

PENGARUH PEMBERIAN TEMULAWAK PADA LAMBUNG TIKUS YANG MENGALAMI ULKUS PEPTIKUM AKIBAT INDUKSI INDOMETASIN

(THE INFLUENCE OF TEMULAWAK (*Curcuma xanthorriza*) TO RAT GASTER WITH PEPTIC ULCER CAUSED BY THE INDOMETHACINE INDUCED)

Cokorde Istri Indraswari *, Umi Kalsum **, Sudjari ***

* Program Studi Dokter Fakultas Kedokteran Unibraw Malang

** Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Unibraw Malang

*** Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Unibraw Malang

ABSTRACT

The flavonoid content of *Curcuma xanthorriza* has an anti inflammatory effect. Inflammation is the basic mechanism in the occurrence of indomethacine induced peptic ulcer. The purpose of this research was detect the effect of the administration of *Curcuma xanthorriza* decoction in reducing the occurrence of indomethacine induced peptic ulcer. The research methodology used post test control group design. Randomly selected sample of 20 male wistar rat were classified into four groups. Group I (positive control, received 30 mg/kg bodyweight indomethacine), group II (dosage 1, received 30 mg/kg bodyweight indomethacine and 1,3 g/kg bodyweight *Curcuma xanthorriza* decoction), group III (dosage 2, received 30 mg/kg bodyweight indomethacine and 2,6 g/kg bodyweight *Curcuma xanthorriza* decoction), and group IV (dosage 3, received 30 mg/kg bodyweight indomethacine and 5,2 g/kg bodyweight *Curcuma xanthorriza* decoction). Indomethacine and *Curcuma xanthorriza* was given by intragastric administration. The parameter to be measured was the number of macroscopic gastric hemorrhage lesion, because gastric hemorrhage is the early manifestation of peptic ulcer. The result of this research was there is a significant difference in the number of macroscopic gastric hemorrhage lesion between group I and the other three group (F test, $p < 0,05$), and there is no significant difference for those of group II, III, and IV (F test, $p > 0,05$). Conclusion: *Curcuma xanthorriza* can reduce the occurrence of peptic ulcer.

Key words: Indomethacine, *Curcuma xanthorriza*, Peptic ulcer, Gastric hemorrhage lesion

PENDAHULUAN

Sejak zaman dahulu, masyarakat Indonesia sudah mengenal pengobatan dengan obat-obat tradisional yang dibuat dari tanaman berkhasiat. Tahun-tahun terakhir ini muncul suatu fenomena dimana pengobatan tradisional mulai digali kembali kemanfaatannya (*Back to nature*). Hal ini dapat dilihat dengan banyaknya masyarakat Indonesia yang mengkonsumsi obat-obat tradisional yang dipercaya dapat mengobati penyakit mereka. Fenomena ini mungkin terjadi karena masyarakat enggan untuk pergi ke dokter, sebab biayanya terlalu mahal dan obat-obat yang diberikan sering memberikan efek toksik. Oleh karena itu, diperlukan penelitian-penelitian ilmiah untuk membuktikan khasiat obat tradisional dan juga keamanannya sehingga penggunaannya dalam masyarakat tidak diragukan lagi.

Salah satu tanaman tradisional yang sering digunakan sebagai obat adalah temulawak (*Curcuma xanthorriza* ROXB). Temulawak sudah dibuktikan manfaatnya dalam pengobatan berbagai penyakit, diantaranya adalah penyakit gangguan hati (sakit kuning), sembelit, untuk obat kuat (tonikum), perangsang air susu (laktagoga) dan obat peluruh haid (1). Selain itu temulawak bersifat anti inflamasi (2). Kandungan zat yang terdapat dalam rimpang temulawak adalah zat kuning yang disebut kurkumin, protein, pati, dan minyak atsiri. Komponen senyawa aktif terpenting dalam temulawak yang memberikan khasiat

pengobatan adalah kurkumin dan minyak atsiri (terutama kandungan flavonoidanya) bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin tidak terjadi (3). Diduga siklooksigenase yang dihambat adalah siklooksigenase II (Cox-II) yang khusus terdapat di sel yang mengalami inflamasi, jadi prostaglandin akan dihambat sehingga mengurangi atau menghilangkan gejala dari inflamasi. Inflamasi merupakan gejala dari berbagai penyakit, salah satunya adalah Ulkus peptikum.

Ulkus peptikum adalah suatu kondisi dimana terjadi kerusakan dari mukosa lambung yang diikuti oleh proses inflamasi. Salah satu penyebab dari ulkus peptikum adalah infeksi *Helicobacter pylori*, tetapi bisa juga disebabkan karena penggunaan obat-obat golongan NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*). Penyebab tersering adalah karena penggunaan NSAID dalam pengobatan osteoarthritis dan reumatoid arthritis. Salah satu contoh NSAID adalah indometasin. Indometasin menghambat Cox-I dan Cox-II, tetapi dianggap lebih efektif menghambat Cox-I (4). Penghambatan Cox-I menyebabkan kerusakan mukosa lambung yang disertai pelepasan mediator-mediator kimia (mediator inflamasi), salah satunya adalah prostaglandin. Manifestasi awal dari ulkus peptikum adalah perdarahan lambung, dimana kriteria ini penting jika ciri khas ulkus pada penyakit ini tidak didapatkan (5). Dari uraian diatas dipertanyakan apakah temulawak dapat mengurangi timbulnya ulkus peptikum pada lambung tikus akibat induksi indometasin?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian temulawak dalam mengurangi timbulnya ulkus peptikum akibat induksi indometasin, dengan menghitung jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung tikus akibat

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XX, No.2, Agustus 2004
Korespondensi: Umi Kalsum; Laboratorium Farmakologi FK Unibraw
/RSU Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Veteran, Malang 65145.Telp.
0341-580993; Fax.0341-564755

induksi indometasin. Dibandingkan dengan kelompok kelompok yang mendapat indometasin dan dekok temulawak.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dan rancangan yang digunakan adalah *The Posttest Control Group Design*.

Populasi dan Sampel

Cara pemilihan sampel

Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur wistar jantan dengan berat 200 gram, usia 3-5 bulan. Pada penelitian ini digunakan tikus karena lambung tikus mudah membentuk ulkus akibat induksi indometasin dan secara anatomi struktur lambung tikus mirip dengan manusia (6). Tikus yang digunakan adalah tikus jantan karena tidak ada perbedaan dalam hal pembentukan ulkus dengan tikus betina (7) selain itu lebih mudah mendapatkan tikus jantan.

Karakteristik Sampel Penelitian

Kriteria inklusi antara lain umur tikus 3-5 bulan, berat badan tikus 200 gram, jenis kelamin jantan, jenis wistar, dan sehat, yang ditandai dengan gerakannya aktif.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang mulai bulan 28 April-12 Mei 2003.

Prosedur Penelitian

Pembuatan dekok temulawak

Irisan rimpang dibuat setipis dan sekecil mungkin agar proses pembuatan dekok lebih mudah. 130 gram temulawak berat basah yang sudah dipotong tipis dan kecil dipanaskan dalam 250 cc air dengan suhu 100°C selama 15 menit. Setelah dipanaskan selama 15 menit kemudian didinginkan sampai suhu 40°C kemudian disaring dan ditambahkan air sampai volume 250 cc.

Di dalam 1 cc dekok terkandung 0,52 gram temulawak (dosis kedua), untuk dosis pertama diberikan 0,5 cc (mengandung 0,26 gram temulawak), sedangkan untuk dosis ketiga diberikan 2 cc (mengandung 1,04 gram temulawak).

Pemeriksaan Makroskopis Lambung

Pemeriksaan makroskopis lambung dilakukan dengan pembedahan lambung tikus yang telah diberi perlakuan, dan parameter yang diperiksa adalah jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung tikus.

Alur Kerja

a. Penentuan waktu percobaan dan dosis indometasin

Pada penelitian ini, waktu pembedahan adalah 8 jam, berdasarkan waktu paruh indometasin adalah 4 jam, diharapkan setelah 8 jam efek obat sudah habis. Setelah dilakukan eksplorasi dengan dosis indometasin 30 mg/kgBB, ternyata setelah 8 jam terjadi perdarahan pada lambung tikus.

Untuk mengetahui bahwa pemberian indometasin pada dosis 30 mg/kgBB dapat menyebabkan perdarahan lambung yang merupakan manifestasi awal dari ulkus peptikum dilakukan eksplorasi dosis dan dibandingkan dengan lambung tikus yang

normal. Eksplorasi menggunakan tiga dosis indometasin yaitu 15 mg/kgBB, 30 mg/kgBB, dan 45 mg/kgBB yang diberikan secara sonde pada tikus. Menurut hasil penelitian terdahulu dosis 15 mg/kgBB sudah terbukti menimbulkan ulkus peptikum pada lambung tikus yang dilakukan pengikatan sebelumnya. Kemudian 8 jam setelah penyondean, lambung tikus dibedah untuk melihat jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung. Berdasarkan hasil eksplorasi didapatkan bahwa pada dosis 30 mg/kgBB dan 45mg/kgBB didapatkan rata-rata jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan sama, sehingga dosis indometasin 30 mg/kgBB dianggap dosis optimal yang dapat menimbulkan perdarahan lambung.

b. Penentuan Dosis Dekok Temulawak

Menurut hasil penelitian terdahulu, dosis dekok temulawak yang bersifat anti inflamasi adalah 2,6 g/kgBB (8). Hasil penelitian inilah yang mendasari penggunaan 3 dosis dekok temulawak yaitu 1,3 g/kgBB, 2,6 g/kgBB, dan 5,2 g/kgBB.

HASIL PENELITIAN

Parameter yang diukur dalam penelitian ini adalah jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung tikus. Setelah dilakukan serangkaian penelitian didapatkan hasil sebagai berikut, pada kelompok I yaitu kelompok yang mendapat indometasin dosis 30 mg/kgBB didapatkan rata-rata jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung tikus adalah 28,6, kelompok II yaitu kelompok yang mendapat indometasin 30mg/kgBB dan dekok temulawak 1,3g/kgBB didapatkan rata-rata jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung adalah 9,4, kelompok III yaitu kelompok yang mendapat indometasin 30mg/kgBB dan dekok temulawak 2,6g/kgBB didapatkan rata-rata jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung adalah 8,2 dan kelompok IV yaitu kelompok yang mendapat indometasin 30mg/kgBB dan dekok temulawak 5,2g/kgBB didapatkan rata-rata jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung adalah 6,8. (Hasil lengkap jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung setiap sampel pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 1)

Analisis Data

Untuk analisis hasil penelitian dilakukan uji rancangan acak lengkap. Hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan antara kelompok yang mendapatkan indometasin (kelompok I) dengan kelompok yang mendapat indometasin dan dekok temulawak (kelompok II, III, dan IV) (Uji F, $p=0,000$)

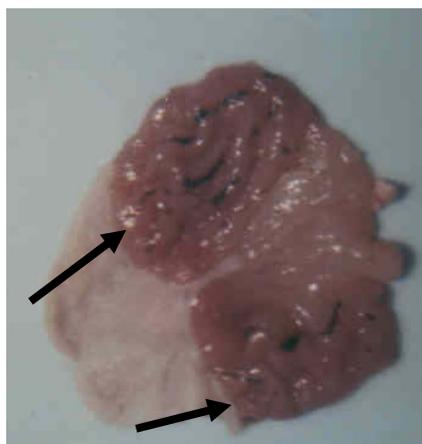
Hasil *post hoc test* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung antara kelompok I dengan kelompok II, III, IV (uji F, $p=0,000$). Peningkatan dosis dekok temulawak pada kelompok II, III, dan IV, tidak menyebabkan penurunan jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung secara bermakna (dapat dilihat pada Tabel 2).

Tabel 1. Jumlah Lesi yang Menimbulkan Perdarahan Lambung Tikus Setiap Sampel pada Masing-Masing Kelompok

n	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
1	19	12	18	5
2	39	13	3	5
3	20	1	1	7
4	30	11	10	10
5	25	10	9	7
x	28,6	9,4	8,2	6,8

Tabel 2. Hasil Homogenous Subsets

dosis dekok temulawak	N Subset for alpha = 0,05	
	1	2
3,00	5	6,8000
2,00	5	8,2000
1,00	5	9,4000
0,00	5	28,6000
Sig.		,877
		1,000



Gambar 1. Makroskopik Lesi yang Menimbulkan Perdarahan Lambung Tikus Setelah Pemberian Indometasin



Gambar 2. Makroskopik Lesi yang Menimbulkan Perdarahan Lambung Tikus Setelah Pemberian Indometasin dan Temulawak

Keterangan:

1. : Menunjukkan lesi yang menimbulkan perdarahan
2. Tidak ada pengaruh perbedaan warna mukosa lambung, hanya perbedaan cara pengambilan gambar

DISKUSI

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni dengan desain *post test kontrol group* dengan tujuan untuk mengetahui efek dekok temulawak pada lambung tikus dalam mengurangi terjadinya ulkus peptikum akibat induksi indometasin. Dalam penelitian ini ada 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok I (mendapat indometasin 30 mg/kg BB p.o), kelompok II (mendapat indometasin 30 mg/kgBB p.o + dekok temulawak 1,3 g/kgBB p.o), kelompok III (mendapat indometasin 30 mg/kgBB p.o + dekok temulawak 2,6 g/kgBB p.o), kelompok IV (mendapat indometasin 30mg/kgBB p.o + dekok temulawak 5,2 g/kgBB p.o), dengan waktu pembedahan 8 jam. Dosis dekok temulawak merupakan variabel bebas sedangkan jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung yang terjadi merupakan variabel tergantungnya. Indometasin dan temulawak diberikan peroral (sonde) karena untuk mendapatkan efek-efek saluran cerna maka cara pemberian yang paling tepat adalah secara oral (4), selain itu karena absorpsi indometasin dalam GI tract (khususnya lambung) adalah baik sekitar 90%.

Indometasin adalah obat anti inflamasi yang termasuk golongan NSAID. Golongan obat ini sering digunakan untuk pengobatan penyakit karena dapat menghilangkan/mengurangi tanda dan gejala radang. Indometasin bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Siklooksigenase (Cox) mempunyai dua isoform yaitu Cox-I dan Cox-II (4) Kedua isoform mengkatalisir perubahan asam arakidonat menjadi endoperoksidase (termasuk didalamnya prostaglandin). Cox-I di lambung diekspresikan secara konstitutif dan bertanggung jawab untuk menjaga permukaan lambung tetap intak (baik), dengan mencegah pembentukan asam lambung, meningkatkan produksi bikarbonat dan mukus (9) Selain itu Cox-I bertanggung jawab memelihara homeostasis (10). Cox-II bertanggung jawab untuk pembentukan PG (prostaglandin) dalam kondisi inflamasi akut. Cox-II yang diinduksi adalah target enzim dari aktivitas anti inflamasi dari indometasin. Indometasin menghambat Cox-I dan Cox-II tetapi lebih efektif terhadap penghambatan Cox-I. Penghambatan terhadap Cox-II dapat menghilangkan tanda dan gejala radang, sedangkan penghambatan terhadap Cox-I merusak atau mengikis mukosa lambung (4). Pengikisan dari mukosa lambung dapat mengakibatkan terjadinya ulserasi akut sampai perdarahan lambung yang merupakan manifestasi awal dari ulkus peptikum (5). Mekanisme penghambatan terhadap Cox-I inilah yang menyebabkan terjadinya lesi yang menimbulkan perdarahan pada lambung tikus akibat pemberian indometasin. Pada penelitian ini parameter yang diukur adalah jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung tikus.

Temulawak adalah salah satu tanaman obat Indonesia yang sudah dibuktikan dapat mengobati berbagai penyakit salah satunya mengobati peradangan (inflamasi) (4). Sifat anti inflamasi dari temulawak karena kandungan flavonoidanya dalam minyak atsiri. Mekanisme kerja flavonoida adalah penghambatan Cox sehingga konversi asam arakidonat menjadi PG tidak terjadi (3). Diduga Cox yang dihambat adalah Cox-II sehingga temulawak mengatasi inflamasi (dalam penelitian ini mengurangi jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung) tetapi tidak mengganggu fungsi PG yang lain terutama yang melindungi

mukosa lambung. Sehingga dengan berkurangnya perdarahan lambung diharapkan dapat mengurangi ulkus peptikum.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dekok temulawak dapat mengurangi perdarahan lambung. Hasil uji ANOVA $p < 0,05$ berarti jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan pada keempat kelompok memang berbeda. *Post Hoc Test* menunjukkan adanya perbedaan jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung tikus antara kelompok I dengan kelompok II, III, dan IV. Hal ini disebabkan karena pada kelompok I yang hanya diberi indometasin terjadi penghambatan Cox-I sehingga mengakibatkan kerusakan mukosa lambung disertai proses inflamasi sampai terjadinya ulserasi dan perdarahan lambung (4), sedangkan pada kelompok II, III, dan IV temulawak akan menghambat Cox-II yang diinduksi oleh indometasin sehingga inflamasi dapat teratasi tanpa mengganggu fungsi prostaglandin yang lain yang melindungi mukosa lambung. Peningkatan dosis temulawak yang dilakukan pada kelompok II (1,3gr/kgBB), III (2,6 mg/kgBB), dan IV (5,2 mg/kgBB) tidak terdapat perbedaan jumlah lesi yang menimbulkan perdarahan lambung, hal ini mungkin disebabkan karena adanya hubungan antara dosis dengan intensitas efek yang terlihat sebagai kurva sigmoid dimana pada pemberian temulawak dosis rendah memberikan perubahan efek yang cepat sedangkan pada pemberian dosis yang lebih tinggi menyebabkan perubahan efek yang lambat karena reseptor

temulawak sudah terikat sebagian besar, selain itu mungkin karena adanya variasi biologis yang besar dimana pemberian temulawak dosis tertentu menimbulkan suatu intensitas efek tertentu (11).

KESIMPULAN

1. Dekok temulawak dapat mengurangi terjadinya ulkus peptikum pada lambung tikus akibat induksi indometasin.
2. Tidak terdapat perbedaan secara statistik jumlah ulkus peptikum pada lambung tikus dengan peningkatan dosis pemberian dekok temulawak.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan meningkatkan rentang dosis temulawak yang digunakan sehingga didapatkan dosis optimal dari temulawak sampai tidak terdapat ulkus peptikum pada lambung tikus.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mencari bahan aktif yang terdapat dalam dekok temulawak beserta sifat-sifat farmakologisnya.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan melakukan uji toksisitas.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Rukmana R. *Temulawak: Tanaman Rempah dan Obat*. Yogyakarta: Kanisius; 1995: 14-17.
2. Anonymous. 2000. Daily Health Tips (<http://www.asiamaya.com/nutriens/temulawak.htm>, diakses 7 September 2002).
3. Miller AL. Antioxidant Flavonoids: Structure, Function and Clinical Usage. 2003 (<http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/flavonoids1-2.html>, diakses 3 Juli 2003).
4. Katzung BG. *Farmakologi Dasar dan Terapi*. Jakarta: EGC; 1998: 305-320.
5. Isselbacher, Braunwald, et al. 1999. *Harrison: Prinsip- Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 13. Editor Ahmad H Asdie. Jakarta: EGC; 1999: 260.
6. Ferreira JR. *Anti Inflammatory Drugs*. Berlin: Springer-Verlag; 1979: 292-293.
7. Gad SC, Chengelis CP, and Semler DE. *Animal Models in Toxicology*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1992: 21-55.
8. Mahisa O. Pengaruh Pemberian *Curcuma xanthorrhiza* (Temulawak) Sediaan Dekok dan Instan Sebagai Analgetik dan Anti Inflamasi pada Tikus (*Rattus Strain Wistar*). [Tugas Akhir]. Malang: Universitas Brawijaya Malang. 2001.
9. Bruce A. Biophysical Chemistry Web Term Papers Chem 406: cyclooxygenase. University of Wisconsin-Eua Claire. 1999. (http://www.chem.uwec.edu/Webpapers_F98/bruce/.bruce.html, diakses 15 Juli 2003).
10. Xie W, ChipmN, et al. Expression of A Mitogen-responsive Gene Encoding Prostaglandin synthase is Regulate by mRNA Splicing. 1991. (<http://www.caymanchem.com/neptune/servlet/neptune/template/Product.vm/catalog/560131/a/z>, diakses 15 Juli 2003).
11. Ganiswara SG. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: FKUI; 1995: 207-222.
12. Anonymous. Cyclooxygenase Structure and Mechanism: How Aspirin and NSAIDs Work. 2003. (<http://cti.itc.virginia.edu/~cmg/Demo/pdb/cycoc/cycoc.html>, diakses 15 Juli 2003).
13. Dorland. *Kamus Kedokteran*. Edisi 26. Jakarta: EGC; 1994: 1994.
14. Ganong WF. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 10. Jakarta: EGC; 1996: 420-426.
15. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Editor Irawati Setiawan. Jakarta: EGC; 1997: 988-1053.
16. Martini F. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. New Jersey: Prentice Hall; 1989: 689-693.
17. Robbins SL, Kumar V. Acute and Chronic Inflammation. In: Basic Pathology 7th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1999.
18. Rosai J. *Surgical Pathology* 6th ed. *Gastrointestinal Tract*. USA: CV Mosby Company; 1981: 424-427.
19. Slavkovsky P. Principle of Inflammation. 1995. (http://www.nic.savba_sk/logos/books/scientific/mode8.html, diakses 7 September 2002).
20. Withero JR. Cyclooxygenase Deficiency. 2003. ([http://www.emedicine.com/med/topic3096.htm#section~cyclooxygenase deficiency](http://www.emedicine.com/med/topic3096.htm#section~cyclooxygenase%20deficiency), diakses 15 Juli 2003).