

Efek perlindungan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap kerusakan histologis lambung mencit yang diinduksi aspirin

The effect of meniran (*Phyllanthus niruri*) extract protection on mice gastric histology damage induced by aspirin

PEDIANA RACHMAWATI, ENDANG LISTYANINGSIH SUPARYANTI, ISDARYANTO

Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret. Jl. Ir. Sutami 36A Surakarta 57126, Jawa Tengah

Manuskrip diterima: 5 April 2010. Revisi disetujui: 27 Juni 2010.

Abstract. Rachmawati P, Suparyanti EL, Isdaryanto. 2010. The effect of meniran (*Phyllanthus niruri*) extract protection on mice gastric histology damage induced by aspirin. *Biofarmasi* 8: 41-46. This experiment aimed to determine the effect of meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) extract protection on mice (*Mus musculus*) gastric histology damage induced by aspirin. This study belongs to an experimental laboratory research with post-test only controlled group design. The tested animals used were 25 Swiss Webster male mice in 6-8 weeks age and ± 20 g body weight, divided into 5 groups: (i) control group (K) that given with 0.2 mL CMC, Na 0.5% and 0.1 mL aquadest, (ii) treatment group I (PI) that given with 0.2 mL aquadest and 0.1 mL aspirin with a dosage of 1.7 mg/20 g BW mice per oral, (iii) treatment group II (PII) that given with 0.2 mL meniran extract with a dosage of 1.3 mg/20 g BW per oral and 0.1 mL aspirin with a dosage of 1.7 mg/20 g BW mice per oral, (iv) treatment group III (PIII) that given with 0.2 mL meniran extract with a dosage of 2.6 mg/20 g BW per oral and 0.1 mL aspirin with a dosage of 1.7 mg/20 g BW mice per oral, and (v) a positive control group (PIV) that given with 0.2 Cimetidine with a dosage of 2.6 mg/20 g BW per oral and 0.1 mL aspirin with a dosage of 1.7 mg/20 g BW mice per oral. The gastric histological description could be seen with a bright light microscope with 100x magnification followed by 400x magnification. Then, the gastric histological description was divided into normal, light damage, and heavy damage. The data obtained were analyzed by using Kruskal Wallis and Mann Whitney statistical tests at $\alpha = 0.05$. The results of Kruskal Wallis statistical test showed that there was at least one population with a value that higher than other population. The result of Mann Whitney statistical test showed that there was a significant difference between groups K-PI, PI-PII, PII-PIII, and PII-PIV, and no significant difference between K-PII, K-PIII, K-PIV, PII-PIII, PII-PIV, and PIII-PIV. The conclusion of the research was the meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) extract can give a protection on mice (*Mus musculus*) gastric histological damage induced by aspirin.

Keywords: Aspirin, gastric histological damage, meniran, *Phyllanthus niruri*

PENDAHULUAN

Obat antiinflamasi nonsterooid (OAINS) merupakan kelompok obat yang paling banyak dikonsumsi di seluruh dunia untuk mendapatkan efek analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi. Obat ini merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Salah satu OAINS yang sering digunakan dan merupakan prototipe awal adalah aspirin (Wilmana dan Gan 2007). OAINS, termasuk aspirin, menyebabkan perubahan kualitatif mukus lambung yang dapat mempermudah terjadinya degradasi mukus oleh pepsin. Selain itu, aspirin bersifat merusak mukosa lambung dengan merusak permeabilitas sawar epitel sehingga memungkinkan difusi balik asam klorida (HCl) yang mengakibatkan kerusakan jaringan, terutama pembuluh darah (Price dan Wilson 2006).

Aspirin mempunyai beberapa efek samping, terutama pada sistem gastrointestinal, berupa dispepsia, nyeri epigastrik, mual, muntah, dan perdarahan pada lambung. Hal ini dapat dijelaskan bahwa aspirin menghambat *cyclooxygenase-1* (COX-1) lebih besar daripada *cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 mensintesis prostaglandin,

sehingga terhambatnya COX-1 diikuti juga dengan terhambatnya prostaglandin, yang merupakan salah satu aspek pertahanan mukosa lambung disamping mukus, bikarbonat, resistensi mukosa, dan aliran darah mukosa. Dengan terhambatnya pembentukan prostaglandin maka akan terjadi gangguan barier mukosa lambung, berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, berkurangnya aliran darah mukosa, serta terhambatnya proses regenerasi epitel mukosa lambung, sehingga akan mudah terserang tukak lambung (Soelistiono 2002).

Banyak penelitian telah dilakukan untuk tetap mengoptimalkan fungsi aspirin dan mencegah efek sampingnya, khususnya perdarahan mukosa lambung. Sebagian besar penelitian tersebut banyak dilakukan dengan memanfaatkan potensi alam seiring berkembangnya iklim gerakan kembali ke alam (*back to nature*) yang dalam pelaksanaannya membiasakan hidup dengan menghindari bahan-bahan kimia sintesis dan lebih mengutamakan bahan-bahan alami. Semua hal yang bersifat alami semakin digemari dan dicari oleh sebagian besar masyarakat. Salah satunya adalah penggunaan tumbuhan untuk pengobatan (Kardinan dan Kusuma 2004).

Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) merupakan salah satu jenis tumbuhan liar yang berkhasiat obat. Ekstrak meniran secara klinis telah terbukti bersifat immunostimulan atau mampu meningkatkan daya tahan tubuh (Hirschmann dan Yesilida 2007).

Meniran kaya akan berbagai senyawa fitokimia seperti flavonoid yang terdiri dari *astragalin*, *quercetin*, *quercetol*, dan *quercitrin* (Shokunbi dan Odetola 2008). *Quercetin* bekerja dengan menghambat enzim histidin dekarboksilase, sehingga sintesis histamin terhambat. Histamin yang dihasilkan akan memacu sekresi cairan lambung, khususnya HCl. Asam lambung yang berlebih menyebabkan rusaknya sel mukosa lambung (Wilmana dan Gan 2007). Disamping itu, meniran juga mengandung tanin dan kalium (Kardinan dan Kusuma 2004).

Meniran telah dilaporkan bersifat gastroprotektif dan hepatoprotektif (Raphael dan Kuttan 2003). Beberapa hasil studi sebelumnya menunjukkan bahwa kandungan senyawa dalam meniran bersifat antioksidan dan antidiabetik (Kumaran dan Karunakaran 2007). Adanya efek merusak dari aspirin terhadap mukosa lambung dan adanya kandungan gastroprotektif dari meniran, menjadi pijakan untuk mengetahui manfaat lebih lanjut tentang meniran, serta khasiat meniran dalam melindungi kerusakan lambung akibat aspirin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) dalam memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan aspirin.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan meliputi kandang hewan percobaan, timbangan, sonde lambung, alat bedah hewan percobaan (*scalpel*, pinset, gunting, jarum, meja lilin), peralatan untuk pembuatan preparat histologi, mikroskop cahaya, dan gelas ukur. Sementara itu, bahan-bahan yang digunakan meliputi hewan percobaan berupa mencit (*Mus musculus*), makanan hewan percobaan (pelet dan air PAM), ekstrak meniran, suspensi aspirin, suspensi Cimetidin, dan akuades.

Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dan merupakan tahap awal sebelum diterapkan pada manusia (*trial clinic*). Perlakuan diberikan terhadap sampel berupa hewan percobaan di laboratorium kemudian hewan uji diobservasi dan dilakukan pengambilan data (Taufiqurrohman 2003). Pada penelitian ini digunakan metode *The post-test only controlled group design*.

Subjek penelitian

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Swiss Webster sebanyak 25 ekor berumur 6-8 minggu dengan berat badan ± 20 g, yang didapatkan dari Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Teknik sampling

Teknik yang dipakai untuk pengambilan sampel adalah *incidental sampling*. Kriteria yang dijadikan pemilihan antara lain variasi genetik galur Swiss Webster, jenis kelamin (jantan), umur 6-8 minggu, berat badan (± 20 g), dan jenis makanan (disamakan). Populasi mencit yang telah memenuhi kriteria tersebut kemudian diambil sebanyak 25 ekor, kemudian dikelompokkan secara randomisasi ke dalam 5 kelompok perlakuan, sehingga masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor mencit. Penetapan besar sampel dilakukan dengan menggunakan rumus Federer sebagai berikut.

$$(n-1) \times (t-1) > 15$$

Keterangan:

n = besar sampel setiap kelompok

t = banyaknya kelompok

$$(n-1) \times (5-1) > 15$$

$$(n-1) \times 4 > 15$$

$$(n-1) > 3,75$$

$$n > 4,75$$

Dengan demikian, setiap kelompok minimal harus terdiri dari 4,75 sampel hewan uji. Pada penelitian ini digunakan 5 ekor mencit pada tiap kelompok.

Rancangan penelitian

Sebanyak 25 ekor hewan uji dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan sebagai berikut: (i) K: Kelompok kontrol yang diberi 0,2 mL CMC-Na 0,5% dan 0,1 mL akuades. (ii) P1: Kelompok perlakuan pertama, diberikan 0,2 mL akuades dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral. (iii) P2: Kelompok perlakuan kedua, diberikan 0,2 mL ekstrak meniran 1,3 mg/20 g BB mencit secara per oral dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral. (iv) P3: Kelompok perlakuan ketiga, diberikan 0,2 mL ekstrak meniran 2,6 mg/20 g BB secara per oral dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral. (v) P4: Kelompok perlakuan keempat, diberikan 0,2 mL Cimetidin dosis 0,26 mg/20 g BB dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral.

Cara kerja

Membuat ekstrak meniran dan suspensi ekstrak

Meniran segar ditimbang, kemudian dicuci, ditiriskan, dan dikeringkan dengan oven 45°C selama 48 jam. Sampel yang sudah dikeringkan selanjutnya dibuat serbuk dan diayak pada saringan dengan diameter lubang ayakan 1 mm. Serbuk herba meniran ditambah dengan etanol 70%, kemudian diaduk selama 30 menit dan didiamkan selama 24 jam. Setelah didiamkan selama 24 jam, sampel disaring sebanyak 3 kali sehingga didapatkan ampas dan filtrat.

Filtrat diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* dan pemanas *waterbath* beruhu 70°C sehingga diperoleh ekstrak kental meniran. Ekstrak kental tersebut dituang ke dalam cawan porselin, kemudian dipanaskan dengan pemanas *waterbath* sambil terus diaduk sehingga didapatkan ekstrak meniran. Dari 100 g berat serbuk herba meniran diperoleh ekstrak meniran sebesar 15 g. Untuk membuat larutan ekstrak meniran digunakan larutan CMC-Na 0,5% yang dilarutkan dengan akuades sambil dipanaskan dan terus diaduk sampai volume 100 mL. Pembuatan ekstrak dilakukan di LPPT Unit I Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Sebelum dilakukan penelitian, terlebih dahulu ditentukan dosis yang akan digunakan untuk penelitian. Dosis ekstrak meniran pada manusia adalah 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB (Shokunbi dan Odetola 2008). Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke mencit dengan berat badan 20 g adalah 0,0026 (Ngatidjan 1990).

Perhitungan dosis meniran yang digunakan adalah sebagai berikut:

Konversi dosis meniran 500 mg/kg BB

$$= 500 \times 0,0026$$

$$= 1,3 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

Konversi dosis meniran 1000 mg/kg BB

$$= 1000 \times 0,0026$$

$$= 2,6 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

Ekstrak meniran dengan dosis 1,3 mg/20 g BB mencit (0,2 mL) diberikan pada kelompok perlakuan kedua, sedangkan dosis 2,6 mg/20 g BB mencit (0,2 mL) diberikan pada kelompok perlakuan ketiga selama 17 hari. Pada hari 15-17, hewan uji diberikan ekstrak meniran 1 jam sebelum pemberian aspirin (Shokunbi dan Odetola 2008).

Dosis dan pengenceran aspirin

Dosis toksik aspirin pada manusia adalah 600 mg/kg BB tikus (Sangelorang 1998). Dosis toksik aspirin untuk tikus berdasarkan tabel konversi manusia dengan berat badan 200 g dan dengan faktor konversi 0,14 (Ngatidjan 1990) yaitu:

$$= 600 \times 0,14$$

$$= 84 \text{ mg/kg BB mencit}$$

$$= 1,68 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

$$\approx 1,7 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

Suspensi aspirin dibuat dengan cara melarutkan aspirin ke dalam akuades. Untuk pemberian 0,1 mL larutan aspirin, aspirin tablet 500 mg dilarutkan ke dalam akuades sebanyak $= 500/z = 1,7/0,1$. Nilai z diperoleh hasil sebesar 29,4 mL \approx 29 mL (pelarut). Aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit (0,1 mL) diberikan secara per oral pada kelompok perlakuan 1, 2, 3, dan 4 pada hari ke-(15-17) satu kali sehari.

Dosis dan pengenceran Cimetidin

Dosis pemeliharaan untuk ulkus lambung adalah 10-200 mg/hari (Massarrat et al. 1981). Dosis Cimetidin setiap kali pemberian adalah 100 mg/kg BB manusia (Shokunbi dan Odetola 2008). Nilai konversi manusia (70 kg) ke mencit (20 g) adalah 0,0026 (Ngatidjan 1990) dengan perhitungan sebagai berikut:

$$= 100 \times 0,0026$$

$$= 0,26 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

Tablet Cimetidin 200 mg memerlukan pelarut (akuades) sebanyak: $200/z = 0,26/0,2$ sehingga nilai z diperoleh hasil 153,8 mL \approx 154 mL (pelarut).

Pemberian Cimetidin dengan dosis 0,26 mg/20 g BB pada hari ke-(1-14) dilakukan satu kali sehari (0,2 mL). Pada hari ke-(15-17) dilakukan satu kali sehari (0,2 mL) sebelum pemberian aspirin (0,1 mL). Pemberian Cimetidin hanya berfungsi sebagai pembanding.

Pengelompokan subjek

Sebelum diberi perlakuan, mencit diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Selanjutnya, hewan uji diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan sebagai berikut: (i) K = Kelompok kontrol yang diberi 0,2 mL CMC-Na 0,5% dan 0,1 mL akuades, (ii) P1 = kelompok perlakuan pertama, diberikan 0,2 mL akuades dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral, (iii) P2 = kelompok perlakuan kedua, diberikan 0,2 mL ekstrak meniran 1,3 mg/20 g BB mencit secara peroral dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral, (iv) P3 = kelompok perlakuan ketiga, diberikan 0,2 mL ekstrak meniran 2,6 mg/20 g BB secara per oral dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral, serta (v) P4 = kelompok perlakuan empat, diberikan 0,2 mL Cimetidin dosis 0,26 mg/20 g BB dan 0,1 mL aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit secara per oral.

Pengukuran hasil

Setelah diberi perlakuan selama 17 hari, semua hewan percobaan dikorbankan dengan cara dislokasi leher, kemudian organ lambung bagian curvatura minor diambil untuk selanjutnya dibuat preparat lambung dengan metode blok parafin dengan pengecatan Hematoksin-Eosin (HE). Tahap tersebut dilakukan pada hari ke-18 agar efek perlakuan masih tampak (Cahyawati 2006). Pengambilan preparat dilakukan pada bagian curvatura minor karena daerah tersebut merupakan daerah dengan vaskularisasi minimal sehingga mudah dirusak oleh zat-zat yang bersifat erosif terhadap lambung (Sangelorang 1998). Pengambilan preparat pada curvatura minor juga dilakukan untuk penyeragaman sampel. Dari tiap-tiap lambung mencit dibuat 3 irisan dengan tebal tiap irisan $\pm 4 \mu\text{m}$. Pengamatan preparat dilakukan dengan perbesaran 100x dilanjutkan dengan perbesaran 400x. Pengamatan dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya kelainan pada lambung. Gambaran pada lambung diklasifikasikan menjadi normal, kerusakan ringan, dan kerusakan berat. Dari tiap lambung diperoleh 3 gambaran histologis, sehingga dalam satu kelompok diperoleh 15 gambaran histologis lambung. Kemudian data yang diperoleh diuji dengan uji statistik.

Analisis data

Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan di antara semua kelompok perlakuan, data yang diperoleh diuji dengan menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis ($\alpha=0,05$), kemudian untuk mengetahui perbedaan di antara dua kelompok perlakuan digunakan uji statistik Mann-Whitney ($\alpha=0,05$) (Murthi 1994). Analisis data dilakukan dengan

menggunakan program komputer SPSS 15.0 Windows.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian

Pada penelitian ini didapatkan data hasil pengamatan dari masing-masing kelompok. Berdasarkan hasil pengamatan didapatkan gambaran mikroskopis lambung dalam kondisi normal, mengalami kerusakan ringan, dan mengalami kerusakan berat. Pada tiap mencit dibuat 3 irisan jaringan lambung (3 preparat). Tiap preparat kemudian diamati, apabila diperoleh gambaran normal maka diberi skor 0, apabila terjadi kerusakan ringan maka diberi skor 1, dan apabila terjadi kerusakan berat maka diberi skor 2, sehingga dari tiap kelompok terdapat 15 gambaran mikroskopis lambung. Data hasil pengamatan untuk masing-masing kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3, dan kelompok perlakuan 4 disajikan pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil pengamatan mikroskop pada kelompok kontrol (K) didapatkan satu sampel dengan gambaran histologis normal, 14 sampel mengalami kerusakan ringan, dan tidak ada sampel yang mengalami kerusakan berat. Pada kelompok perlakuan 1 (P1) didapatkan 3 sampel mengalami kerusakan ringan, 12 sampel mengalami kerusakan berat, dan tidak diperoleh gambaran histologis normal. Pada kelompok perlakuan 2 (P2) didapatkan 15 sampel mengalami kerusakan ringan tanpa ada gambaran histologis normal dan kerusakan berat. Pada kelompok perlakuan 3 (P3) didapatkan 15 sampel mengalami kerusakan ringan tanpa ada gambaran histologis normal dan kerusakan berat. Pada kelompok perlakuan 4 (P4) didapatkan 15 sampel mengalami kerusakan ringan tanpa ada gambaran histologis normal dan kerusakan berat.

Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan secara mikroskopis selanjutnya dilakukan uji statistik menggunakan program komputer SPSS 15.0 Windows. Terdapat 2 uji statistik yang digunakan yaitu uji statistik Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney.

Uji statistik Kruskal-Wallis dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan dalam seluruh kelompok populasi. Hasil yang diharapkan dalam uji ini adalah perbedaan yang signifikan atau terdapat perbedaan gambaran histologis lambung mencit yang hanya diberi akuades dan CMC-Na 0,5% (kelompok kontrol) dengan perlakuan aspirin saja (kelompok P1), perlakuan aspirin dan ekstrak meniran dosis 1 (kelompok P2), perlakuan aspirin dan ekstrak meniran dosis 2 (kelompok P3), atau dengan perlakuan aspirin dan Cimetidin (kelompok P4).

Sementara itu, uji statistik Mann-Whitney bertujuan untuk mengetahui letak adanya perbedaan dalam populasi. Uji ini dilakukan antara kelompok kontrol dengan kelompok P1, kelompok kontrol dengan kelompok P2, kelompok kontrol dengan kelompok P3, kelompok kontrol dengan kelompok P4, kelompok P1 dengan kelompok P2, kelompok P1 dengan kelompok P3, kelompok P1 dengan

kelompok P4, kelompok P2 dengan kelompok P3, kelompok P2 dengan kelompok P4, dan kelompok P3 dengan kelompok P4. Hasil yang diharapkan pada uji ini adalah dapat diketahui kelompok-kelompok yang menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan hasil perhitungan statistik dengan Kruskal-Wallis diperoleh nilai $p=0,000$ dan nilai hitung H sebesar 53,430. Nilai ini lebih besar daripada harga χ^2_t pada tabel ($\alpha=0,05$ dan $df=4$) yaitu 9,488. Oleh karena nilai H hitung $> \chi^2_t$ atau nilai $p<0,05$ maka hipotesis nihil ditolak dan hipotesis kerja diterima. Jadi, terdapat perbedaan yang signifikan di antara lima kelompok perlakuan.

Pada lima kelompok sampel terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga uji statistik dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Berdasarkan hasil uji Mann-Whitney ($\alpha=0,05$) terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan P1, kelompok P1 dan P2, kelompok P1 dan P3, serta kelompok P1 dan P4. Adapun antara kelompok kontrol dan P2, kelompok kontrol dan P3, kelompok kontrol dan P4, kelompok P2 dan P3, kelompok P2 dan P4, serta kelompok P3 dan P4 terdapat perbedaan yang tidak signifikan. Data hasil perhitungan berdasarkan uji Mann-Whitney ($\alpha=0,05$) dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada Tabel 2 terlihat bahwa antara kelompok kontrol dan P1 didapatkan U hitung $< U$ tabel atau nilai $p<0,05$, sehingga hipotesis nihil ditolak dan hipotesis kerja diterima. Jadi, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan P1. Hasil yang sama juga terlihat antara kelompok P1 dan P2, kelompok P1 dan P3, serta kelompok P1 dan P4, yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok P1 dan P2, antara kelompok P1 dan P3, serta antara kelompok P1 dan P4.

Tabel 1. Hasil pengamatan kerusakan histologis lambung mencit pada tiap-tiap kelompok perlakuan

Kelompok	Normal	Kerusakan Ringan	Kerusakan Berat	Jumlah
K (Kontrol)	1	14	0	15
P1	0	3	12	15
P2	0	15	0	15
P3	0	15	0	15
P4	0	15	0	15

Keterangan: Pengelompokan subjek K, P1, P2, P3, P4 dapat diperiksa pada metode

Tabel 2. Hasil perhitungan dengan uji Mann-Whitney ($\alpha=0,005$) pada lima kelompok sampel

Kelompok	U-hitung	U-tabel	Nilai p	Keterangan
K-P1	21,0	64	0,000	Perbedaan signifikan
K-P2	105,0	64	0,317	Perbedaan tidak signifikan
K-P3	105,0	64	0,317	Perbedaan tidak signifikan
K-P4	105,0	64	0,317	Perbedaan tidak signifikan
P1-P2	22,5	64	0,000	Perbedaan signifikan
P1-P3	22,5	64	0,000	Perbedaan signifikan
P1-P4	22,5	64	0,000	Perbedaan signifikan
P2-P3	112,5	64	1,000	Perbedaan tidak signifikan
P2-P4	112,5	64	1,000	Perbedaan tidak signifikan
P3-P4	112,5	64	1,000	Perbedaan tidak signifikan

Keterangan: Pengelompokan subjek K, P1, P2, P3, P4 dapat diperiksa pada metode

Tabel 2 memperlihatkan bahwa antara kelompok kontrol dan P2 didapat U hitung $> U$ tabel atau nilai $p > 0,05$, sehingga hipotesis nihil diterima dan hipotesis kerja ditolak. Jadi, terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dan P2. Hasil yang sama juga terlihat antara kelompok kontrol dan P3, kelompok kontrol dan P4, kelompok P2 dan P3, serta kelompok P3 dan P4.

Pembahasan

Berdasarkan data-data yang diperoleh dari hasil penelitian, setelah dianalisis dengan uji statistik menunjukkan adanya pengaruh dari ekstrak meniran terhadap gambaran histologis lambung mencit yang diinduksi oleh aspirin. Hal itu dapat diketahui dari hasil uji statistik Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney.

Pada hasil uji statistik Kruskal-Wallis diperoleh hasil perbedaan yang signifikan, atau dengan kata lain terdapat perbedaan gambaran histologis lambung mencit pada seluruh kelompok perlakuan tanpa diketahui kelompok yang berbeda secara signifikan. Setelah dilanjutkan dengan uji statistik Mann-Whitney didapatkan hasil perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan P1, antara kelompok P1 dan P2, antara kelompok P1 dan P3, serta antara kelompok P1 dan P4.

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini dapat dijelaskan bahwa pada kelompok perlakuan P1 diberi aspirin sebagai faktor agresif lambung, tanpa diberi faktor defensif lambung yang mengakibatkan kerusakan lambung. Menurut Simadibrata (2005), aspirin dapat menyebabkan kerusakan sawar (barier) mukosa lambung. Terdapat dua mekanisme patogenik utama kerusakan akibat aspirin yang merupakan OAINS. Pertama adalah efek topikal yang menyangkut perubahan permeabilitas mukosa lambung dan kedua adalah efek sistemik yang menghambat COX-1. Hambatan pada COX-1 dapat menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin (Simadibrata 2005).

Penurunan sintesis prostaglandin menyebabkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat epitel, aliran darah mukosa, dan proliferasi epitel (Wolfe et al. 1999). Selain mempunyai sifat menghambat prostaglandin, aspirin juga dapat meningkatkan produksi radikal bebas dan superoksida, serta dapat berinteraksi dengan adenilil siklase untuk mengubah konsentrasi cAMP seluler (Katzung 1998). Pemakaian OAINS juga dapat menimbulkan kerusakan mikrovaskuler yang menyebabkan penurunan aliran darah. Selain itu, OAINS juga meningkatkan ekspresi adhesi molekul dan perlekatan neutrofil pada epitel pembuluh darah dalam mikrosirkulasi lambung. Hambatan aliran darah yang terjadi dalam pembuluh darah tersebut menimbulkan iskemik mikrovaskuler dan pembentukan radikal bebas (Kusumobroto 2003). Kadar puncak aspirin dalam darah dicapai dalam waktu antara 1-2 jam, sedangkan waktu paruhnya antara 6-7 jam. Regenerasi epitel mukosa lambung berlangsung kurang lebih 3-4 hari. Hal tersebut menjadi alasan dalam penelitian ini hewan uji diberi perlakuan aspirin selama 3 hari. Selain alasan tersebut, pemberian aspirin selama 3 hari juga dilakukan atas dasar penelitian sebelumnya, jadi penelitian ini merupakan lanjutan dari penelitian sebelumnya.

Gambaran histologis lambung digolongkan menjadi tiga yaitu kondisi normal, mengalami kerusakan ringan, dan kerusakan berat. Gambaran mikroskopis lambung dikatakan normal jika tidak terlihat adanya tanda-tanda gastritis ataupun ulkus. Pada kerusakan ringan, gambaran mikroskopis lambung mempunyai tanda-tanda gastritis ringan, antara lain adanya hiperemia, edema disertai sekukan sel-sel radang pada lamina propria, dan eksfoliasis. Pada kerusakan berat, gambaran mikroskopis lambung selain terdapat tanda-tanda gastritis juga terdapat tanda-tanda ulkus, yaitu terjadi pelepasan sebagian mukosa yang melibatkan jaringan di bawah epitel, seluruh mukosa, dan bahkan sampai pada tunika muskularis dengan atau tanpa terlihat tanda-tanda perdarahan.

Pada kelompok kontrol, dimana hanya diberi perlakuan akuades dan CMC-Na 0,5%, didapatkan gambaran histologis dimana sebagian besar sampel mengalami kerusakan ringan, yaitu sebanyak 14 sampel dengan kerusakan ringan dan 1 sampel normal. Hal ini diduga akibat adanya variabel luar yang tidak dapat dikendalikan, seperti kondisi psikologis mencit maupun kondisi awal lambung mencit. Diduga selama digunakan dalam penelitian, hewan uji mengalami stres berat akibat masa perlakuan yang dilakukan selama 17 hari dan oleh sebab lain yang tidak diketahui, sehingga asam lambung mencit menjadi meningkat secara berlebihan. Sebab lainnya diduga akibat kondisi awal lambung mencit yang sudah mengalami kerusakan, baik gastritis maupun ulkus.

Pada uji statistik antara kelompok P1 dengan P2 dan antara kelompok P1 dengan P3, terdapat perbedaan yang signifikan. Pada kelompok P2 dan P3 selain diberi aspirin yang merupakan faktor agresif lambung, juga diberi ekstrak meniran yang merupakan faktor defensif lambung. Dalam hal ini, ekstrak meniran mempunyai tiga mekanisme. Pertama, sebagai antioksidan dan antihistamin dari kandungan flavonoid (kuersetin) (Zayachkivska et al. 2005). Kedua, melalui efek vasokonstriktor dari tanin (astringen), sehingga perdarahan mukosa lambung dapat dihentikan (Wilmana dan Gan 2007). Ketiga adalah karena kandungan kalium dalam meniran yang dapat digunakan untuk menyeimbangkan pH lambung agar tidak terlalu asam (Mitta 2008). Adanya efek perlindungan ekstrak meniran tersebut akan melindungi mukosa lambung mencit dari kerusakan akibat aspirin. Pada kelompok P2, yaitu kelompok yang mendapatkan perlakuan aspirin dan ekstrak meniran dosis 1,3 mg/20 g BB mencit secara per oral, didapatkan data bahwa keseluruhan sampel, yaitu sebanyak 15 sampel, mengalami kerusakan ringan. Hal ini juga terlihat pada kelompok P3, yaitu kelompok yang diberi perlakuan aspirin dan ekstrak meniran dosis 2,6 mg/20 g BB mencit secara per oral, dimana keseluruhan sampel yaitu sebanyak 15 sampel mengalami kerusakan ringan. Secara statistik, hasil dari kelompok P2 dan P3 berbeda dengan kelompok P1 yang sebagian besar sampel mengalami kerusakan berat. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa ekstrak meniran dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung mencit yang diinduksi aspirin.

Pada uji statistik antara kelompok P1 dan P4 juga menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada kelompok

P4, yaitu kelompok yang diberi perlakuan aspirin dan Cimetidin, didapatkan 15 sampel dengan gambaran histologis mengalami kerusakan ringan. Hal ini berarti bahwa Cimetidin dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung menciit yang diinduksi aspirin. Hal ini sesuai dengan teori mengenai Cimetidin bahwa Cimetidin menghambat reseptor H2 secara selektif dan *reversible*. Reseptor H2 berperan dalam efek histamin terhadap sekresi cairan lambung, perangsangan jantung, serta relaksasi uterus tikus dan bronkus domba. Perangsangan reseptor H2 akan merangsang sekresi cairan lambung, sehingga pemberian Cimetidin akan menghambat sekresi asam lambung. Cimetidin juga dapat menghambat sekresi cairan lambung akibat perangsangan obat muskarinik atau gastrin. Cimetidin mengurangi volume dan kadar ion hidrogen cairan lambung (Wilmana dan Gan 2007). Oleh karena mekanisme tersebut, Cimetidin dapat melawan peran aspirin sebagai faktor agresif lambung, sehingga dalam kelompok P4 didapatkan data statistik berbeda dengan kelompok P1 yang sebagian besar sampel menunjukkan kerusakan berat.

Pada hasil uji Mann-Whitney antara kelompok kontrol dengan kelompok P2, antara kelompok kontrol dengan kelompok P3, antara kelompok kontrol dengan kelompok P4, antara kelompok P2 dengan P3, antara kelompok P2 dengan P4, serta antara kelompok P3 dengan P4 terdapat perbedaan yang tidak signifikan. Perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok P2, antara kelompok kontrol dengan kelompok P3, serta antara kelompok kontrol dengan kelompok P4 menunjukkan bahwa ekstrak meniran dan Cimetidin dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung menciit mendekati gambaran histologis kelompok kontrol. Adapun perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok P2 dengan P4 dan antara kelompok P3 dengan P4 menunjukkan bahwa ekstrak meniran memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung menciit yang diinduksi aspirin, sebanding dengan gambaran histologis lambung menciit yang diberi Cimetidin. Dengan kata lain, ekstrak meniran mempunyai pengaruh yang sebanding dengan efek yang ditimbulkan oleh Cimetidin. Adapun perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok P2 dengan P3 menunjukkan bahwa peningkatan pemberian dosis ekstrak meniran pada penelitian tidak dapat meningkatkan pengaruh ekstrak meniran dalam memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung menciit yang diinduksi aspirin. Atau dengan kata lain, kemampuan ekstrak meniran dosis 1,3 mg/20 g BB menciit secara per oral sebanding dengan ekstrak meniran dosis 2,6 mg/20 g BB menciit secara per oral dalam memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung menciit yang diinduksi aspirin.

Berdasarkan hasil uji statistik, pada penelitian ini hipotesis kerja diterima, yaitu ekstrak meniran dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis

lambung menciit yang diinduksi aspirin. Hal ini dapat ditunjukkan dari adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan P1 dengan P2, serta antara kelompok P1 dengan P3.

KESIMPULAN

Ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan histologis lambung menciit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh aspirin.

DAFTAR PUSTAKA

- Cahyawati N. 2006. Pengaruh Pemberian Madu terhadap Kerusakan Mukosa Lambung Akibat Pemberian Aspirin pada Menciit. [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Hirschmann GS, Yesilida E. 2007. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. *J Ethnopharmacol* 100: 61-66.
- Kardinan A, Kusuma FR. 2004. Meniran: Penambah daya tahan tubuh alami. Agromedia Pustaka, Jakarta.
- Katzung BG. 1998. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi VI. EGC, Jakarta.
- Kumaran A, Karunakaran RJ. 2007. In vitro antioxidant activities of methanol extracts of five *Phyllanthus* species from India. *LWT-Food Sci Technol* 40: 344-352.
- Kusumobroto H. 2003. Penatalaksanaan terkini pada gastropati OAINS. www.pgh.or.id. [17 Maret 2009].
- Massarrat S, Herbert V, Veith R. 1981. Effect low dose of cimetidine on gastric potential difference and acetyl salicylic acid-induced change. *Klin Wochenschr* 59: 911-912.
- Mitta K. 2008. Asam lambung. dhammacitta.org. [10 Maret 2009].
- Murthi B. 1994. Penerapan metode statistik nonparametrik dalam ilmu kesehatan. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Ngatidjan. 1991. Petunjuk laboratorium metode laboratorium dalam toksikologi. Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, Yogyakarta.
- Price SA, Wilson LM. 2006. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit. EGC, Jakarta.
- Raphael KR, Kuttan R. 2003. Inhibition of experimental gastric lesion and inflammation by *Phyllanthus amarus* extract. *J Ethnopharmacol* 87: 193-197.
- Sangelorang S. 1998. Pengaruh Ekstrak Etanol Rimpang Jahe (*Zingiber officinale* Ross) terhadap Tukak Lambung yang Diinduksi Aspirin pada Tikus Putih. [Skripsi]. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Shokunbi, Odetola. 2008. Gastroprotective and antioxidant activities of *Phyllanthus amarus* extracts on absolute ethanol-induced ulcer in albino rats. *J Med Plants Res* 2 (10): 261-267.
- Simadibrata M. 2005. Kelainan saluran cerna sebagai efek samping obat antiInflamasi nonsteroid. *Acta Med* 32: 201-202.
- Soelistiono. 2002. Analgesics in dental pain (Clinical Review). www.pabmi.com. [4 Maret 2009].
- Taufiqqurohman MA. 2003. Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. CSGF, Surakarta.
- Wilmana PF, Gan S. 2007. Farmakologi dan terapi. Edisi ke-5. Gaya Baru, Jakarta.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh. 1999. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. content.ncjm.org. [24 Maret 2007].
- Zayachkivska OS, Konturek SJ, Drozdowick D et al. 2005. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. *J Physiol Pharmacol* 56: 219-231.