut, gastritis kronik, ulkus peptik, hingga karsinoma lambung. Gastritis akut yaitu proses peradangan mukosa akut yang disebabkan oleh pemakaian obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) terutama aspirin dalam dosis yang besar, konsumsi alkohol berlebihan, banyak merokok, pemberian kemoterapi antikanker dan penyebab lainnya.¹

Berdasarkan profil penyakit di Indonesia tahun 2011, gastritis merupakan salah satu dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia dengan jumlah 33.580 kasus pada tahun 2010. Gastritis juga merupakan salah satu dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat jalan di rumah sakit di Indonesia dengan jumlah 201.083 kasus pada tahun 2010.² Pengobatan tradisional dengan bahan tumbuhan telah banyak diteliti dan digunakan dalam pengobatan gastritis.

Daun sirsak (*Annona muricata*) merupakan salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional pada berbagai penyakit termasuk gastritis.³ Senyawa aktif dalam daun sirsak adalah acetogenin yang merupakan antioksidan dan senyawa yang sitotoksik terhadap sel yang mengalami kerusakan.⁴ Selain aktivitas antioksidan, daun sirsak juga mempunyai efek anti inflamasi.⁵ Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan daun sirsak setelah induksi aspirin.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah eksperimental dengan menggunakan hewan coba tikus Wistar spesies *rattus novergicus*. Aspirin yang digunakan ialah aspirin tablet 80 mg. Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2015 sampai Februari 2016 di Laboratorium Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Subjek penelitian yang digunakan ialah 20 ekor tikus Wistar jantan dengan berat rata-rata 200 gram yang

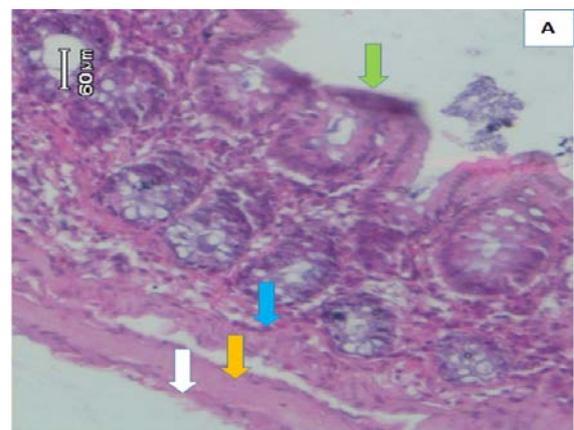
dibagi dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan terdiri dari empat kelompok, yaitu kelompok tikus yang diberi aspirin 30mg/hari dosis tunggal selama 10 hari (B), kelompok tikus yang diberi ekstrak daun sirsak 80mg sebelum induksi aspirin 30mg/hari selama 10 hari (C), kelompok tikus yang diberi aspirin 30mg/hari dosis tunggal selama 10 hari dan diberikan ekstrak daun sirsak 80mg/hari dosis tunggal selama 3 hari berikutnya (D), dan kelompok tikus yang diberi aspirin 30mg/hari dosis tunggal selama 10 hari dan tidak diberi perlakuan selama 3 hari berikutnya (E).

Aspirin dihaluskan menjadi serbuk kemudian dilarutkan dengan aquades sebanyak 1 ml dan diberikan per oral menggunakan sonde lambung. Ekstrak daun sirsak yang digunakan ialah ekstrak etanol daun sirsak. Ekstrak daun sirsak dilarutkan dalam larutan CMC 1% dan diberikan per oral menggunakan sonde lambung.

HASIL PENELITIAN

Kelompok A

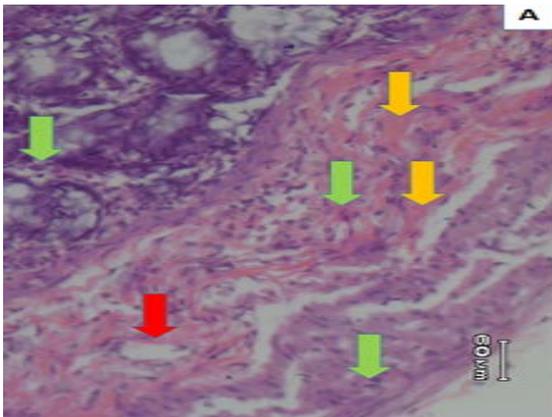
Pada tikus wistar kelompok ini diperoleh gambaran histologik lambung yang normal (Gambar 1).



Gambar 1. Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok A. (A) Pembesaran 20x10. (Panah hijau: lapisan mukosa; Panah biru: lapisan submukosa; Panah kuning: lapisan muskularis; Panah putih: lapisan serosa)

Kelompok B

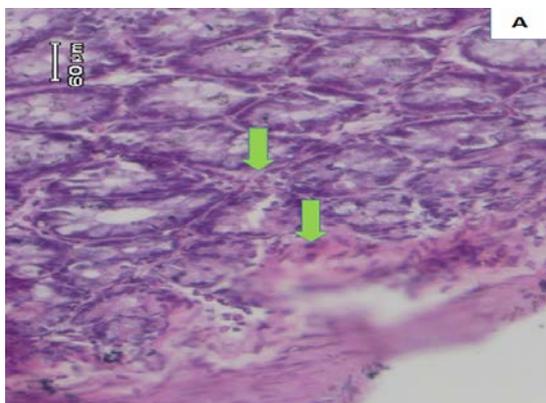
Pada tikus wistar kelompok ini diperoleh gambaran histopatologik yang memperlihatkan infiltrasi sel-sel radang PMN yang banyak pada lapisan mukosa sampai serosa, edema submukosa, dan pelebaran pembuluh darah kapiler (Gambar 2).



Gambar 2. Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok B. (A) Pembesaran 20x10. (Panah hijau: sel-sel radang PMN; Panah merah: pelebaran pembuluh darah kapiler; Panah kuning: edema pada lapisan submukosa).

Kelompok C

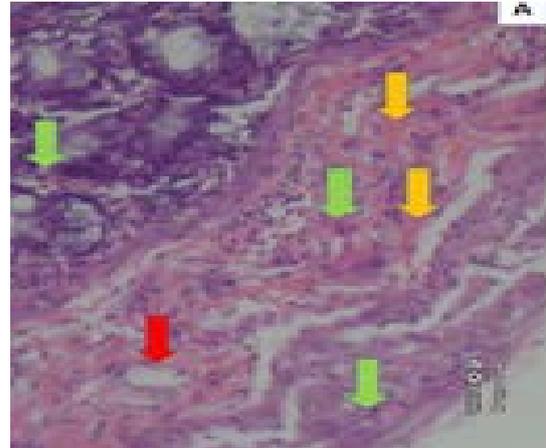
Pada tikus wistar kelompok ini diperoleh gambaran histopatologik yang memperlihatkan adanya infiltrasi sel-sel radang PMN yang banyak pada lapisan mukosa sampai submukosa (Gambar 3).



Gambar 3. Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok C. (A) pembesaran 20x10. (Panah hijau: sel-sel radang PMN).

Kelompok D

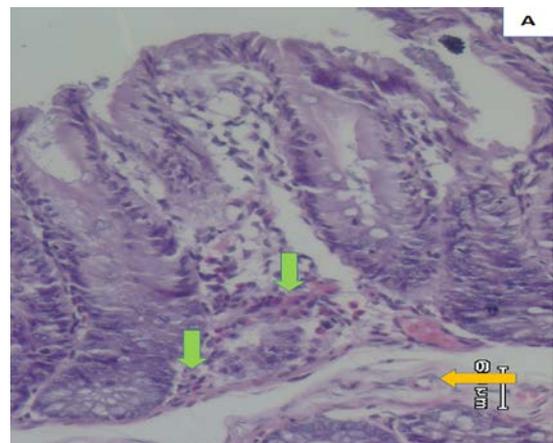
Pada tikus wistar kelompok ini diperoleh gambaran histopatologik yang memperlihatkan adanya infiltrasi sel-sel radang PMN yang banyak pada lapisan mukosa sampai submukosa dan edema lamina propria (Gambar 4).



Gambar 4. Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok D. (A) pembesaran 20x10. (Panah hijau: sel-sel radang PMN; Panah kuning: edema).

Kelompok E

Pada tikus wistar kelompok ini diperoleh gambaran histopatologik yang memperlihatkan infiltrasi sedikit sel radang PMN pada lapisan mukosa sampai submukosa dan pembuluh darah kapiler melebar (Gambar 5).



Gambar 5. Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok E. (A) pembesaran 20x10. (B) pembesaran 40x10. (Panah hijau: sel-sel radang PMN; Panah kuning: pelebaran kapiler).

BAHASAN

Daun sirsak kaya akan *Annonaceus acetogenins* yang mengandung senyawa Flavonoid yang memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mencegah kerusakan mukosa lambung akibat radikal bebas.^{6,7} Aspirin merupakan asam asetilsalisilat yang dapat merusak mukosa lambung dan mengubah permeabilitas sawar epitel lambung.¹ Penelitian ini memberikan data mengenai gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak sebelum dan setelah diinduksi dengan aspirin.

Tikus yang tidak mendapatkan perlakuan pada kelompok A memiliki gambaran histologik lambung dengan ciri-ciri yang sesuai dengan lambung normal. Lambung tikus pada kelompok B (pemberian aspirin 30mg/tikus/hari dosis tunggal selama 10 hari) memberikan gambaran histopatologik berupa peradangan akut, yaitu infiltrasi sel-sel radang PMN yang banyak pada lapisan mukosa sampai serosa, edema submukosa, dan pelebaran pembuluh darah kapiler. Peradangan lambung tersebut terjadi akibat efek samping dari aspirin. Peradangan lambung terjadi karena aspirin menghambat sintesis prostaglandin yang menyebabkan penurunan aliran darah menuju mukosa lambung dan penurunan sekresi mukus yang melindungi mukosa lambung.^{1,8} Saat proses radang, leukosit bermigrasi langsung ke tempat jejas dan membersihkan agen yang menginvasi. Leukosit yang bekerja pada radang akut adalah leukosit Polimorfonuklear (PMN). Pada proses ini terjadi perubahan vaskular yaitu vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan permeabilitas vaskular. Perubahan vaskular ini menyebabkan air dan ion mengalir ke dalam jaringan ekstrasvaskular dan terjadi akumulasi cairan (edema).¹

Tikus yang diberikan ekstrak daun sirsak hanya memperlihatkan sedikit perbaikan, seperti yang terlihat pada lambung tikus kelompok C (pemberian ekstrak daun sirsak 80 mg/tikus/hari 15 menit sebelum induksi aspirin

30mg/tikus/hari) dan kelompok D (pemberian aspirin 30 mg/tikus/hari selama 10 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak daun sirsak 80 mg/tikus/hari selama 3 hari). Kedua kelompok ini menunjukkan tanda-tanda gastritis akut yang hampir sama dengan kelompok B, namun infiltrasi sel radang PMN hanya sampai pada lapisan submukosa. Gambaran histopatologik yang sedikit lebih baik terlihat pada tikus kelompok E (pemberian aspirin 30 mg/tikus/hari selama 10 hari dan pellet selama 3 hari), dimana tanda-tanda gastritis akut yang lebih ringan seperti sel radang PMN yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok-kelompok perlakuan yang lain. Jika kelompok E dibandingkan dengan kelompok C dan D dapat dilihat bahwa kelompok E menunjukkan perbaikan yang lebih baik. Perbaikan pada kelompok E dapat terjadi sebagai proses penyembuhan secara fisiologis di lambung. Hal ini membuktikan bahwa penyembuhan secara fisiologis menunjukkan hasil yang sedikit lebih baik dibandingkan pengobatan dengan menggunakan ekstrak daun sirsak.

Pada penelitian sebelumnya pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 400 mg/kgBB pada edema kaki tikus dan pada radang pleura menunjukkan perbaikan pada gambaran histopatologik yaitu migrasi leukosit yang berkurang.⁷ Dosis yang sama pada penelitian ini ternyata tidak memberikan efek perbaikan pada lambung yang sama dengan efek perbaikan pada organ lain. Pada kelompok perlakuan ekstrak daun sirsak (kelompok C dan D) menunjukkan bahwa infiltrasi sel-sel radang PMN hanya terlihat pada lapisan mukosa sampai submukosa. Hal ini membuktikan bahwa walaupun tidak terjadi perbaikan sepenuhnya pada lapisan mukosa, infiltrasi leukosit sudah berkurang dan tidak sampai pada lapisan muskularis dan serosa. Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa ternyata flavonoid menghambat sintesis prostaglandin dengan menghambat enzim sikloxygenase (COX) sehingga terjadi penurunan konversi asam arakhidonat yang merupakan awal dari

respon inflamasi.⁹ Hal ini menunjukkan bahwa daun sirsak dan aspirin memiliki mekanisme antiinflamasi yang sama dan memiliki efek samping yang sama terhadap lambung.

Flavonoid dalam daun sirsak juga memiliki mekanisme menekan sitokin pro inflamasi TNF α & IL β yang diaktifasi oleh makrofag karena adanya respons radang.¹⁰ Hal ini menunjukkan walaupun daun sirsak memiliki efek samping sama dengan aspirin, namun pada hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak mengalami sedikit perbaikan dibanding dengan kelompok yang diberi aspirin. Walaupun peradangan pada kelompok perlakuan ekstrak daun sirsak lebih kurang dari perlakuan aspirin, namun pada kelompok E menunjukkan penyembuhan fisiologis yang lebih baik yang ditandai dengan dengan berkurangnya sel-sel radang PMN.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun sirsak sebelum dan setelah induksi aspirin tidak dapat mengurangi tanda-tanda gastritis akut berupa sel-sel radang, edema, dan pelebaran pembuluh darah kapiler pada gambaran histopatologik lambung tikus wistar.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang efek ekstrak daun sirsak pada lambung tanpa induksi bahan iritan.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan dosis ekstrak daun sirsak yang bervariasi sebagai perbandingan.
3. Perlu dilakukan penelitian tentang efek proteksi daun sirsak diberikan dalam waktu yang lebih lama sebelum induksi bahan iritan.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.** Buku Ajar Patologi Robbins 2 (7th ed).

- Jakarta: EGC; 2007. h. 622-25.
2. Depkes RI. Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011. Agustus 2012. [cited 3 Januari 2016]. Available from: http://www.depkes.go.id/Downloads.PROFIL_DATA_KESEHATAN_INDONESIA_TAHUN_2011.pdf.
 3. **Trubus.** 100 Plus Herbal Indonesia bukti Ilmiah dan Racikan 11. Jakarta: Trubus, 2011; p. 566-7.
 4. **Matsushige A, Matsunami K, Kotake Y, Otsuka H, Ohta S.** Three New Megastimanes from the Leaves of *Annona muricata*. *J Nat Med.* 2012;66:284-91.
 5. **Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali HM, Kadir HA.** *Annona muricata* A Review of Its Traditional Uses Isolated Acetogenin and Biological Activities. *Int Journal Molecular Science.* 2015;6:15625-58.
 6. **Hamid RA, Foong CP, Ahmad Z, Hussain MK.** Antinociceptive and Antiulcerogenic activities of the Ethanolic Extract of *Annona muricata* Leaf. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian J of Pharm.* 2012;22:630-41.
 7. **DeSousa OV, Vieira GD, DePinho RG, Yamamoto CH, Alves MS.** Antinociceptive and Anti Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of *Annona Muricata* Leaves in Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2010;11:2067-78.
 8. **Wilmana FP, Gan S.** Analgesik-Antipiretik, Analgesik Anti-inflamasi Nonsteroid. Dalam: *Farmakologi dan Terapi* (5th ed). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007; p. 231-3.
 9. **Alcararaz MJ, Ferrandiz ML.** Modification of arachidonic metabolism by flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 1987;21:209-29.
 10. **Foong CP, Hamid RA.** Evaluation of Anti-Inflammatory Activities of Ethanolic Extract of *Annona Muricata* Leaves. *Brazilian Journal of Pharmacognosy.* 2012;22:1301-07.