

Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Ekstrak Kulit Batang Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Linn.) pada Tikus Putih yang Diinduksi Asetosal

(Gastroprotective Activity of Combination of Neem (*Azadirachta indica* A. Juss) Bark and Turmeric (*Curcuma domestica* Linn.) Rhizome Extracts on Rats Induced by Acetosal)

SANTI PUMA SARI^{*}, ABDUL MUN'IM¹, DINI KUSUMANINGTYAS¹

¹Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, 16424.

Diterima 28 November 2011 , Disetujui 30 Agustus 2012

Abstrak: Kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Linn.) dilaporkan memiliki aktivitas gastroprotektif baik secara preklinik maupun klinik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek sinergis kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan rimpang kunyit pada tikus putih yang diinduksi asetosal. Kombinasi ekstrak ini diberikan dengan berbagai dosis selama 7 hari secara oral. Pada hari ke-8 dilakukan induksi tukak lambung dengan pemberian asetosal 400 mg/kg bb. Tikus dibedah 8 jam setelah pemberian asetosal untuk dilakukan perhitungan indeks ulkus, determinasi mukus, pemeriksaan keasaman lambung dan histologi. Kombinasi ekstrak kulit batang mimba (250 mg/kg bb) dan rimpang kunyit (50 mg/kg bb) menurunkan indeks ulkus dan meningkatkan ketebalan mukus secara bermakna ($\alpha = 0,05$), hal ini juga didukung oleh pemeriksaan histologi lambung. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak kulit batang mimba dan rimpang kunyit memiliki efek sinergis gastroprotektif.

Kata kunci: *Azadirachta indica*, *Curcuma domestica*, mimba, kunyit, tukak lambung, gastroprotektif, asetosal.

Abstract: Some pre-clinical and clinical studies reported that neem (*Azadirachta indica* A. Juss) bark and turmeric (*Curcuma domestica* Linn.) rhizome extracts demonstrated strong gastroprotective activities. In this studies, the effect of combination of neem bark and turmeric rhizome extracts were investigated on acetosal-induced gastric ulcer in rats. The combination is expected to produce synergic effect on the gastric ulcer. The combination of extracts was administered orally in various doses for 7 days prior to the ulcer induction. On the 8th-day rats were given asetosal 400 mg/kg bw to induce gastric ulcer. All rats were sacrificed 8 hours after asetosal induction for the determination of ulcer index, total acidity, mucus thickness and histopathological examination. The combination of neem bark extract (250 mg/kg bw) and turmeric rhizome extract (50 mg/kg bw) was significantly reduced the ulcer index ($\alpha = 0.05$). This result was substantiated by histopathological examinations. Results of this study showed that combination of neem bark and turmeric rhizome extracts have synergic gastroprotective activities.

Key words: *Azadirachta indica*, *Curcuma domestica*, neem bark, turmeric, gastric ulcer, gastroprotective, acetosal.

* Penulis korespondensi, Hp. 08158039575
e-mail: santisari@farmasi.ui.ac.id

PENDAHULUAN

TUKAK peptik merupakan salah satu penyakit saluran pencernaan yang memiliki prevalensi dan dampak klinis yang tinggi. Pada penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) jangka panjang, prevalensi tukak lambung mencapai 10-20%⁽¹⁾. Patofisiologi tukak lambung disebabkan oleh adanya ketidakseimbangan antara faktor agresif, seperti asam hidroklorida, pepsin, infeksi *Helicobacter pylori* dan obat-obat AINS, serta faktor defensif.

Ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Linn.) dan kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) memperlihatkan efek gastroprotektif baik pre klinik maupun klinik^(2,3,4,5). Namun pada dosis jangka panjang rimpang kunyit diduga menyebabkan ulkus⁽⁶⁾. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas gastroprotektif kombinasi dari rimpang kunyit dan kulit batang mimba. Seperti halnya rimpang kunyit, kulit batang mimba juga menunjukkan aktivitas gastroprotektif baik preklinik maupun klinik^(7,8,9,10). Mekanisme gastroprotektif dari kedua ekstrak tersebut berbeda, sehingga kombinasi diharapkan memberikan pergeseran dosis efektif. Kulit batang mimba memperlihatkan efek gastroprotektif melalui penghambatan pompa H⁺/K⁺-ATPase⁽⁸⁾.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan uji berupa ekstrak kering rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Linn.) dan kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) yang keduanya diperoleh dari PT. Phytochemindo Reksa. Bahan kimia yang digunakan meliputi *alcian blue* 8 GX, asam

asetat, asam pikrat (Merck), aspirin, eter, formalin, *haematoxylline-eosin*, natrium hidroksida (Merck). Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Sprague Dawley dengan berat badan 100-150 g yang diperoleh dari Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan, Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor. Makanan tikus berupa pelet yang dibeli dari Pasar Depok.

Alat. Potensiometer (Potensiometer–Dosimat 702–SM Titrimetrohm Horison), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 20), timbangan hewan (Mettler Toledo), mikrotom (American Optical), mikroskop optik, kamera (Nikon), sentrifuga (Gemmy Industrial Corp), *vortex mixer* (Health).

METODE. Uji khasiat anti tukak lambung. Tikus diaklimatisasi agar dapat beradaptasi dengan lingkungan, hanya tikus sehat yang diikutsertakan dalam penelitian. Tikus dibagi menjadi 8 kelompok yang dilakukan secara acak lengkap dengan jumlah minimal per kelompok masing-masing terdiri dari 4 ekor. Perlakuan terhadap tiap kelompok disajikan pada Tabel 1.

Tikus diinduksi dengan asetosal secara intragastrik 400 mg/kg bb⁽¹²⁾. Tikus dibedah 8 jam setelah pemberian asetosal, diambil organ lambungnya untuk dilakukan pengamatan dan perhitungan indeks ulkus, histologi dan determinasi mukus, serta cairan lambung untuk dilakukan pemeriksaan keasaman lambung secara potensiometri.

Lesi yang terbentuk diberi skor berdasarkan panjang lesi agar dapat dianalisis. Skor yang diberikan adalah sebagai berikut: 1 = bila lesi <1,00 mm; 2 = bila lesi 1,00-2,00 mm; 3 = bila lesi 2,01-3,00 mm; 4 = bila lesi 3,01-4,00 mm; 5 = bila lesi

Tabel 1. Perlakuan terhadap tiap kelompok hewan uji.

Kelompok	Ulangan	Perlakuan
I	4	Kontrol normal, diberi larutan CMC 1% selama 7 hari.
II	4	Kontrol induksi, diberi larutan CMC 1% selama 7 hari, sebelum induksi asetosal 400 mg/kg bb.
III	4	Mendapatkan 100 mg/kg bb kunyit dan 500 mg/kg bb mimba selama 7 hari sebelum induksi asetosal (1:5).
IV	4	Diberikan 50 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba selama 7 hari sebelum induksi asetosal (1:5).
V	4	Diberikan 50 mg/kg bb kunyit dan 500 mg/kg bb mimba selama 7 hari sebelum induksi (1:10).
VI	4	Diberikan 100 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba selama 7 hari sebelum induksi asetosal (1:2,5).
VII	4	Diberikan 100 mg/kg bb kunyit dan 1 g/kg bb mimba selama 7 hari sebelum induksi asetosal (1:10).
VIII	4	Mendapatkan 50 mg/kg bb kunyit dan 1 g/kg bb mimba selama 7 hari sebelum induksi asetosal (1:20).

4,01-5,00 mm; 10 = bila lesi >5,00 mm; 25 = bila terjadi perforasi.

Indeks ulkus dihitung berdasarkan perbandingan antara jumlah total skor dengan jumlah hewan masing-masing kelompok. Tingkat penyembuhan dinilai berdasarkan persentase inhibisi ulkus⁽¹⁰⁾.

Histologi. Lambung yang telah diisolasi dibuat preparat histologi menggunakan pewarnaan hematoksilin eosin, untuk mengetahui ada tidaknya infiltrasi neutrofil dan ada tidaknya perubahan ukuran sel parietal lambung⁽¹²⁾.

Determinasi mukus. Mukus dikumpulkan dari bagian fundus lambung tikus secara kuantitatif, kemudian dilakukan pewarnaan dengan *alcian blue* dan diukur serapannya pada panjang gelombang 598 nm⁽⁸⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perhitungan indeks ulkus. Indeks ulkus rata-rata setelah induksi dengan asetosal untuk kelompok kontrol normal adalah 0 dan kelompok kontrol negatif 4,75. Data selengkapnya disajikan pada Tabel 2. Berdasarkan nilai indeks ulkus kelompok yang memberikan tingkat penyembuhan terbesar adalah kelompok IV dengan nilai indeks ulkus 1,5. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal yang memiliki indeks ulkus 0, maka kelompok ini menunjukkan tingkat penyembuhan mendekati kelompok normal. Gambaran lesi yang terbentuk disajikan pada Gambar 1. Kelompok IV diberikan perlakuan kombinasi setengah dari dosis efektif masing-masing ekstrak. Hasil pada kelompok IV menunjukkan adanya efek sinergis dan komplemen

dari kedua ekstrak. Efek anti tukak lambung kunyit diduga melalui penghambatan sekresi asam lambung, aktifitas antiinflamasi, penghambat radikal, dan antibakteri^(5, 13,14). Sedangkan aktivitas antisekresi mimba terjadi melalui penghambatan H⁺/K⁺-ATPase⁽⁸⁾.

Hasil perhitungan kadar asam lambung selengkapnya disajikan pada Tabel 2. Secara umum terjadi peningkatan kadar asam lambung pada semua kelompok perlakuan dan kontrol induksi jika dibandingkan dengan kontrol normal, tetapi pada kelompok kombinasi ekstrak, kadar keasaman lambung berada di bawah kontrol induksi. Apabila dibandingkan dengan tingkat keparahan atau indeks ulkus, tidak ada hubungan linear antara peningkatan indeks ulkus dengan peningkatan kadar asam lambung. Kelompok yang memiliki kadar asam lambung mendekati kelompok normal adalah kelompok VI (kombinasi ekstrak rimpang kunyit dosis 100 mg/kg bb dan kulit batang mimba dosis 250 mg/kg bb), yaitu 3,2851 μ Eq/100 g bb.

Hasil penentuan kadar mukus menunjukkan bahwa kelompok IV (kombinasi ekstrak rimpang kunyit dosis 50 mg/kg bb dan kulit batang mimba dosis 250 mg/kg bb) memiliki jumlah mukus tertinggi dilihat dari nilai absorpsi terbesar. Berdasarkan hasil tersebut terlihat bahwa kelompok ini memiliki ketebalan mukus yang lebih besar jika dibandingkan dengan kontrol normal. Menebalnya mukus lambung ini merupakan salah satu efek gastroprotektif. Hasil determinasi mukus selengkapnya disajikan pada Tabel 2.

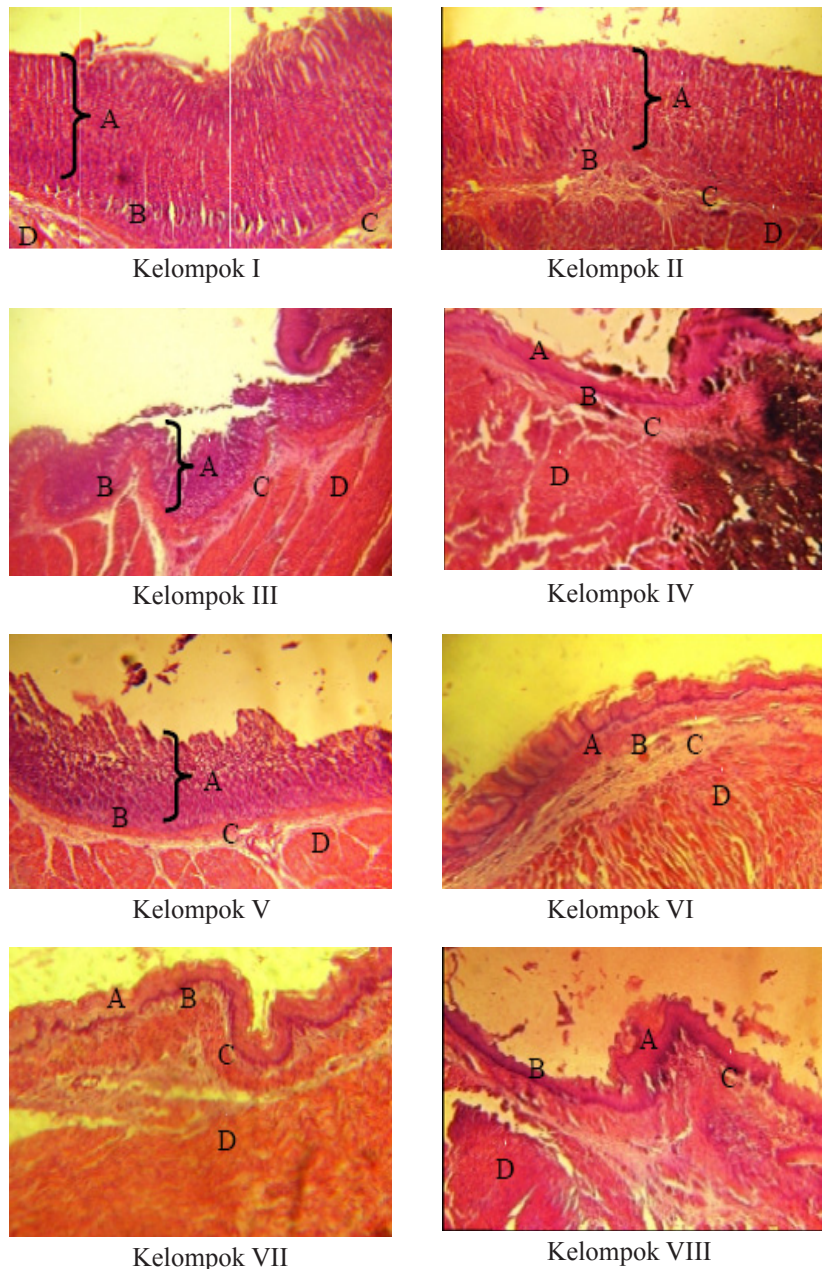
Hasil pengamatan histologi dari kontrol normal menunjukkan gambaran histologi sel parietal yang normal dan tidak terdapat infiltrasi agen inflamasi.

Tabel 2. Hasil penentuan indeks ulkus, kadar asam lambung dan jumlah mukosa lambung pada tiap kelompok perlakuan.

Kelompok	Indeks ulkus	Kadar asam rata-rata (μ Eq/100 g bb)	Jumlah mukus lambung (A/g jaringan)
I	0	2,7390	0,041
II	4,75	14,8771	0,016
III	2,25	5,4811	0,094
IV	1,5	7,0775	0,101
V	1,75	4,2051	0,035
VI	2,5	3,2851	0,020
VII	3,5	3,8513	0,020
VIII	3,75	14,2823	0,007

Keterangan:

Kelompok I: Kontrol normal: Larutan CMC 1% selama 7 hari; Kelompok II: Kontrol induksi: Larutan CMC 1% selama 7 hari + asetosal 400 mg/kg bb; Kelompok III: 100 mg/kg bb kunyit dan 500 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok IV: 50 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok V: 50 mg/kg bb kunyit dan 500 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok VI: 100 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok VII: 100 mg/kg bb kunyit dan 1 g/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok VIII: 50 mg/kg bb kunyit dan 1 g/kg bb mimba selama 7 hari.



Gambar 1. Gambaran histologi mukosa lambung tikus pada berbagai kelompok perlakuan dengan perbesaran 10x.

Keterangan gambar: A = tunika mukosa; B = tunika muskularis mukosa; C = tunika submukosa; D = tunika muskularis. Keterangan: Kelompok I: Kontrol normal: Larutan CMC 1% selama 7 hari; Kelompok II: Kontrol induksi: Larutan CMC 1% selama 7 hari + aseptosal 400 mg/kg bb; Kelompok III: 100 mg/kg bb kunyit dan 500 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok IV: 50 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok V: 50 mg/kg bb kunyit dan 500 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok VI: 100 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok VII: 100 mg/kg bb kunyit dan 1 g/kg bb mimba selama 7 hari; Kelompok VIII: 50 mg/kg bb kunyit dan 1 g/kg bb mimba selama 7 hari.

Perubahan bentuk dan ukuran sel parietal sangat terlihat jelas pada kelompok kontrol induksi, kelompok VII dan VIII jika dibandingkan dengan sel parietal kelompok normal. Perubahan bentuk dan ukuran ini terjadi karena ada proses restitusi dari mukosa lambung, yang berfungsi untuk mempertahankan kontinuitas epitel dan fungsi *barrier* setelah adanya tukak. Mekanisme restitusi ada dua proses, yaitu sel-sel yang tidak luka atau tidak mengalami tukak

lambung akan berubah bentuk menjadi pipih (*flattened*), lamelopodia memanjang dan bermigrasi dan membentuk sel monolayer yang mempertahankan fungsinya sebagai *barrier*⁽¹⁵⁾. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme gastroprotektif yang paling efektif terhadap mukosa lambung dari kombinasi ekstrak rimpang kunyit dosis 50 mg/kg bb dan kulit batang mimba dosis 250 mg/kg bb.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kelompok yang memberikan tingkat penyembuhan terbesar ditinjau dari indeks ulkus, determinasi mukus dan gambaran histologi yang mendekati kelompok kontrol normal adalah kelompok kombinasi dosis 50 mg/kg bb kunyit dan 250 mg/kg bb mimba yang masing-masing merupakan setengah dosis tunggal efektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini mendapat dukungan dana dari Hibah Bersaing DIKTI Tahun 2009, dengan nomor kontrak: 408/DRPM-UI/A/N1.4/2009.

DAFTAR PUSTAKA

1. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Current medical diagnosis & treatment. 46th ed. New York: The McGraw-Hill Co. Inc.; 2007. 599-608.
2. Rafatullah S, Tariq M, Al-Yahya MA, Mossa JS, Ageel AM. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. J Ethnopharm. 1990.29(1):25-34.
3. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: A short review. Life Sci. 2006.78:2081-7.
4. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long tumeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. Southeast Asian J Tropical Med Public Health. 2001.32(1):208-15.
5. Jayaprakasha GK, Rao JMRL, Sakariah KK. Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. Trends Food Sci Tech. 2005.16:533-48.
6. E/S/C/O/P Monograph The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Product. 2nd ed. Thieme, United Kingdom: Thieme; 2001. 107-16.
7. Bandyopadhyay U, Biswas K, Chattopadhyay I, Banerjee RK. Process for isolation of an active principle from *Azadirachta indica* useful for controlling gastric hyperacidity and gastric ulceration. US Patent. 1998: 5,730,986.
8. Bandyopadhyay U, Biswas K, Chatterjee R, Bandyopadhyay D, Chattopadhyay I, Kumar Ganguly C, et al. Gastroprotective effect of neem (*Azadirachta indica*) bark extract: Possible involvement of H⁺-K⁺-ATPase inhibition and scavenging of hydroxyl radical. Life Sci. 2002.71:2845-65.
9. Bandyopadhyay U, Biswas K, Segupta A, Moitra P, Dutta P, Sarkar D, et al. Clinical studies on the effect of neem (*Azadirachta indica*) bark extract on gastric secretion and gastroduodenal ulcer. Life Sci. 2004.75(23):2867-78.
10. Raji Y, Ogunwande IA, Osadebe CA, John G. Effect of *Azadirachta indica* extract on gastric ulceration and acid secretion in rats. J Ethnopharm. 2004.90:167-70.
11. Parmar NS, Prakash S. Screening methods in pharmacology. Oxford: Alpha Science International Ltd; 2006. 265-6.
12. Stevens A, James S Lowe, Barbara Young. Basic histopathology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. 138-142.
13. WHO Monograph on Selected medicinal plants. 1999. 1. 117-24.
14. Mills S and Bone K. Principles and practice of Phytotherapy: Modern herbal Medicine. New York: Churchill Livingstone; 2000. 569-80.
15. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. J Physiol Pharm. 2005.56(5):33-55.