

EFEK GASTROPROTEKTOR SENYAWA ANALOG KURKUMIN TERHADAP JARINGAN LAMBUNG TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Elisa Rinihapsari^{1*}, Fransiska Ayuningtyas widyastani¹, Adjeg Tarius¹
¹Akademi Analis Kesehatan Theresiana, Jl. Mayjen Sutoyo 69 Semarang
*email : elisarinihapsari@gmail.com

Abstrak

Senyawa 2,5-bis-(4-nitrobenzilidin) siklopentanon merupakan salah satu senyawa analog kurkumin yang telah berhasil disintesis dan memiliki struktur kimia yang menyerupai struktur kurkumin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas gastroprotektif dari senyawa analog kurkumin tersebut. Penelitian dilakukan dengan menggunakan tiga puluh lima ekor tikus putih galur Wistar yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu : kontrol negatif, kontrol positif, diberi senyawa kurkumin dosis 25 mg/kg BB tikus, diberi senyawa analog kurkumin dosis 12,5 mg/kg BB dan diberi senyawa analog kurkumin dosis 25 mg/kg BB tikus. Senyawa kurkumin dan analog kurkumin diberikan secara per oral selama 7 hari sebelum tikus diinduksi parasetamol dosis tinggi. Tikus yang telah diinduksi parasetamol, selanjutnya dilakukan pemeriksaan mikroskopis jaringan lambung dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*. Hasil pengamatan berupa data skoring derajat erosi lambung, selanjutnya dilakukan uji statistik dan diperoleh hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok yang diberi kurkumin dengan yang diberi senyawa analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB. Senyawa analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB memiliki efek gastroprotektor sama kuat dengan senyawa kurkumin dosis 25 mg/kgBB terhadap jaringan lambung yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

Kata kunci : 2,5-bis-(4-nitrobenzilidine), gastroprotektor, parasetamol, gambaran mikroskopis

Pendahuluan

Senyawa 2,5-bis-(4-nitrobenzilidin) siklopentanon (BNS) merupakan salah satu analog kurkumin yang telah berhasil disintesis dan memiliki struktur kimia yang menyerupai struktur kurkumin. Berdasarkan gugus fungsionalnya besar kemungkinan BNS memiliki aktivitas biologis yang sama dengan kurkumin karena adanya kemiripan struktur. Adanya cincin tengah pada BNS mampu melakukan tautomeri berupa keto-enol dimana cincin tengah tersebut merupakan molekul aktif secara biologi sel (Widyastani & Hariono, 2013).

Kurkumin memiliki aktivitas antiinflamasi yang bekerja secara spesifik dalam penghambatan COX-2. Hal ini

menjadi keunggulan kurkumin dibandingkan dengan obat golongan NSAID yang melakukan penghambatan, tidak hanya pada COX-2 tetapi juga terhadap COX-1, sehingga seringkali menimbulkan efek iritasi pada lambung (Brunton *et al*, 2008). Aktivitas kurkumin yang tidak menimbulkan iritasi lambung ini didukung oleh Atmaja (2008) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak kunyit mampu memproteksi mukosa asam lambung dengan meningkatkan sekresi mukus dan mempunyai efek vasodilatator. Potensi perlindungan tersebut dikarenakan efek gastroprotektif dan antiulkus, dengan beberapa mekanisme, antara lain karena ekstrak kunyit dapat memblokir reseptor histamin H₂ (RH₂) secara langsung dan

menghambat reseptor gastrin sehingga efek iritasi lambung dapat dihindari.

Sama halnya dengan kurkumin, senyawa BNS mempunyai gugus fenolik. Senyawa fenolik sangat potensial sebagai antioksidan (Majeed *et al*, 1995). Senyawa ini juga lebih polar sehingga diharapkan mampu memberikan efek proteksi (gastroprotektor) terhadap lambung yang terparah oleh oksidan (Atmaja, 2008). Hipotesis ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa BNS memiliki aktivitas antiinflamasi lebih baik daripada kurkumin (Ernie, 2015). Modifikasi struktur BNS ini diharapkan mampu memberikan aktivitas farmakologis yang lebih tinggi dibanding kurkumin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa analog kurkumin memiliki aktivitas gastroprotektif pada tikus putih galur Wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. Hasil penelitian ini akan menjadi dasar pengembangan senyawa analog kurkumin sebagai agen gastroprotektif dalam melindungi lambung dari paparan senyawa oksidan.

Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia dan Medis Akademi Analis Kesehatan Theresiana Semarang serta Laboratorium Farmakologi Stifar "Yaphar".

Bahan

Tikus jantan galur Wistar usia 2-3 bulan usia 200-300 gram, senyawa analog kurkumin 2,5-bis-(4-nitrobenzilidin) siklopentanon yang diperoleh dengan mereaksikan 4-nitrobenzaldehyd dengan siklopentanon, kurkumin (Sigma Aldrich), tablet parasetamol generik (Dexa Medika), CMC-Na, aquades, *Neutral Buffer Formalin*, reagen untuk prosesing jaringan, dan pewarna hematoksilin eosin.

Alat

Peralatan dan kandang perawatan tikus,

sprit (Terumo), sonde, peralatan bedah, alat prosesing jaringan (Krisme), mikroskop binokuler (Nikon).

Jalannya Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test design only*, dengan subjek penelitian berupa 35 tikus putih galur Wistar yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok:

1. kelompok tikus normal (kontrol negatif)
2. kelompok tikus diinduksi parasetamol tanpa senyawa uji (kontrol positif)
3. kelompok tikus diberi senyawa kurkumin 25 mg/kgBB kemudian diinduksi parasetamol
4. kelompok tikus diberi senyawa analog kurkumin 12.5 mg/kgBB kemudian diinduksi parasetamol
5. kelompok tikus diberi senyawa analog kurkumin 25 mg/kgBB kemudian diinduksi parasetamol

Pemberian senyawa dilakukan selama 7 hari kemudian dilanjutkan dengan induksi parasetamol selama 2 hari dengan dosis 1000 mg/kgBB pada hari pertama dan 500 mg/kgBB pada hari kedua. Tikus diistirahatkan selama 48 jam sebelum dilakukan pemeriksaan mikroskopis jaringan lambung. Pengamatan mikroskopis jaringan lambung dilakukan dengan cara pengamatan pada 5 lapang pandang, untuk mengamati kriteria Erosi Lambung, dan dibuat skoring sebagai berikut :

1. Skor 0 : negatif
2. Skor 1 : derajat ringan (< 20%)
3. Skor 2 : derajat sedang (20 – 50%)
4. Skor 3 : derajat berat (> 50%)

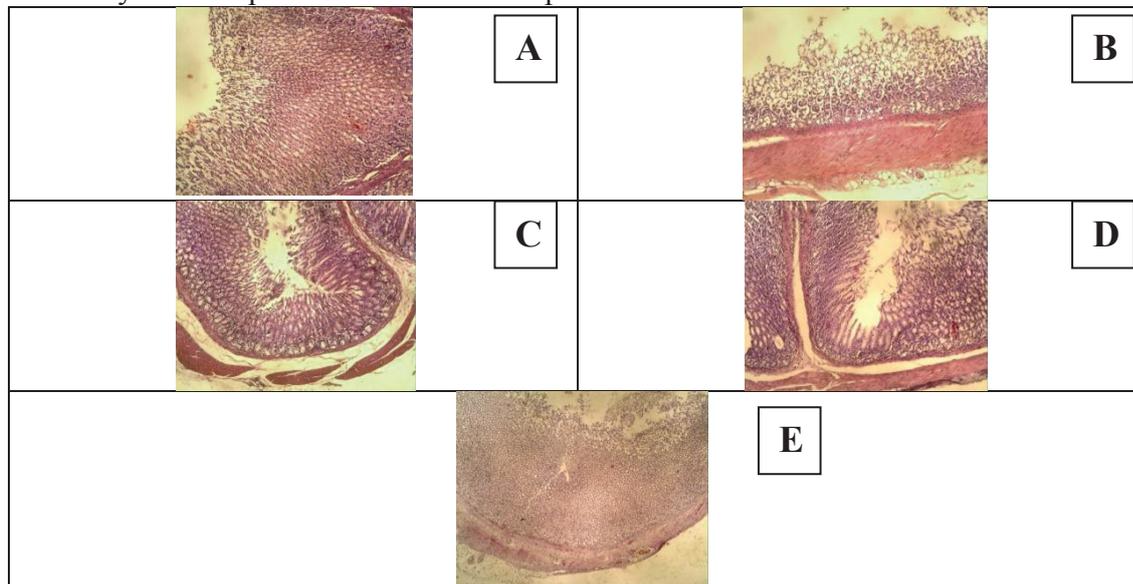
Hasil skoring tersebut dilakukan uji statistik untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan hasil mikroskopis antar kelompok perlakuan, untuk mengetahui efek dari senyawa yang diberikan,

Hasil dan Pembahasan

Tikus yang diinduksi dengan

parasetamol dosis tinggi dapat bertahan hingga penelitian berakhir, tidak ada tikus yang mengalami kematian sebelum waktunya. Hasil pemeriksaan mikroskopis

jaringan lambung dapat dilihat pada gambar berikut ini, dengan hasil skoring dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis jaringan lambung tikus dengan pewarnaan HE

(A) Kelompok kontrol negatif, erosi negatif (100X); (B) Kelompok kontrol positif, erosi derajat berat (100X); (C) Kelompok kurkumin, erosi negatif (100X); (D) Kelompok analog kurkumin dosis 12,5 mg/kgBB, erosi derajat rendah (100X); (E) Kelompok analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB, erosi negatif (40X)

Gambaran mikroskopis jaringan lambung menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dosis 1000 dan 500 mg/kgBB secara berturut-turut cukup efektif menyebabkan terjadinya erosi pada lambung tikus. Hasil ini nampak jelas pada kelompok kontrol positif, yaitu kelompok yang tidak mendapat perlakuan senyawa kurkumin maupun analog kurkumin sebelum induksi parasetamol. Hasil pada kelompok ini menunjukkan terjadi erosi lambung dengan derajat 2-3 (sedang hingga berat), bertolak belakang dengan hasil pada jaringan lambung yang normal tanpa erosi pada kelompok kontrol negatif, yaitu semua hasil skoring bernilai 0 (negatif, tanpa erosi).

Kelompok yang mendapat perlakuan kurkumin menunjukkan kondisi lambung tanpa erosi atau mengalami erosi rendah dengan hasil skoring 0-1 (negatif hingga ringan), berarti pemberian senyawa kurkumin mampu memberikan perlindungan pada lambung sebelum

induksi parasetamol. Kondisi lambung tikus dari kelompok analog kurkumin dosis 12,5 mg/kgBB menunjukkan nilai skoring 0-2 (negatif hingga sedang), berarti pemberian senyawa analog kurkumin dosis 12,5 mg/kgBB mampu memberikan perlindungan pada lambung sebelum induksi parasetamol. Demikian juga untuk kelompok analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB, kondisi lambung tikus pada kelompok ini menunjukkan skoring 0-1 (negatif hingga ringan), berarti pemberian senyawa analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB mampu memberikan perlindungan pada lambung sebelum induksi parasetamol.

Hal ini membuktikan bahwa pemberian kurkumin maupun analog kurkumin sebelum induksi dengan parasetamol, dapat memberikan perlindungan pada jaringan mukosa lambung, sehingga erosi mukosa lambung dapat dihindari, atau rendah derajatnya.

Tabel 1. Hasil skoring derajat erosi lambung tikus

Kelompok	No Sampel	Derajat Erosi Lambung				
		LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5
Kontrol Negatif	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0
Kontrol Positif	1	3	3	3	3	3
	2	3	2	2	3	3
	3	2	2	3	3	3
	4	2	2	3	2	3
	5	3	2	2	3	3
	6	3	3	2	2	3
	7	3	3	2	3	3
Kurkumin 25 mg/KgBB	1	0	0	0	1	0
	2	1	1	0	0	1
	3	1	0	0	0	1
	4	0	0	0	1	0
	5	0	0	0	1	0
	6	0	0	1	0	1
	7	0	0	0	1	1
Analog Kurkumin 12,5 Mg/Kgbb	1	1	2	2	1	1
	2	1	1	1	2	1
	3	1	1	1	1	0
	4	1	1	1	2	1
	5	2	1	1	1	1
	6	1	1	1	0	1
	7	1	0	1	1	2
Analog Kurkumin 25 Mg/Kgbb	1	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1
	3	1	0	0	0	0
	4	0	0	0	1	0
	5	1	0	0	0	0
	6	0	1	0	0	1
	7	1	0	0	0	1

Keterangan : LP = Lapang Pandang

Hasil uji statistik dari skoring derajat erosi lambung menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga dilakukan uji statistik non parametrik

dengan Uji Kruskal Wallis dilanjutkan Uji Mann Whitney. Hasil uji statistik dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji Kruskal Wallis

kriteria	nilai signifikansi	interpretasi
derajat erosi lambung	0.000	terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan untuk hasil skoring derajat erosi lambung

Pengujian statistik dilanjutkan dengan Uji Mann Whitney untuk melihat kelompok mana yang hasilnya berbeda

secara bermakna. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Mann Whitney kriteria derajat erosi lambung

Antar kelompok	I	II	III	IV	V
I		0.000*	0.000*	0.000*	0.001*
II	0.000*		0.000*	0.000*	0.000*
III	0.000*	0.000*		0.000*	0.437**
IV	0.000*	0.000*	0.000*		0.000*
V	0.001*	0.000*	0.437**	0.000*	

Keterangan :

I. Kontrol negatif

II. Kontrol positif

III. Kurkumin 25 mg/kgBB

IV. Analog kurkumin dosis 12.5 mg/kgBB

V. Analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB

* terdapat perbedaan antar kelompok perlakuan

** tidak terdapat perbedaan antar kelompok perlakuan

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa senyawa analog kurkumin memiliki kemampuan seperti kurkumin. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pada hasil pengamatan erosi lambung terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil skoring mikroskopis antar semua kelompok perlakuan, kecuali kelompok yang diberi kurkumin dengan kelompok yang diberi analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB. Pemberian analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB mampu memberikan efek gastroprotektor sebanding dengan pemberian kurkumin dosis 25 mg/kgBB.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kurkumin lebih unggul dibandingkan obat golongan NSAID, karena aktivitas antiinflamasi kurkumin bekerja secara spesifik dalam penghambatan COX-2. Obat golongan NSAID melakukan penghambatan tidak hanya pada COX-2 tetapi juga terhadap COX-1 sehingga seringkali menimbulkan efek iritasi pada lambung (Brunton *et al*, 2008). Efek antiinflamasi ini didukung oleh aktivitasnya sebagai antioksidan karena adanya gugus fenolik. Gugus fenolik akan memberikan proteksi terhadap sel-sel mukosa lambung dengan cara mengikat oksidan berupa radikal bebas

yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dan kematian sel (Repetto & Ilesuy, 2002).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa analog kurkumin 2,5-bis-(4-nitrobenzilidin) siklopentanon memiliki efek gastroprotektor setara dengan kurkumin, sehingga diduga mekanisme aksinya juga tidak jauh berbeda dari kurkumin.

Kesimpulan

Senyawa analog kurkumin memiliki aktivitas gastroprotektif pada lambung tikus putih galur Wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi dengan melihat gambaran mikroskopis jaringan lambung. Senyawa analog kurkumin dosis 25 mg/kgBB tikus memiliki aktivitas gastroprotektor setara dengan kurkumin dosis 25 mg/kgBB.

Daftar Pustaka

Atmaja, D.A., 2008, Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap Gambaran Mikroskopik Mukosa Lambung Mencit Balb/C yang Diberi Parasetamol, *Skripsi*,

- Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro, Semarang
- Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D.,
And Buxton, I. 2008. *Goodman &
Gilman's Manual Of Pharmacology
And Therapeutics*. Usa: The
Mcgraw-Hill Companies, Inc.
- Ernie, C., 2015, Uji Daya Antiinflamasi
2,5-bis-(4'-Nitrobenzilidin)
Siklopentanon Terhadap Mencit
Jantan Galur Swiss Yang Diinduksi
Formaldehid, *Karya Tulis Ilmiah*,
Akademi Farmasi Theresiana,
Semarang
- Majeed, M., Badmaev, V., Shivakumar,
U., And Rajendran R., 1995,
Curcuminoids Antioxydant
Phytonutriens, Pp:1-78, *Nutriscience
Publisher*, Piscataway, New Jersey,
USA
- Repetto, MG., Ilesuy, SF., 2002,
Antioxidant Properties of Natural
Compounds Used in Popular
Medicine for Gastric Ulcer, *Biaz J
Med Biol Res* 35 (5): 523-34
- Widyastani, FA., Hariono, M, 2013,
Synthesis of 2,5-bis-(4-
nitrobenzylidene) cyclopentanone via
Claisen Schmidt Condensation
Reaction, prosiding Seminar
Internasional, UGM, Yogyakarta