

Uji Aktivitas Antitukak Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.) pada Tikus Wistar Betina yang Diinduksi Etanol

*Elin Yulinah Sukandar, Dewi Safitri, Aryo Dimas Pamungkas

Laboratorium Farmakologi, Kelompok Keilmuan Farmakologi-Farmasi Klinik
Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung, 40132

Abstrak

Daun belimbing wuluh dan daun dewa merupakan bagian dari tanaman obat Indonesia dan telah banyak digunakan dalam pengobatan tukak secara tradisional. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas ekstrak daun belimbing wuluh dan daun dewa pada model hewan yang diinduksi tukak peptik. Parameter Indeks Tukak (IT) ditentukan setelah kelompok uji diberikan ekstrak 96% tanaman uji dengan dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb, dan 150 mg/kg bb secara oral. Omeprazol 20 mg/kg bb diberikan secara oral sebagai obat pembanding. Etanol 96% dengan dosis 5 mL/kg bb diberikan secara oral 1 jam setelah pemberian ekstrak/pembanding. Ekstrak etanol kedua tumbuhan uji memiliki aktivitas antitukak yang ditunjukkan dengan adanya penurunan nilai IT dan diantara kedua tanaman uji, ekstrak etanol daun dewa dengan dosis 150 mg/kg bb menunjukkan aktivitas antitukak yang lebih baik, ditunjukkan dengan nilai IT sebesar 4,50. Pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh dan ekstrak daun dewa memiliki potensi menghambat pembentukan tukak, seiring dengan peningkatan dosis yang diberikan.

Kata Kunci: tukak lambung, antitukak, Indeks Tukak, belimbing wuluh, daun dewa

Abstract

Averrhoa bilimbi L. and *Gynura pseudochina* (L.) DC. leaves are parts of Indonesian medicinal plants which have been used traditionally. This study was carried out to evaluate anti-ulcer activity of ethanol extract of belimbing wuluh and daun dewa on peptic ulcer model. Anti-ulcer activity was assessed by measuring Ulcer Index (UI). It was determined after oral administration of each leaves extract, at the doses of 50, 100 and 150 mg/kg bw. Omeprazole 20 mg/kg bw was used as reference drug. 95% ethanol at 5 mL/kg bw was given orally 1 hour after the administration of the extracts/reference drug. The ethanol extract of both plants had an anti-ulcer activity as known by their potency to decrease UI. *Gynura pseudochina* extract at 150 mg/kg bw showed better anti-ulcer activity than the other test doses. Administration of belimbing wuluh and daun dewa extract were potential to prevent gastric ulcer in dose-dependent manner.

Keywords: gastric ulcer, anti-ulcer, Ulcer Index, *Averrhoa bilimbi*, *Gynura pseudochina*

Pendahuluan

Tukak peptik merupakan salah satu penyebab utama gangguan saluran pencernaan yang terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara faktor defensif dan faktor agresif pada lambung. Mukosa lambung merupakan salah satu contoh dari faktor defensif, sementara sekresi asam lambung dan infeksi *Helicobacter pylori* merupakan salah satu contoh dari faktor agresif. Penggunaan jangka panjang obat-obat antitukak dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya. Sebuah studi menyebutkan bahwa penggunaan jangka panjang obat inhibitor pompa proton dapat menimbulkan benjolan pada lambung '*fundic polyps*'. Sementara penggunaan jangka panjang salah satu obat antagonis reseptor H₂ yaitu ranitidin, berisiko menimbulkan reaksi distonia akut. Mempertimbangkan risiko efek samping dari obat-obat antitukak tersebut, maka saat ini perlu

pengobatan alternatif lain yang lebih aman. Jus daun belimbing wuluh digunakan secara tradisional oleh masyarakat untuk mengobati inflamasi pada rektum dan getah dari daun dewa digunakan secara tradisional sebagai obat kumur dalam meredakan inflamasi di tenggorokan (Perry 1980; Lemmens 2003).

Percobaan

Bahan

Daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.), omeprazol, CMC-Na, serbuk magnesium, amil alkohol, pereaksi Dragendorf, pereaksi Mayer, besi (III) klorida, gelatin, kloroform, pereaksi Liebermann-Burchard, amonia, asam asetat, asam klorida pekat, pereaksi Steasny, asam sulfat pekat, natrium hidroksida,

*Penulis korespondensi, e-mail: elin@fa.itb.ac.id.

akuades, toluen, etanol 96%, kit histologi, pewarna hematoxilin-eosin.

Alat

Instrumen refluks, alat distilasi, penangas air, tabung reaksi, rak tabung, oven, *rotary-vaporator* (Buchi®), kertas saring, timbangan digital, batu didih, labu erlenmeyer, corong pisah, cawan penguap, pipet tetes, spatula, mortar, stemper, kertas timbang, batang pengaduk, gelas ukur, vial, jarum oral, alat bedah, kaca objek, kaca penutup preparat, kaca pembesar, mikrotom (Leica®), mikroskop cahaya (Olympus BX51®).

Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus betina galur Wistar berusia 2 bulan dengan bobot badan 125 – 150 gram, sehat dan memiliki aktivitas normal yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung. Hewan uji dipelihara sesuai dengan standar pemeliharaan hewan.

Penyiapan Bahan

Daun belimbing wuluh diperoleh dari kawasan Cibinong, Jawa Barat, sementara daun dewa diperoleh dari kawasan Bekasi, Jawa Barat. Kedua tanaman dideterminasi di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung. Daun kemudian disortir, dikeringkan dengan oven pengering dan digiling hingga menjadi serbuk simplisia.

Pembuatan Ekstrak Uji

Ekstrak etanol merupakan hasil ekstraksi dari 300 g serbuk simplisia dalam 3 liter etanol 96% dengan metode refluks selama 3 jam. Proses ekstraksi dilakukan tiga kali. Setelah diperoleh ekstrak cair, selanjutnya dilakukan proses pemekatan dengan alat penguap vakum berputar hingga diperoleh ekstrak kental.

Karakterisasi Ekstrak

Karakterisasi yang dilakukan meliputi penetapan persen rendemen, kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, pemeriksaan pola kromatogram, dan penapisan fitokimia yang terdiri dari uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, kuinon, steroid/triterpenoid.

Pengujian Antitukak

Hewan uji dipuaskan dari makanan selama 18 jam dengan akses bebas untuk minum. Hewan uji dibagi kedalam 2 kelompok studi. Masing-masing studi terdiri dari 6 kelompok dan 1 kelompok terdiri dari 5

hewan uji. Studi pertama, kelompok I dan II sebagai kelompok normal dan kontrol positif, diberikan pembawa (CMC-Na 0,5%) secara oral, kelompok III diberi suspensi omeprazol 20 mg/kg bb dan kelompok IV, V, dan VI berturut-turut diberi suspensi ekstrak etanol daun belimbing wuluh 50, 100 dan 150 mg/kg bb. Setelah 1 jam, semua kelompok, kecuali kelompok I, diberi secara oral etanol 96% dosis 5 mL/kg bb. Setelah 4 jam, hewan dikorbankan dan dilakukan pengamatan lebih lanjut. Untuk studi kedua, perlakuan kelompok I, II dan III serupa dengan studi pertama tetapi pada kelompok IV, V dan VI, diberikan ekstrak etanol daun dewa dengan dosis 50, 100 dan 150 mg/kg berat badan.

Penentuan Indeks Tukak

Indeks tukak yaitu sistem penomoran yang digunakan untuk menilai tukak yang dihasilkan. Indeks dapat diperoleh berdasarkan skor jumlah tukak (Tabel 1) dan keparahan tukak (Tabel 2). (Wattimena 1982)

Tabel 1. Skor Jumlah Tukak

Skor	Parameter Jumlah Tukak
1	Normal
2	Bintik pendarahan
3	Jumlah 1-3
4	Jumlah 4-6
5	Jumlah 7-9
6	Jumlah >9 atau perforasi

Tabel 2. Skor Keparahannya Tukak

Skor	Parameter Pendarahan Tukak
1	Normal
2	Bintik pendarahan
3	Pendarahan Ringan
4	Pendarahan Sedang
5	Pendarahan Berat
6	Perforasi / Seluruh area mukosa mengalami pendarahan

Nilai indeks tukak dilakukan dengan rumus sebagai berikut.

$$IT = RSJT + RSPT + 0,1 PT$$

- IT = indeks tukak
 RSJT = rata-rata skor jumlah tukak tiap kelompok perlakuan
 RSPT = rata-rata skor keparahan tukak tiap kelompok perlakuan
 PT = persentase hewan yang terkena tukak dalam tiap kelompok perlakuan

Persentase inhibisi tukak dapat ditentukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

$$\frac{IT \text{ kontrol} - IT \text{ uji}}{IT \text{ kontrol}} \times 100\%$$

Analisis Statistik

Data dikumpulkan dari hasil penelitian, kemudian diolah dan dianalisis menggunakan uji statistik non-parametrik Mann-Whitney ($p < 0,05$).

Hasil dan Pembahasan

Hingga saat ini, untuk mengobati tukak sudah tersedia berbagai pilihan terapi, dimulai dari penggunaan antasida sebagai penetral asam lambung, golongan antihistamin tipe 2, mukoprotektan, hingga proton pump inhibitor. Golongan PPI dinilai sebagai obat penekan produksi asam lambung yang paling efektif dibandingkan pilihan obat lainnya sehingga dalam pemakaian klinis sangat banyak digunakan. Akan tetapi, penggunaan berlebihan dari PPI ternyata menjadi masalah ketika digunakan pada beberapa populasi pasien tertentu, seperti pasien yang mengalami sirosis, pasien pasca ligase variseal (Garcia-Tsao 2007; Tapia 2008). Penggunaan yang

kurang tepat dapat mengganggu populasi flora normal dan meningkatkan risiko lain yang lebih berat seperti peritonitis karena bakteri (Bajaj 2009) dan memicu timbulnya polip (Agrawal 2009). Penggunaan ranitidine juga memicu terjadinya dystonia lambung (Kapur 1999), intoleransi terhadap antihistamin H2 (Fackler 2002), dan memicu timbulnya karsinoid (Havu 1990).

Berdasarkan hasil determinasi dinyatakan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Averrhoa bilimbi* L. dari suku Oxalidaceae dan *Gynura pseudochina* (L.) DC. dari suku Asteraceae. Daun tumbuhan uji diekstraksi menggunakan metode refluks dengan etanol 96%. Proses ekstraksi dilakukan sebanyak tiga kali untuk meningkatkan rendemen senyawa yang terekstraksi. Ekstrak yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan alat penguap vakum berputar. Hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin dan steroid, sementara ekstrak etanol daun dewa mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan steroid. Hasil dari karakterisasi ekstrak dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Karakterisasi Ekstrak

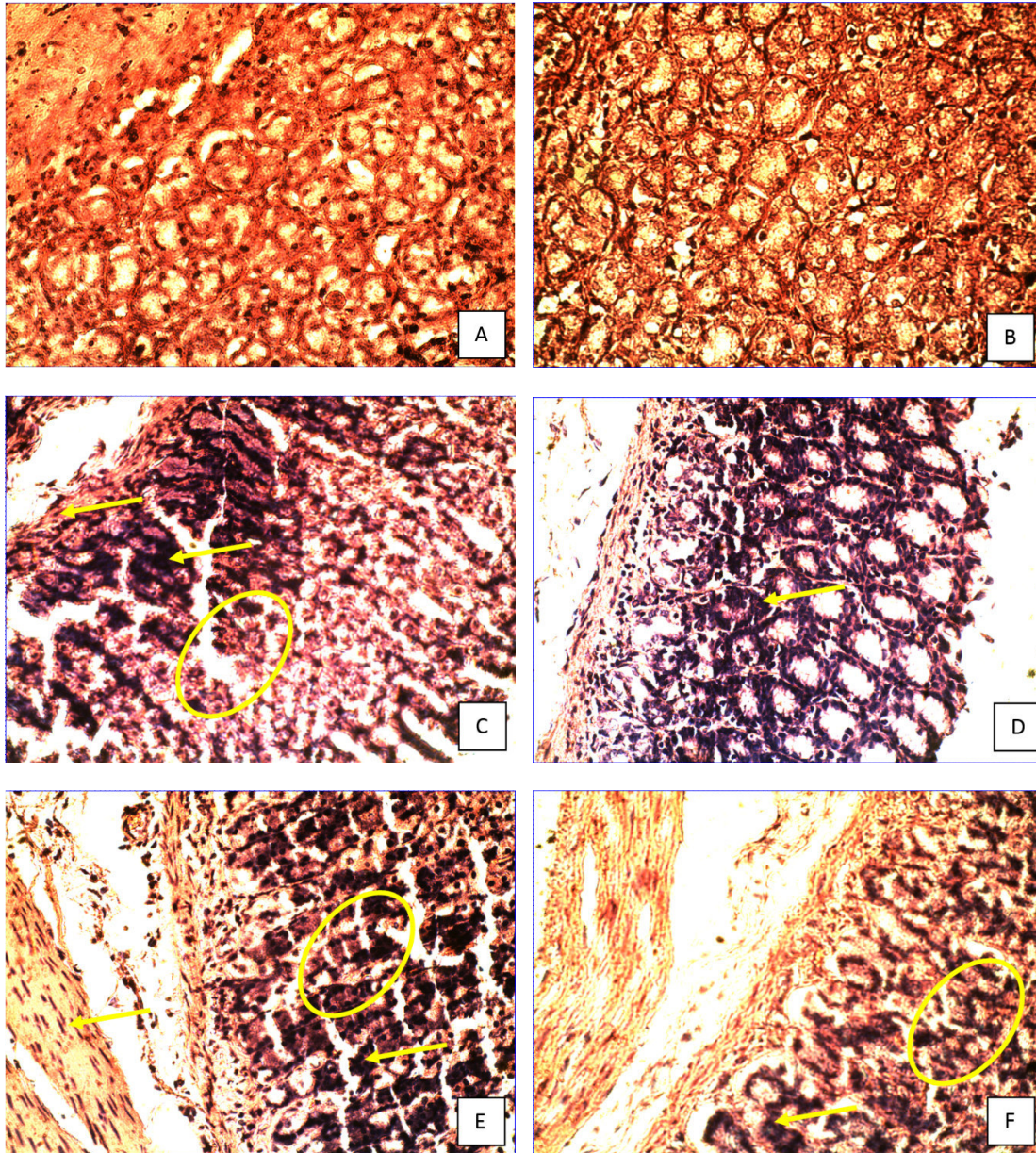
Karakteristik	Rendemen (%)	Kadar air (% v/b)	Kadar sari (%)		Berat jenis 1% (gr/mL)
			Larut air	Larut etanol	
Daun Belimbing Wuluh	28,51	20,00	16,69	17,31	0,69
Daun Dewa	14,19	26,67	18,50	28,67	0,62

Tabel 4. Perbandingan Rataan Skor Jumlah Tukak (RSJT), Rataan Skor Keparahan Tukak (RSPT), Indeks Tukak dan Persentase Inhibisi

Kelompok Perlakuan	RSJT	RSPT	PT (%)	IT	% Inhibisi
Normal (CMC-Na 1%)	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0	2,00	-
Kontrol (Etanol 96%, 5 mL/kg)	5,00 ± 1,00 ^a	5,00 ± 0,00 ^a	100	10,10	-
Omeprazol, 20 mg/kg	1,80 ± 0,45 ^b	2,00 ± 0,71 ^{ab}	80	3,88	61,58
<i>A. bilimbi</i> , 50 mg/kg	3,80 ± 1,30 ^{abc}	3,60 ± 0,89 ^{abc}	100	6,30	25,74
<i>A. bilimbi</i> , 100 mg/kg	2,80 ± 0,45 ^{ab}	3,20 ± 1,09 ^{abc}	100	6,10	39,60
<i>A. bilimbi</i> , 150 mg/kg	3,00 ± 1,22 ^{abc}	2,60 ± 0,55 ^{ab}	100	5,70	43,56
<i>G. pseudochina</i> , 50 mg/kg	3,40 ± 1,14 ^{abc}	3,80 ± 1,30 ^{abc}	100	6,10	27,72
<i>G. pseudochina</i> , 100 mg/kg	3,00 ± 0,71 ^{abc}	2,80 ± 0,45 ^{ab}	100	5,90	41,58
<i>G. pseudochina</i> , 150 mg/kg	2,20 ± 0,45 ^{ab}	2,20 ± 0,45 ^{ab}	100	4,50	55,45

Keterangan:

^aberbeda bermakna dengan kelompok normal; ^bberbeda bermakna dengan kelompok kontrol; ^cberbeda bermakna dengan kelompok pembandingan; RSJT = Rataan Skor Jumlah Tukak; RSPT = Rataan Skor Keparahan Tukak; PT = Persentase Hewan dengan Tukak; IT = Indeks Tukak



Gambar 1. Pengamatan histologi lambung dengan hasil pewarnaan hematoxili-eosin (HE), perbesaran 400x. (A) dan (B) Kelompok normal; (C) Kelompok kontrol; (D) Kelompok Omeprazol 20 mg/kg bb; (E) Kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh 150 mg/kg bb; (F) Kelompok ekstrak etanol daun dewa 150 mg/kg bb. Tanda lingkaran menunjukkan hilangnya bentuk glandular lambung dan adanya rekahan. Tanda panah menunjukkan penumpukan sel inflamasi.

Tukak peptic yang diinduksi etanol merupakan salah satu metode yang sudah banyak digunakan. Etanol menginduksi pembentukan lesi pada lambung melalui beberapa mekanisme kerja, di antaranya perubahan sekresi lambung, kerusakan mukosa lambung, perubahan permeabilitas, rusaknya mucus lambung, dan produksi radikal bebas (Salim 1990). Pada eksperimen ini, hewan yang diinduksi dengan

pemberian etanol mengalami kerusakan signifikan yang meliputi hyperemia, inflamasi submucosa (pada bagian histologi), dan disorganisasi komponen jaringan penyusun lambung. Tingkat kerusakan yang terjadi dinyatakan sebagai nilai indeks tukak (IT), yang dihitung berdasarkan kalkulasi dari skor jumlah tukak (RSJT) dan tingkat keparahan tukak (RSPT).

Hasil perhitungan yang ditampilkan pada tabel 4 menunjukkan bahwa dari seluruh kelompok yang diinduksi, nilai indeks tukak pada semua kelompok yang diinduksi lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0,05$). Akan tetapi, pemberian sediaan ekstrak daun belimbing wuluh dan daun dewa secara tunggal menghambat terjadinya tukak. Pemberian kedua ekstrak mampu menurunkan indeks tukak sebanding dengan peningkatan dosis, dengan masing-masing aktivitas terbaik ditunjukkan oleh kelompok yang menerima ekstrak daun belimbing wuluh 150 mg/kg bb dan ekstrak daun dewa 150 mg/kg bb masing-masing dengan IT 5,7 dan 4,5. Meskipun demikian, aktivitas anti-tukak kelompok omeprazole masih lebih baik dibandingkan dengan kelompok ekstrak daun belimbing wuluh dan daun dewa.

Pengamatan mikroskopik jaringan lambung dapat menggambarkan kerusakan lambung dan tingkat keparahan invasi sel inflamasi akibat induksi etanol. Gambaran kerusakan lambung secara mikroskopik dapat diamati dengan adanya sel inflamasi yang berpenetrasi jauh ke dalam mukosa, dan hilangnya bentuk glandular normal dari sel lambung. Kerusakan lambung terlihat jelas pada kelompok kontrol dengan ditemukannya infiltrasi sel darah putih pada bagian submukosa bahkan hingga ke jaringan otot, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1. Sel glandular masih teramati pada kelompok normal dan kelompok omeprazole 20 mg/kg bb, tetapi terjadi disorganisasi jaringan pada kelompok lainnya.

Diantara kedua ekstrak uji, kelompok ekstrak etanol daun dewa memiliki gambaran histologi lambung yang lebih baik, dimana sel inflamasi tidak terlihat berpenetrasi hingga ke jaringan otot walaupun sel-sel mukosa dan submukosa terlihat rusak ditandai dengan tidak teramatinya bentuk glandular sel lambung. Pada gambaran histologi lambung dari kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh, terjadi kerusakan lambung yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok ekstrak daun dewa, ditandai dengan adanya celah antar sel yang lebih lebar dan penetrasi sel inflamasi hingga bagian otot.

Kesimpulan

Hasil percobaan menunjukkan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dan daun dewa yang diberikan dengan dosis 50, 100 dan 150 mg/kg bb memberikan nilai indeks tukak yang lebih rendah daripada kelompok kontrol. Dosis ekstrak uji 150 mg/kg bb teramati memberikan efek antitukak yang baik dilihat dari nilai indeks tukak yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis lainnya. Namun, indeks tukak yang diperoleh masih lebih tinggi dibandingkan

dengan omeprazol 20 mg/kg bb. Hasil histologi lambung menunjukkan bahwa kelompok ekstrak etanol daun dewa memiliki profil yang lebih baik daripada kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh, dilihat dari tingkat kerusakan sel lambung dan tingkat penetrasi sel inflamasi yang lebih rendah. Dari semua ekstrak uji, hanya ekstrak daun dewa 150 mg/kg bb yang terbukti secara signifikan memiliki aktivitas antitukak yang sebanding dengan pembandingan. Dengan demikian, ekstrak etanol daun dewa 150 mg/kg bb dapat direkomendasikan sebagai agen antitukak yang baik.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penentuan fraksi ekstrak dan identifikasi senyawa kimia yang berperan sebagai agen antitukak pada kedua ekstrak tumbuhan uji.

Daftar Pustaka

- Agrawal K, Senadhi V, Dutta S, 2009, Long Term Proton Pump Inhibitor Therapy and its Association with Fundic Gastric Polyps, *Am. J. Gastroenterol.* 104: S40-60, doi:10.1038/ajg.2009.492_2.
- Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, Saeian K, 2009, Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, *Am. J. Gastroenterol* 104(5): 1130-1134.
- Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Garcia-Leiva J, Valdovinos MA, 2008, Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients, *Med. Sci. Monit.* 14(9): CR468-CR472.
- Frackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richer JE, 2002, Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough, *Gastroenterology* 122(3): 625-632.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, 2007, Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis, *Hepatology*, 46(3): 922-938.
- Havu N, Mattsson H, Ekman L, Carlsson E, 1990, Enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat gastric mucosa following long-term administration of ranitidine. *Digestion*, 45(4): 189-195.
- Kapur V, Barber KR, Peddyreddy R, 1999, Ranitidine-Induced Acute Dystonia, *Am. J. Emerg. Med.* 17(3): 258-60.
- Lemmens RH, Bunyapraphatsara N, 2003, Plant

Resources of South-East Asia (12)3, Medicinal and Poisonous Plants, vol. 3. Backhuys Publishers, Leiden, The Netherlands.

Perry LM, 1980, Medicinal Plants of east and Southeast Asia: Attributed Properties and Uses, 94: 300.

Salim AS, 1990, Removing oxygen-derived free radicals stimulates healing of ethanol-induced erosive gastritis in the rat. Digestion, 47(1): 24-28.

Wattimena JR, 1982, L'Hypoproteinemie Experimentale Chez Le Rat, Exploitation Pharmacocinetique et Pharmacologique Du Modele. These Docteur D'etat ES Sciences Pharmaceutiques, Faculte de Pharmacie, Universite de Montpellier I, Montpellier: 236.