

## **Gambaran histopatologik lambung tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi sari buah nenas (*Ananas comosus* (L.) Merr) setelah induksi asam mefenamat**

<sup>1</sup>Raend Sembiring

<sup>2</sup>Carla Kairupan

<sup>2</sup>Lily L. Loho

<sup>1</sup>Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: raendmaha@gmail.com

**Abstract:** Inflammation of the stomach can be caused by various factors, including the use of non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) drugs such as mefenamic acid. Pineapple (*Ananas comosus* (L.) merr) is a herbal remedy used to treat gastritis. Pineapple contains several nutrients such as vitamin C and bromelain enzyme that are efficacious as anti-inflammatory and antioxidant. This study aimed to determine histopathological features of the gastric of wistar rats (*Rattus norvegicus*) given pineapple juice after induction of mefenamic acid. This was an experimental study using 20 wistar rats divided into four groups; each group consisted of five rats. Group I (negative control) was given no treatment. Group II was induced with mefenamic acid 23.25 mg/day single dose for seven days. Group III was induced with mefenamic acid 23.25 mg/day single dose for seven days then was given no treatment during the next seven days. Group IV was induced with mefenamic acid 23.25 mg/day single dose for seven days then was administered with pineapple juice over the next seven days. Rats in group I and II were terminated on day-8 while those in groups III and IV were terminated on day-15. The results showed that the gastric tissue of rats in group IV had less inflammatory cells but more regenerating cells than those in group II and III. **Conclusion:** Histopathological features of the gaster of wistar rats treated with pineapple juice after the induction of mefenamic acid showed milder signs of acute gastritis and more prominent of cell regeneration/tissue recovery than those given no pineapple juice.

**Keywords:** gastritis, mefenamic acid, pineapple

**Abstrak:** Peradangan lambung dapat disebabkan oleh berbagai faktor, diantaranya penggunaan obat golongan anti-inflamasi non steroidal (AINS) seperti asam mefenamat. Buah nenas (*Ananas comosus* (L.) merr) merupakan salah satu obat herbal yang digunakan untuk mengatasi gastritis. Buah nenas mengandung beberapa bahan nutrisi seperti enzim bromelain dan vitamin C yang berkhasiat sebagai anti inflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologik lambung tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan sari buah nenas setelah induksi asam mefenamat. Jenis penelitian ialah eksperimental menggunakan subyek 20 ekor tikus wistar yang dibagi dalam empat kelompok; setiap kelompok terdiri atas lima ekor tikus. Kelompok I (kontrol negatif) tidak diberi perlakuan. Kelompok II diberikan asam mefenamat 23.25 mg/hari dosis tunggal selama tujuh hari. Kelompok III diberikan asam mefenamat 23.25 mg/hari dosis tunggal selama tujuh hari dan tidak diberikan perlakuan selama tujuh hari berikutnya. Kelompok IV diberikan asam mefenamat 23.25 mg/hari dosis tunggal selama tujuh hari dan diberikan sari buah nenas selama tujuh hari berikutnya. Tikus pada kelompok I dan II diterminasi pada hari ke-8 dan kelompok III dan IV pada hari ke-15. Hasil penelitian menunjukkan gambaran histopatologik lambung tikus wistar berupa infiltrasi sel-sel radang yang lebih sedikit serta sel-sel regenerasi yang lebih aktif dan banyak pada kelompok IV jika dibandingkan kelompok II dan III. **Simpulan:** Gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diinduksi sari buah nenas setelah diberi asam mefenamat menunjukkan tanda-tanda gastritis akut yang lebih ringan dan regenerasi sel/pemulihan jaringan yang lebih menonjol dibandingkan dengan yang tidak diberi sari buah nenas.

**Kata kunci:** gastritis, asam mefenamat, nenas

Peradangan mukosa lambung atau gastritis merupakan kelainan lambung yang sering dialami oleh sebagian besar orang. Menurut data dari World Health Organization (WHO), insiden gastritis di Asia Tenggara sekitar 583.635 dari jumlah penduduk setiap tahunnya. Persentase angka kejadian gastritis di Indonesia menurut WHO cukup tinggi dengan prevalensi 274.396 kasus dari 238.452.952 jiwa penduduk.<sup>1</sup> Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2011, gastritis merupakan salah satu penyakit dari 10 penyakit terbanyak pada pasien inap di rumah sakit di Indonesia dengan jumlah 30.154 kasus.<sup>2</sup>

Gambaran klinik yang ditunjukkan oleh gastritis akut bervariasi dari keluhan abdomen seperti anoreksia, bersendawa, atau mual, sampai gejala yang lebih berat seperti nyeri epigastrium, muntah, perdarahan, dan hematemesis.<sup>3</sup> Peradangan mukosa lambung mungkin disertai perdarahan ke dalam mukosa dan, pada kasus yang lebih parah, terlepasnya epitel mukosa superfisial (erosi).<sup>4</sup>

Salah satu penyebab kerusakan lambung ialah penggunaan obat anti inflamasi non steroid (AINS); salah satunya ialah asam mefenamat. Obat AINS merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Semua AINS dapat menimbulkan efek iritasi pada mukosa lambung; efek utamanya yaitu menghambat prostaglandin yaitu enzim yang berperan penting untuk proteksi mukosa lambung.<sup>5</sup>

Berbagai pengobatan menggunakan bahan alami dipercaya dapat mengatasi gastritis. Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) merupakan sejenis tumbuhan tropis yang berasal dari Brasil, Bolivia, dan Paraguay yang digunakan sebagai obat karena kandungan nutrisinya. Kandungan nutrisi yang dimiliki nanas, seperti: vitamin C, B1, B6, dan A, mangan, kalsium, tembaga, besi, magnesium, serat pangan, folat, enzim bromelain, serta asam pantotenik. Tanaman ini juga memiliki khasiat sebagai antiradang karena memiliki enzim bromelain, dan antioksidan yang terdapat pada vitamin C; juga dapat membantu

mencerna makanan di dalam lambung.<sup>6,7</sup>

Berdasarkan pernyataan di atas, peneliti terdorong melakukan penelitian untuk mengetahui gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) setelah diinduksi asam mefenamat.

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan ialah eksperimental. Penelitian dilakukan pada periode September sampai Desember 2016 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Subjek penelitian ini ialah 20 ekor tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi dalam satu kelompok kontrol negatif dan tiga kelompok perlakuan. Tiap kelompok terdiri dari lima ekor tikus.

Kelompok I (kontrol negatif), tikus Wistar tidak diberi perlakuan selama tujuh hari. Kelompok II, tikus wistar diberikan asam mefenamat 23.25 mg/hari selama tujuh hari. Kelompok III, tikus Wistar diberikan asam mefenamat 23.25 mg/hari selama tujuh hari, kemudian tidak diberi perlakuan hingga hari ke-14. Kelompok IV, tikus Wistar diberikan asam mefenamat 23.25 mg/hari selama tujuh hari, dilanjutkan dengan pemberian perasan buah nanas 3,72 ml/sajian selama tujuh hari. Asam mefenamat dan perasan buah nanas diberikan dalam dosis tunggal per oral menggunakan sonde lambung. Terminasi dilakukan pada hari ke-8 untuk tikus di kelompok I dan II dan hari ke-15 untuk tikus di kelompok III dan IV.

## HASIL PENELITIAN

Pada tikus Wistar kelompok I diperoleh gambaran histopatologik lambung yang normal. Lapisan mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa dalam keadaan normal dengan sedikit sel-sel radang pada lapisan mukosa (Gambar 1).

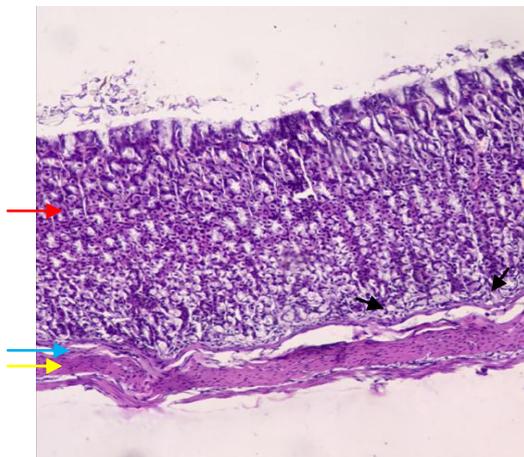
Pada tikus Wistar kelompok II diperoleh gambaran histopatologik lambung yang memperlihatkan sel-sel radang dalam jumlah yang banyak pada lapisan mukosa, muskularis, dan serosa.

Selain itu terdapat pula erosi epitel pada beberapa area mukosa, edema jaringan, dan vasodilatasi pembuluh darah. Pada kelompok ini terlihat pula sejumlah kecil sel yang mengalami regenerasi (Gambar 2 dan 3).

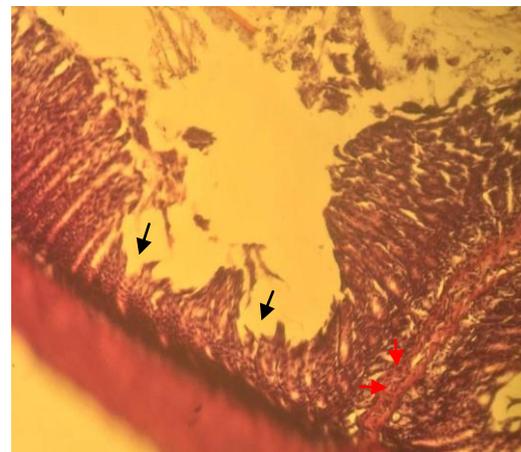
Pada tikus Wistar kelompok III diperoleh gambaran histopatologik lambung yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok II, tetapi masih memperlihatkan tanda-tanda radang seperti sel-sel radang dalam jumlah yang sedikit

pada lapisan mukosa, vasodilatasi pembuluh darah, dan edema jaringan. Tampak pula banyak sel regenerasi (Gambar 4 dan 5).

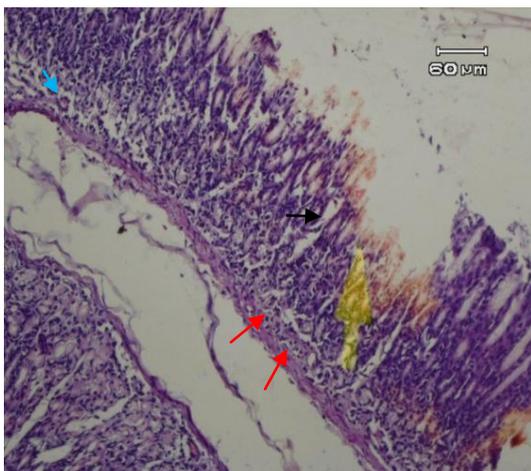
Pada tikus Wistar kelompok IV diperoleh gambaran histopatologik lambung yang lebih baik dari kelompok II maupun III. Tampak sedikit sel radang pada bagian mukosa, edema, vasodilatasi pembuluh darah, dan permukaan mukosa yang rata tanpa erosi. Terlihat pula banyak sel regenerasi (Gambar 6 dan 7).



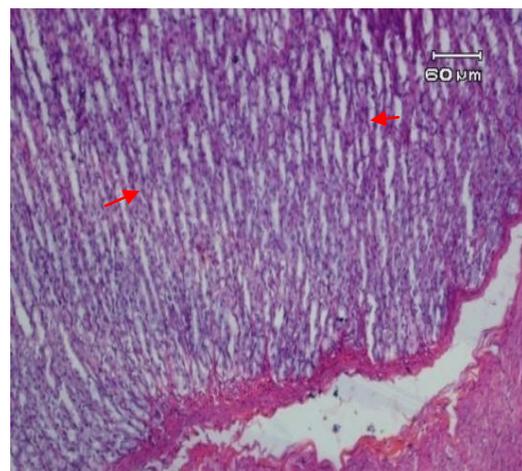
**Gambar 1.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok I. Tampak lapisan mukosa (panah merah), lapisan submukosa (panah biru), dan lapisan muskularis (panah kuning) dalam keadaan normal dengan sedikit sel-sel radang (panah hitam).



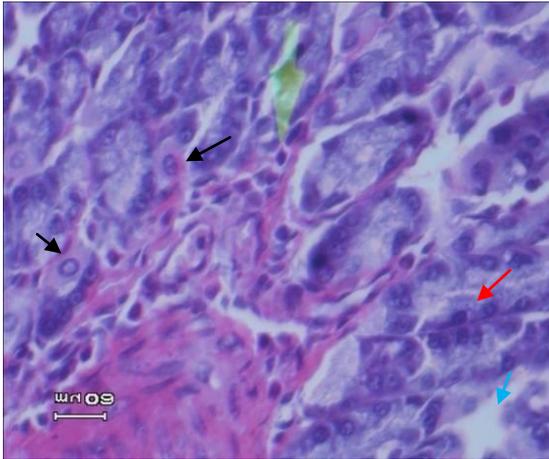
**Gambar 2.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok II. Tampak erosi epitel permukaan mukosa (panah hitam) dan sel-sel radang (panah merah).



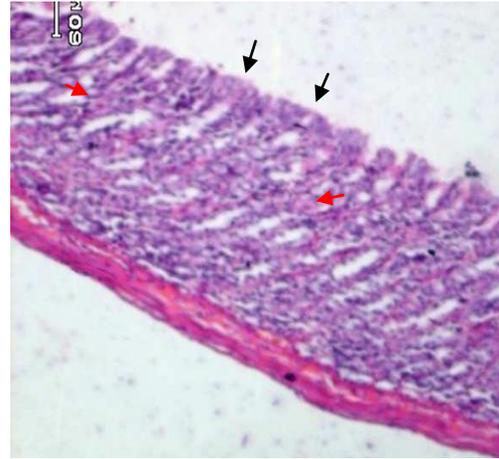
**Gambar 3.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok II. Tampak adanya edema jaringan (panah hitam), sel-sel radang (panah merah), dan vasodilatasi pembuluh darah (panah biru).



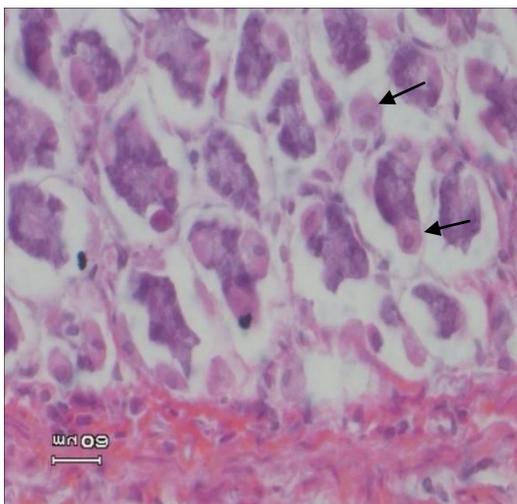
**Gambar 4.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok III. Tampak terjadi sel-sel regenerasi (panah merah)



**Gambar 5.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok III. Tampak adanya sel-sel radang dalam jumlah sedikit (panah merah), edema (panah biru), dan sel-sel regenerasi (panah hitam).



**Gambar 6.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok IV. Tampak epitel permukaan mukosa yang rata tanpa adanya erosi (panah hitam), dan sel-sel regenerasi (panah merah).



**Gambar 7.** Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar kelompok IV. Tampak banyak sel regenerasi (panah hitam).

## BAHASAN

Gambaran mikroskopis lambung tikus kelompok I (kontrol negatif) sesuai dengan gambaran mikroskopik lambung normal. Terdapat sedikit sel radang pada lapisan mukosa yang masih dalam batas normal pada lambung.<sup>8</sup>

Lambung tikus Wistar yang diberikan asam mefenamat 23,25 mg/hari selama tujuh hari (kelompok II) menunjukkan gambaran histopatologik gastritis akut dan adanya erosi mukosa. Asam mefenamat menghambat sintesis prostaglandin sehingga aliran darah mukosa lambung

berkurang yang menyebabkan peningkatan asam lambung dan penurunan sekresi mukus yang berfungsi sebagai pelindung mukosa lambung. Dengan demikian sistem pertahanan dari lambung terganggu dan terjadi proses peradangan akut.<sup>3,4,5</sup> Selain itu, sifat asam dan lipofilik yang dimiliki oleh asam mefenamat sebagai obat AINS mempermudah terperangkapnya ion hidrogen masuk mukosa lambung dan menimbulkan kerusakan yang mengakibatkan terjadinya erosi pada epitel permukaan mukosa lambung.<sup>9-11</sup> Asam mefenamat dosis maksimal (23,25 mg/hari) yang diberikan pada tikus selama tujuh hari menyebabkan kelainan pada lambung berupa peradangan akut serta erosi epitel mukosa lambung.

Gambaran mikroskopis lambung tikus Wistar yang diberi perlakuan asam mefenamat 23,25 mg/hari selama tujuh hari dan tidak diberi perlakuan selama tujuh hari berikutnya (kelompok III) sudah mulai menunjukkan tanda-tanda perbaikan lambung, jika dibandingkan dengan kelompok II, yaitu berkurangnya sel-sel radang dan adanya sel-sel regenerasi. Tikus Wistar yang diberi sari buah nenas selama tujuh hari setelah diberikan asam mefenamat 23,25 mg/hari selama tujuh hari (kelompok IV), secara umum mulai menunjukkan gambaran histopatologik

lambung normal seperti kelompok I. Proses regenerasi sel-sel mukosa juga tampak lebih aktif jika dibandingkan dengan yang terlihat pada tikus yang tidak diberi sari buah nanas (kelompok III).

Adanya sel-sel regenerasi menandakan bahwa sedang terjadi proses pemulihan di jaringan. Pada proses peradangan, sel-sel radang yang direkrut menghasilkan mediator yang merangsang sintesis matriks ekstrasel (ECM) yang baru. Oleh karena itu, pada proses peradangan, pemulihan jaringan dimulai sangat dini dengan melibatkan mekanisme migrasi, proliferasi, diferensiasi sel, serta sintesis matriks.<sup>12</sup>

Banyaknya sel regenerasi pada mukosa lambung tikus yang diberi sari buah nanas menandakan proses pemulihan jaringan pada kelompok ini terjadi lebih cepat/dini dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi sari buah nanas. Hal ini diduga terjadi oleh efek terapi anti-inflamasi dari enzim bromelain dan efek antioksidan dari vitamin C yang terdapat pada sari buah nanas terhadap kerusakan yang disebabkan AINS.<sup>13-15</sup> Efek terapi dari enzim bromelain yaitu dapat meningkatkan aktivitas fibrinolitik serum dengan cara mengubah plasminogen menjadi plasmin yang dapat berfungsi sebagai pemecah gumpalan darah yang menghambat aliran darah, mengurangi kadar fibrinogen plasma dan menurunkan kadar bradikinin yang menghasilkan penurunan permeabilitas pembuluh darah sehingga mengurangi edema dan nyeri.<sup>16,17</sup> Selain itu dapat juga dengan mediasi tingkat prostaglandin (dengan mengurangi kadar PGE2 dan tromboksan A2), serta dapat meningkatkan PGI2 untuk memodulasi sitokin inflamasi (TNF dan IL-1). Vitamin C berkhasiat sebagai antioksidan dapat menangkal radikal bebas.<sup>15</sup> Dengan demikian, efek anti-inflamasi dari bromelain dan antioksidan dari vitamin C diperkirakan dapat berperan mengurangi edema dan menurunkan tingkat nyeri yang dirasakan penderita.<sup>15-17</sup>

Berdasarkan hasil penelitian ini, pemberian sari buah nanas setelah induksi asam mefenamat memperlihatkan efek

percepatan proses penyembuhan jaringan lambung yang mengalami peradangan dan kerusakan akibat efek obat asam mefenamat.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gambaran histopatologik lambung tikus Wistar yang diberi sari buah nanas setelah induksi asam mefenamat menunjukkan sel-sel radang yang lebih sedikit dan regenerasi sel/pemulihan jaringan yang lebih baik, jika dibandingkan dengan yang tidak diberi sari buah nanas.

## SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang bagaimana mekanisme sari buah nanas dapat melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat bahan iritatif yang berbeda dengan dosis dan waktu yang berbeda.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kandungan zat aktif lain yang terdapat pada buah nanas dalam penyembuhan terhadap gangguan lambung.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Khusna LU, Fahrur N, Faizah BR.** Hubungan tingkat pengetahuan dengan upaya pencegahan kekambuhan gastritis di wilayah kerja Puskesmas Gatak Sukoharjo. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2016.
2. Depkes RI. Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011. Agustus 2012. [cited 2016 Nov 1]. Available from: URL: [http://www.depkes.go.id/Downloads.PROFIL\\_DATA\\_KESEHATAN\\_INDONESIA\\_TAHUN\\_2011.pdf](http://www.depkes.go.id/Downloads.PROFIL_DATA_KESEHATAN_INDONESIA_TAHUN_2011.pdf).
3. **Lindseth GN.** Gangguan lambung dan duodenum. In: Price SA, Wilson LM, Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit Volume 1 (6th ed). Jakarta: EGC, 2005; p. 417-36.
4. **Crawford JM, Kumar V.** Rongga mulut dan saluran gastrointestinal. In: Hartanto H, Darmaniah N, Wulandari N, alih bahasa. Buku Ajar Patologi Volume 2 (7th ed). Jakarta: EGC,

- 2007; p. 622-31.
5. **Wilmana F, Gan S.** Analgesik-antipiretik, analgesik anti-inflamasi nonsteroid, dan obat gangguan sendi lainnya. In: Gunawan SG, Nafrialdi RS, Elysabeth, editors. *Farmakologi dan Terapi* (5th ed). Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2011; p. 230-46.
  6. **Utami P.** *Buku Pintar Tanaman Obat*. Jakarta: Agromedia Pustaka, 2008; p. 182-3.
  7. **Sobir.** *Buku Pintar Budi Daya Tanaman Buah Unggul Indonesia*. Jakarta: Agromedia Pustaka, 2009; p. 175-80.
  8. **Tortora GJ, Derrickson BH.** *Principles of Anatomy and Physiology* (13 ed). Asia: Wiley, 2012; p. 982-7.
  9. **Mitchell RN, Cotran RS.** Infllmasi akut dan kronik. In: Hartanto H, Darmaniah N, Asroruddin M, editors. *Buku Ajar Patologi* (7th ed). Jakarta: EGC, 2007; p. 35-56.
  10. **Gosal F, Paringkoan B, Wenas NT.** Patofisiologi dan penanganan gastropati obat antiinflamasi nonsteroid. *J Indon Med Assoc.* 2012;62:444-9.
  11. **Tarigan P.** Tukak gaster. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati Seditor, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I* (4th ed). Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; p. 338-48.
  12. **Mitchell RN, Cotran RS.** Pemulihan jaringan: Regenerasi dan fibrosis sel. In: Hartanto H, Darmaniah N, Asroruddin M, editors. *Buku Ajar Patologi* (7th ed). Jakarta: EGC, 2007; p. 65-75.
  13. **Riccioti E, FitzGerald GA.** Prostaglandins and Inflammation. *Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):986-1000.
  14. **Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R.** Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomedical Reports.* 2016;5:283-8.
  15. **Drake IM, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon MF, Schorah CJ, White KLM, et al.** Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis.* 1996;17(3): 559-62.
  16. **Kelly GS.** Bromelain: A literature review and discussion of its therapeutic applications. *Alt Med Rev.* 1996;1(4):245-7.
  17. **Brien S, Lewith G, Middleton D, Walker A, Hicks SM.** Bromelain as a treatment for osteoarthritis: a review of clinical studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004;1(3):251-7.