

Efek Gastroprotektif Bawang Prei (*Allium fistulosum*) terhadap Gastropati pada Lambung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Indometasin

Ainun Nizar Masbuchin*, Nurdiana**, Bagus Putu Putra Suryana***

ABSTRAK

OAINS adalah obat yang digunakan secara luas sebagai antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik. Namun demikian, OAINS dapat menyebabkan gastropati dan bahkan tukak lambung jika digunakan dalam jangka waktu yang lama. Quercetin, kaempferol, dan luteolin telah diketahui memiliki efek gastroprotektif. Zat tersebut terkandung di dalam bawang prei (*Allium fistulosum*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek gastroprotektif bawang prei. Tikus dikelompokkan menjadi lima kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kontrol positif (K2), dan kelompok perlakuan (K3, K4, K5). K1 dan K2 diberi normal saline, sedangkan K3, K4, dan K5 diberi ekstrak bawang prei dengan dosis 6 mg/kgBB, 12 mg/kgBB, dan 24 mg/kgBB. Tiga puluh menit kemudian K2, K3, K4, dan K5 diberi indometasin 30 mg/kgBB. Tikus kemudian dianestesi menggunakan eter dan dibedah. Gastropati dinilai berdasarkan skor makroskopik dan skor mikroskopik. Hasil uji *one way* ANOVA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada semua kelompok ($p < 0,05$). Skor makroskopik menunjukkan bahwa K5 memiliki perbedaan yang bermakna dengan K2, K3, dan K4, namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara K2, K3, dan K4. Skor mikroskopik menunjukkan bahwa K2 memiliki perbedaan yang bermakna dengan K3, K4, dan K5. Pada uji korelasi Pearson didapatkan nilai $p = 0,000$ ($R = -0,917$ untuk skor makroskopik, $R = -0,862$ untuk skor mikroskopik). Dapat disimpulkan bahwa bawang prei dapat menurunkan skor makroskopik dan mikroskopik gastropati pada tikus yang diinduksi indometasin.

Kata kunci: Bawang prei (*Allium fistulosum*), Gastroprotektif, Kaempferol, Luteolin, OAINS, Quercetin.

Gastroprotective Effect of Welsh Onion (*Allium fistulosum*) Toward Gastropathy in Indomethacin-Induced Rat

ABSTRACT

NSAID is well known of its antiinflammation, antipyretic, and analgesic effects. However, NSAID can cause gastropathy and peptic ulcers in long term usage. Quercetin, kaempferol, and luteolin were identified as gastroprotectant. They are contained in welsh onion (*Allium fistulosum*). This research was aimed to find out the gastroprotective effect of welsh onion. The rats were grouped into five groups that is negative control (K1), positif control (K2), and the three experiment groups (K3, K4, K5). K1 and K2 were administered with normal saline, while K3, K4, K5 were administered with 6 mg/kgWB, 12 mg/kgWB, and 24 mg/kgWB of welsh onion extract, respectively. Thirty minutes after the administration of welsh onion extract, K2, K3, K4, K5 were administered with 30 mg/kgWB of indomethacin. The rats then were killed using ether and dissected. The gastropathy were evaluated using macroscopic and microscopic score. The result of one way ANOVA test showed the significance in all groups ($p < 0,05$). The macroscopic score of K5 was significant compared to all groups. However, there are no significant score between K2, K3, and K4. The microscopic score of control group were significantly different than k3, k4, and k5. Pearson's correlation test showed p value = 0.000, R value for macroscopic score is -0,917 and -0,862 for microscopic score. It is concluded that the welsh onion (*Allium fistulosum*) may lower the microscopic and macroscopic score of gastropathy in indomethacin-induced rat.

Keywords: Gastroprotective, Kaempferol, Luteolin, NSAID, Quercetin, Welsh onion (*Allium fistulosum*).

* Program Studi Pendidikan Dokter, FKUB

** Laboratorium Farmakologi, FKUB

***Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam, RSSA/FKUB

PENDAHULUAN

OAINS (obat anti inflamasi non-streoid) adalah obat yang digunakan secara luas sebagai antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik.¹ Namun, OAINS dapat menyebabkan gastropati dan bahkan tukak lambung jika digunakan dalam jangka waktu yang lama. Gastropati yang diinduksi oleh OAINS termasuk gastropati kimiawi.²

Gastropati kimiawi terdiri dari tiga kategori yaitu, (1) karena refluks empedu akibat gastrektomi parsial, (2) refluks empedu karena gangguan dismotilitas, dan (3) karena penggunaan OAINS.² Pasien yang beresiko tinggi terkena gastropati karena OAINS adalah mereka yang menderita arthritis kronis, salah satunya arthritis rheumatoid.

OAINS dapat menyebabkan gastropati karena OAINS menghambat COX (*cyclooxygenase*) yang merupakan enzim yang berperan dalam sintesis PGE₂ (prostaglandin E₂). Prostaglandin merupakan faktor perlindungan bagi mukosa lambung.³ Ada dua isoform COX yaitu COX-1 (*cyclooxygenase-1*) dan COX-2 (*Cyclooxygenase-2*). COX-1 disintesis oleh kebanyakan sel tubuh sedangkan COX-2 hanya disintesis pada kondisi fisiologis tertentu. COX-1 menghasilkan prostanooid yang berfungsi sebagai *house keeping*, seperti yang ada di lambung yang berfungsi sebagai sitoproteksi, sedangkan COX-2 adalah sumber prostanooid untuk inflamasi dan kanker.⁴ Ada dua jenis OAINS yang beredar di pasaran adalah OAINS non selektif dan OAINS selektif. OAINS non selektif menghambat COX-1 dan COX-2, sedangkan OAINS selektif hanya menghambat COX-2. Dengan demikian, OAINS non selektif lebih menimbulkan efek gastropati daripada OAINS selektif.

Beberapa terapi kombinasi untuk mencegah gastropati karena OAINS masih belum efektif. Pemberian kombinasi OAINS

dan antagonis reseptor histamin H₂ dapat menyebabkan komplikasi gastrointestinal lebih jauh daripada pasien yang hanya mengkonsumsi OAINS saja.⁵ Pencegahan dengan sucralfate (suatu agen protektan mukosa lambung) tidak menunjukkan adanya keuntungan dalam pencegahan tukak lambung karena OAINS.³ Demikian juga, pencegahan dengan ranitidine pada pasien arthritis kronis tidak efektif dalam mencegah pembentukan tukak lambung.⁶ Faktor biaya obat tukak lambung menjadi masalah tambahan. Di Australia dan Inggris, obat-obat *antiulcer* mengkonsumsi sekitar 10% budget obat nasional.⁷ Oleh karena itu, diperlukan obat alternatif yang mempunyai efek gastroprotektif dengan harga murah. Obat-obat herbal dinyatakan dapat menurunkan faktor-faktor agresif dan terbukti aman.⁸

Bawang prei (*Allium fistulosum*) mengandung flavonoid yaitu quercetin, luteolin, dan kaempferol.⁹ Flavonoid mempunyai efek antitukak dan antiinflamasi melalui beberapa mekanisme dari zat yang dikandungnya, yaitu melalui penghambatan K⁺/H⁺ ATPase, penurunan sekresi HCl, peningkatan sintesis PGE₂ dan COX-1 dan penghambatan pertumbuhan *H. pylori*, dan antioksidan.¹⁰

Selama ini, penelitian tentang potensi bawang prei dalam mencegah gastropati yang disebabkan oleh OAINS masih belum digali secara maksimal, dan masih belum ada penelitian tentang hubungan bawang prei terhadap gastropati. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek gastroprotektif bawang prei pada tikus model.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *true experimental*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi, FKUB Malang pada bulan November 2011. Penelitian ini

menggunakan rancangan penelitian *experimental posttest only control group design*. Sampel dibagi ke dalam 5 kelompok yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok eksperimen.

Adaptasi Hewan Coba

Tikus dipelihara dan dipuaskan selama 12 jam dalam kondisi terang dan 12 jam dalam kondisi gelap di laboratorium sebelum permulaan eksperimen.

Protokol Penelitian

Sampel tikus dalam penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 dan 2 diberi diet normal (saline), sedangkan kelompok 3, 4 dan 5 diberi diet ekstrak bawang prei dengan dosis yang berbeda. Satu jam kemudian kelompok 2, 3, 4 dan 5 diberikan indometasin dengan dosis 30mg/kgBB.

Delapan jam setelah pemberian indometasin, semua kelompok tikus dianestesi dengan cara diletakkan di toples yang tersaturasi dengan diethylether. Dibawah pengaruh anestesi, regio abdomen dibuka dan lambung diambil dengan hati-hati. Setelah itu dibuat insisi pada kurvatura mayor untuk memperlihatkan mukosa lumen lambung. Lambung kemudian difiksasi di papan dan diamati bintik perdarahan yang terjadi dengan menggunakan lup. Kemudian dibuat sediaan histopatologi dari masing-masing kelompok untuk melihat tampilan mikroskopik lapisan mukosa lambung.

Proses Pembuatan Ekstrak Bawang Prei

Bawang prei diberikan ke tikus dengan menggunakan sonde (*probe tube*). Pada penelitian ini digunakan ekstrak etanol bawang prei yang mengandung total luteolin (salah satu zat aktif yang terkandung dalam bawang prei) sebesar 78,5 mg. Dalam setiap 1000 g kering bawang prei terdapat 391 mg luteolin⁹, maka dibutuhkan total 201 g bawang prei yang sudah dikeringkan. Pada

penelitian ini dilakukan dua kali ekstraksi. Proses ekstraksi pertama dari 1000 g bawang prei yang dibeli dari pasar dan dikeringkan sehingga didapatkan 90 g. Proses ekstraksi kedua dari 2000 g bawang prei segar dan dikeringkan-didapatkan 130 g.

Sebanyak 3000 g bawang prei segar, yang dibeli dari pasar Dinoyo Malang, dipotong kecil-kecil. Bawang prei kemudian dikeringkan menggunakan mesin pengering. Setelah kering, bawang prei ditumbuk hingga halus kemudian diekstrak menggunakan etanol lalu diuapkan sampai etanol habis sehingga didapatkan 30 g yang mengandung 35,2 mg luteolin pada ekstraksi pertama, sedangkan pada ekstraksi kedua didapatkan 36 g yang mengandung 50,83 mg luteolin. Keduanya memiliki masa jenis 1mg/ml sehingga dalam 1 ml ekstrak terdapat 1 mg luteolin.

Pemberian Ekstrak Bawang Prei

Ekstrak bawang prei diberikan dengan menggunakan sonde (*probe tube*). Mota *et al*, (2009) melaporkan bahwa luteolin sebesar 47,4 mg/kgBB yang diberikan melalui *gastric intubation* memiliki aktivitas gastroprotektif pada tikus yang diinduksi dengan menggunakan reserpin, sedangkan Pemberian quercetin sebesar 200 mg/kgBB yang diberikan secara *intra gastric* juga memiliki aktivitas gastroprotektif pada tikus yang diinduksi dengan etanol.¹⁹ Pada penelitian ini dosis yang diberikan pada kelompok eksperimen adalah sesuai dosis luteolin. Pada penelitian ini dosis ekstrak bawang prei yang diberikan adalah 6 mg/kgBB untuk kelompok 3, 12 mg/kgBB untuk kelompok 4, dan 24 mg/kgBB untuk kelompok 5. Pemberian dosis tersebut disesuaikan dengan volume lambung tikus yaitu sekitar 3 ml.

Induksi Gastropati

Dosis indometasin yang optimal untuk menyebabkan gastritis pada tikus adalah 30

mg/kgBB p.o.²⁰ Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan indometasin yang diberikan per oral dengan dosis 30 mg/kgBB untuk menginduksi terjadinya gastropati.

Penilaian Gastropati

Gastropati dinilai secara makroskopik dan mikroskopik. Secara makroskopik, lesi dinilai dengan menggunakan sistem *scoring* seperti yang dilakukan oleh Nafeeza *et al.* pada tahun 2002 dengan skala 0–5, yang disebut skor makroskopis,²¹ yaitu : 0 = mukosa normal (tidak ada lesi yang terlihat); 1 = adanya ulkus tunggal disertai eritema generalisata; 2 = sedikitnya 2 ulkus dengan panjang kira-kira 2 mm; 3 = panjang ulkus sekitar 1-4 mm pada hampir 80% plika lambung; 4 = lesi yang terdapat pada lebih dari 80% plika lambung; 5 = ulkus multipel pada hampir seluruh plika lambung.

Secara mikroskopis, dilihat histopatologi dan dinilai menurut kriteria Sibilia *et al* (2003).²² Lambung difiksasi dengan formalin 10% dan ditanam di dalam blok paraffin. Blok parafin diiris setebal 5 mm dan dicat menggunakan hematoxylin dan eosin (HE). Perubahan histopatologi diamati dibawah mikroskop cahaya. Pemeriksaan histopatologi dilakukan oleh patologis dan derajat lesi mukosa dinilai menurut kriteria seperti yang dilakukan oleh Sibilia *et al* (2003).²³ Secara mikroskopik, dinilai luas dan dalamnya lesi. Selanjutnya, skor ini disebut skor mikroskopis. Luas lesi dinilai menggunakan skor 0-3 berdasarkan kriteria berikut: 0 = tidak ada lesi; 1 = lesi yang melibatkan 1-10% mukosa; 2 = lesi yang melibatkan 11-20% mukosa; 3 = lesi yang melibatkan > 20% mukosa.

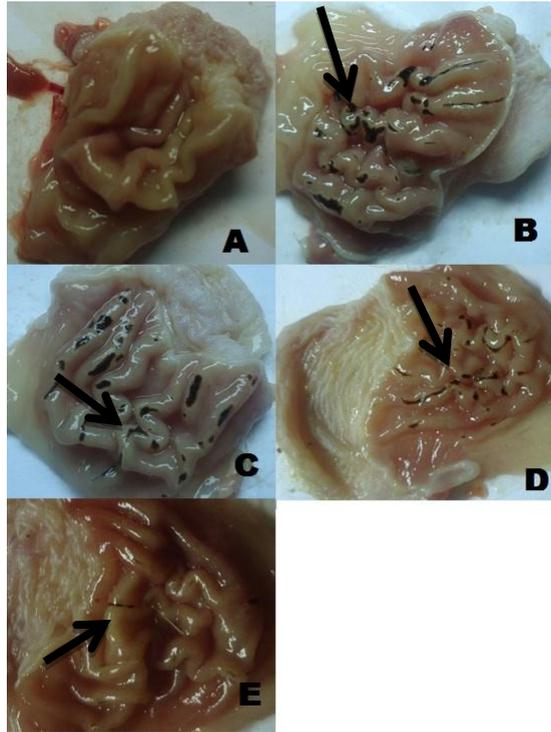
Dalamnya lesi dinilai menggunakan skor 0-3 berdasarkan kriteria berikut: 0 = tidak ada perubahan; 0,5 = erosi superfisial; 1 =

ulkus yang melibatkan 1/3 atas mukosa; 2 = ulkus yang melibatkan 2/3 mukosa; 3 = ulkus yang melibatkan hampir seluruh ketebalan mukosa. Selanjutnya, skor luas dan dalamnya lesi dijumlahkan menjadi skor total mikroskopis yang mempunyai rentang 0-6.

HASIL

Perdarahan Mukosa Lambung

Pada kelompok 1 yang merupakan kelompok kontrol negatif, tidak ditemukan adanya lesi perdarahan pada mukosa lambung tikus. Hal ini membuktikan bahwa lesi yang terdapat pada lambung tikus disebabkan oleh induksi indometasin, pada kelompok 2 yang merupakan kontrol positif diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB ditemukan rata-rata skor makroskopis pada lambung tikus sebesar 4,0 (skor 0-5); kelompok 3 yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB dan ekstrak bawang prei sebanyak 6 mg/kgBB ditemukan rata-rata skor makroskopis pada lambung tikus sebesar 3,5; kelompok 4 yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB dan ekstrak bawang prei sebanyak 12 mg/kgBB ditemukan rata-rata skor makroskopis pada lambung tikus sebesar 2,5; dan pada kelompok 5 yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB dan ekstrak bawang prei sebanyak 24 mg/kgBB ditemukan rata-rata skor makroskopis pada lambung tikus sebesar 0,5. Dari data rata-rata skor makroskopis pada lambung tikus pada tiap kelompok tikus yang diberi perlakuan, tampak adanya penurunan skor makroskopis pada kelompok tikus 3, 4, dan 5 (kelompok yang diberi indometasin dan ekstrak bawang prei) dibandingkan dengan kelompok 2 yang merupakan kelompok kontrol positif (kelompok yang diberi indometasin).



Gambar 1. Gambaran makroskopik perdarahan lambung tikus

Keterangan : A. Kontrol negatif (K1), B. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB (K2), C. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB dan dosis ekstrak 6 mg/kgBB (K3), D. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB dan ekstrak 12 mg/kgBB (K4), E. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB dan ekstrak 24 mg/kgBB (K5)

Tabel 1. Skor makroskopis lesi lambung tikus akibat indometasin setelah pemberian ekstrak bawang prei

	Kelompok 1 (Kontrol Neg)	Kelompok 2 (Kontrol Pos) (Indometacin 30 mg/kgBB)	Kelompok 3 (6 mg/kgBB + Indometacin 30 mg/kgBB)	Kelompok 4 (12 mg/KgBB + Indometacin 30 mg/kgBB)	Kelompok 5 (24 mg/KgBB + Indometacin 30 mg/kgBB)
1	0	4	4	3	1
2	0	4	4	2	1
3	0	5	3	3	0
4	0	3	3	2	0
X±SD	0	4±0,408	3,5±0,289	2,5±0,289	0,5±0,289

Pengamatan Histopatologis

Pada kelompok 1 yang merupakan kelompok kontrol negatif, tidak ditemukan adanya lesi pada mukosa lambung tikus. Pada kelompok 2 yang merupakan kontrol positif yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB ditemukan rata-rata skor mikroskopis pada lambung tikus sebesar 4,75 (skor 0-6). Hal ini membuktikan bahwa lesi yang terdapat pada lambung tikus

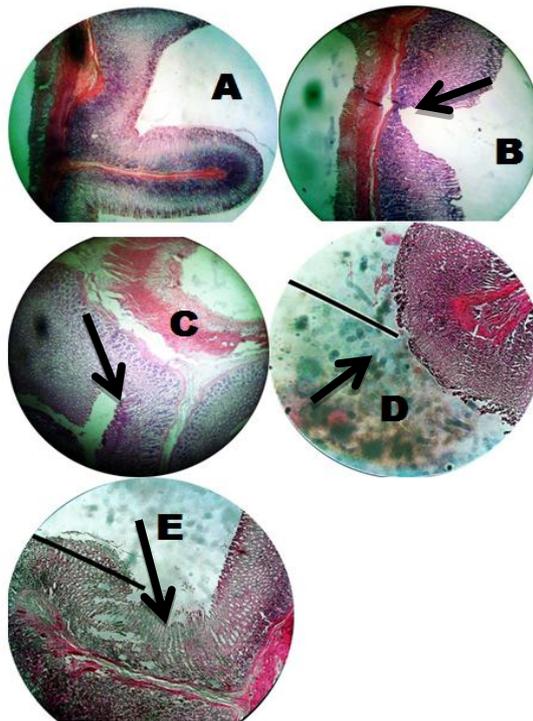
disebabkan oleh induksi indometasin. Kelompok 3 yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB dan ekstrak bawang prei sebanyak 6 mg/kgBB ditemukan rata-rata skor mikroskopis pada lambung tikus sebesar 2,25. Kelompok 4 yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB dan ekstrak bawang prei sebanyak 12 mg/kgBB ditemukan rata-rata skor mikroskopis pada lambung tikus sebesar 1,5. Pada kelompok 5

yang diberi indometasin dengan dosis 30mg/kgBB dan ekstrak bawang prei sebanyak 24 mg/kgBB ditemukan rata-rata skor mikroskopis pada lambung tikus sebesar 0,5. Dari data rata-rata skor mikroskopis pada lambung tikus pada tiap kelompok tikus yang diberi perlakuan, tampak adanya penurunan skor mikroskopis

pada kelompok tikus 3, 4, dan 5 (kelompok yang diberi indometasin dan ekstrak bawang prei) dibandingkan dengan kelompok 2 yang merupakan kelompok kontrol positif (kelompok yang diberi indometasin). Pada Tabel 2 ditampilkan skor mikroskopis pada lambung tikus.

Tabel 2. Skor mikroskopis lesi lambung tikus akibat indometasin setelah pemberian ekstrak bawang prei

	Kelompok 1 (Kontrol Neg)	Kelompok 2 (Kontrol Pos) (Indometasin 30 mg/kgBB)	Kelompok 3 (6 mg/kgBB + Indometasin 30 mg/kgBB)	Kelompok 4 (12 mg/KgBB + Indometasin 30 mg/kgBB)	Kelompok 5 (24 mg/KgBB + Indometasin 30 mg/kgBB)
1	0	6	2	1	1
2	0	4	3	1,5	0,5
3	0	4	1,5	1,5	0
4	0	5	2,5	2	0,5
X±SD	0	4,75 ± 0,479	2,25 ± 0,323	1,5 ± 0,204	0,5 ± 0,204



Gambar 2. Gambaran mikroskopis perdarahan pada lambung tikus

Keterangan : A. Kontrol negatif (K1), B. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB (K2), C. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB dan dosis ekstrak 6 mg/kgBB (K3), D. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB dan ekstrak 12 mg/kgBB (K4), E. Kelompok yang diberi indometasin 30 mg/kgBB dan ekstrak 24 mg/kgBB (K5)

Analisis Uji Statististik

Hasil uji normalitas data pada kelompok kontrol positif adalah 0,683. Pada kelompok dosis ekstrak 6, 12, dan 24 mg/kgBB adalah 0,024 untuk skor makroskopis. Uji normalitas data untuk skor mikroskopis pada kelompok kontrol positif (K1) adalah 0,272. Pada kelompok 3 adalah 0,972. Pada kelompok 4 dan 5 adalah 0,683, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua data terdistribusi normal ($p > 0,05$).

Setelah menguji normalitas data, langkah selanjutnya adalah melakukan uji homogenitas dari varian untuk mengetahui bahwa semua sampel berasal dari varian yang sama. Hasil uji homogenitas untuk data ini menunjukkan nilai p sebesar 1,000 untuk skor makroskopik dan sebesar 0,141 untuk skor mikroskopik sehingga dapat diinterpretasikan bahwa semua varian pada penelitian ini adalah identik.

Langkah selanjutnya adalah melakukan tes *one way* ANOVA. Hasil uji *one way* ANOVA dari data ini didapatkan p sebesar 0,000 untuk skor makroskopik dan mikroskopik atau $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa H_0 ditolak, yang berarti terdapat perbedaan antara kelompok yang mendapat indometasin (kelompok 2 atau kelompok kontrol positif) dengan kelompok yang mendapatkan indometasin dan ekstrak bawang prei dengan berbagai dosis (kelompok 3,4, dan 5).

Hasil *post hoc test* variabel makroskopik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada skor makroskopis lambung antara kelompok 5 dengan kelompok kontrol positif, kelompok 3, dan kelompok 4. Akan tetapi tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok 2 atau kontrol positif, kelompok 3 (ekstrak 6 mg/kgBB), dan kelompok 4 (ekstrak 12 mg/kgBB). Hasil *post hoc test* untuk variabel mikroskopik menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok 2 (kontrol positif) dengan kelompok 3 (ekstrak 6 mg/kgBB), kelompok 4

(ekstrak 12 mg/kgBB), dan kelompok 5 (ekstrak 24 mg/kgBB).

Untuk mengetahui hubungan antara dosis ekstrak bawang prei dengan skor gastropati pada lambung tikus digunakan uji korelasi Pearson. Dari hasil uji korelasi Pearson untuk kedua skor, didapatkan nilai signifikan 0,000 yang menunjukkan bahwa korelasi antara dosis ekstrak bawang prei dengan skor makroskopis dan mikroskopik yang terjadi pada lambung tikus ini adalah bermakna. Nilai korelasi Pearson sebesar -0,917 untuk skor makroskopik dan -0,862 untuk skor mikroskopik yang menunjukkan adanya korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat. Pada uji regresi t didapatkan nilai uji ANOVA dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga dikatakan bahwa makin tinggi dosis ekstrak, maka skor gastropati makin kecil.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diketahui bahwa perdarahan dan erosi yang terdapat pada lambung tikus disebabkan oleh indometasin. Indometasin, suatu OAINS nonselektif, diketahui dapat menyebabkan tukak lambung (gastritis jika lesi hanya sebatas mukosa superfisial) dengan menghambat sekresi prostaglandin, yang merupakan substansi sitoprotektif bagi mukosa lambung dan melalui ROS yang merusak membran sel dengan cara peroksidasi lipid membran sel mukosa lambung. ROS juga mengganggu system antioksidan endogen sel mukosa lambung.^{23,24} Telah diketahui bahwa mekanisme protektif yang diperankan oleh mukus dan sekresi bikarbonat bergantung pada sekresi PGE₂, yang juga bergantung pada aktivitas COX.²³ Hambatan sistesis prostaglandin menyebabkan penurunan sekresi bikarbonat epitel, penurunan aliran darah, proliferasi epitel, dan ketahanan mukosa terhadap luka. Rusaknya pertahanan mukosa menyebabkan mudah

terjadi lesi oleh faktor endogen seperti asam, pepsin, dan garam empedu, seperti halnya faktor endogen OAINS.⁵

Lesi di mukosa lambung muncul ketika efek dari asam lambung melebihi efek perlindungan normal mukosa lambung. Konsep tentang lesi mukosa gastro-duodenum melibatkan tidak hanya lesi topikal pada lambung, melainkan juga melibatkan mekanisme lokal dan sistemik.⁵ Efek sistemik kebanyakan disebabkan oleh penghambatan sintesis prostaglandin.²⁵ Pada beberapa kasus, etiologi ulkus tidak diketahui, namun umumnya karena ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor pemeliharaan integritas mukosa lambung melalui faktor protektif endogen.²⁶

Secara topikal, lesi mukosa disebabkan oleh sifat asam OAINS. Oleh karena rendahnya derajat disosiasi, yang bervariasi pada beberapa OAINS, asam lemah tetap berada dalam bentuk non ion yang lipofilik di dalam lumen lambung yang asam. Kondisi tersebut mendukung pergerakan obat melalui lapisan mukus lambung melintasi membran plasma dan ke permukaan sel epitel, dengan OAINS berdisosiasi ke dalam bentuk ion yang menyebabkan terperangkapnya ion hidrogen.²⁵ OAINS juga bisa menyebabkan kerusakan mukosa topikal dengan menghilangkan hidrofobitas lapisan mukus lambung, sehingga asam lambung dan pepsin dapat merusak epitel permukaan.⁵ Beberapa OAINS juga dapat menyebabkan kerusakan topikal mukosa lambung dengan melalui metabolit aktif yang disekresikan ke dalam duktus biliaris yang kemudian disekresikan ke dalam duodenum. Dalam duodenum, OAINS tersebut dapat merusak epitel mukosa karena sifat asamnya.⁵

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya potensi bawang prei (*Allium fistulosum*) sebagai substansi yang dapat menurunkan derajat perdarahan dan derajat kedalaman erosi yang terjadi pada lambung

tikus. Hal ini disebabkan adanya efek antitukak dari bawang prei melalui beberapa kandungannya yaitu kaempferol, quercetin dan khususnya luteolin.

Mekanisme gastroprotektif kaempferol yaitu dengan menurunkan sekresi pepsin, asam lambung, dan meningkatkan prostaglandin endogen dan juga menurunkan kadar leukotrien (LTs).¹² Efek antitukak dari kaempferol disebabkan oleh peningkatan pelepasan PGE oleh mukosa lambung dan penurunan leukotrien C4.¹³ Efek gastroprotektif kaempferol juga disebabkan oleh kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan *H. pylori*.¹⁵ Quercetin memiliki efek antitukak kemungkinan melalui mekanisme penghambatan PAF (*platelet activating factor*) endogen.¹⁰ Quercetin juga dapat digunakan sebagai terapi tukak duodenum dengan mekanisme sintesis PG.¹⁴ Quercetin menstimulasi aktivitas COX-1 pada konsentrasi substrat tinggi. Quercetin mempunyai efek protektif pada mukosa tikus yang diinduksi ethanol melalui mekanisme antioksidannya,^{16,17} dan/atau karena efek inhibisi sekresi asam lambung.^{11,16} Inhibisi sekresi asam lambung ini disebabkan oleh karena inhibisi quercetin terhadap enzim H⁺/K⁺ ATPase.¹¹ Efek antitukak yang dimiliki quercetin juga dapat disebabkan oleh efek inhibisi quercetin terhadap *H. pylori*.¹⁶ Quercetin dapat meningkatkan jumlah mukus lambung, dengan demikian dapat mengurangi tukak yang diinduksi indometasin.²⁷ Luteolin memiliki efek antitukak.²⁸ Efek antitukak luteolin mungkin disebabkan oleh aktivitasnya dalam menghambat enzim H⁺/K⁺ ATPase sehingga dapat menurunkan sekresi asam lambung.¹¹ Luteolin, flavonoid yang terkandung dalam *Allium fistulosum* dapat menghambat COX-2.²⁹ Cincin B luteolin menunjukkan aktivitas antioksidan dan antitukak.³⁰ Luteolin mempunyai efek antiinflamasi dengan menghambat sintesis tromboksan dan terutama enzim leukotrien.³¹

Pada penelitian ini, penurunan skor makroskopis dan mikroskopis lambung diduga kuat disebabkan oleh ekstrak bawang prei dapat: 1) menurunkan sekresi asam lambung, 2) menginduksi COX-1 yang dapat menginduksi sintesis prostaglandin, 3) menghambat PAF, leukotrien dan tromboksan sehingga menurunkan peradangan, dan 4) menurunkan radikal bebas.

KESIMPULAN

Ekstrak bawang prei (*Allium fistulosum*) terbukti dapat memberikan proteksi pada mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin. Ekstrak ekstrak bawang prei (*Allium fistulosum*) dengan dosis 24 mg/kgBB merupakan dosis yang dapat melindungi lambung tikus Wistar dengan skor makroskopis paling kecil, namun secara mikroskopis belum dapat ditentukan sebagai dosis optimum.

DAFTAR PUSTAKA

- Schlansky B, Hwang JH. Prevention Of Non-Steroidal Antiinflammatory Drug-Induced Gastropathy. *J Gastroenterology*. 2009; 44:44-52.
- Hirlan. Gastritis. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. 2009.
- Wolfe MMI, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (Review Article). *The New England Journal of Medicine*. 1999.
- Katzung GB. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th Edition. Mc-Graw-Hill. 2007.
- Singh G, Ramey DR, Triadafilopoulos G, Brown BW, Balise RR. GI SCORE: a Simple Self-Assessment Instrument to Quantify the Risk of Serious OAINS-Related GI Complications in RA and OA. (Abstract). *Arthritis Rheum*. 1998; 41:Suppl:S75.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ *et al*. Famotidine for the Prevention of Gastric and Duodenal Ulcers Caused by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *N Engl J Med*. 1996; 334:1435-9.
- Westbrook JI, Talley NJ. Diagnostic Investigation Rates and Use of Prescription Andnon-Prescription Medications Amongst Dyspeptics: A Population-Based Study of 2300 Australians. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1171–1178.
- Al-Mofleh I, Alhaider A, Mossa J, Al-Sohaibani M, Qureshi S, Rafatullah S. Antisecretagogue, Antiulcer and Cytoprotective Effects of 'Peppermint' *Mentha piperita* L. in Laboratory Animals. *J Med Sci*. 2006; 6(6):930-936.
- Miean KH, Mohamed S. Flavonoid (Myrecetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) Content of Edible Tropical Plants. *J Agric Food Chem*. 2001; 49(6):3106-12
- Narayana KR, Reddy MS, Chaluvadi MR, Krishna DR. Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and Therapeutic Potential. *Indian Journal of Pharmacology*. 2001; 33:2-16.
- Freitas CS *et al*. Inhibition of H⁺/K⁺ ATPase in the Gastroprotective Effect of *Baccharis illinita* DC. *JPP*. 2008; 60:1105–1110.
- Goel RK, Sairam K. Antiulcer Drugs from Indigenous Sources with Emphasis on *Musa sapientum*, *Thamrabasma*, *Asparagus racemosus* and *Zingiber officinale*. *Indian Journal of Pharmacology*. 2002; 34:100-110.
- Goel RK, Maiti RN, Tavares IA. Role of Endogenous Eicosanoids in the Antiulcer Effect of Kaempferol. 1996; 67(6):548-552.

14. Gupta VK, Kumria R, Garg M, Gupta M. Recent Updates on Free Radical Scavenging Flavonoids: An Overview. *Asian Journal of Plants Sciences*. 2010; 9(3):108-117.
15. Ruiz C *et al.* *Helicobacter pylori* EstV: Identification, Cloning, and Characterization of the First Lipase Isolated from an Epsilon-Proteobacterium. *Appl Environ Microbiol*. 2007; 73(8):2423–2431.
16. Alternative Medicine Review. Monograph Quercetin. *Alternative Medicine Review*. 1998; 3(2):140-3.
17. Coskun O, Kanter M, Cetin K, Kaybolmaz B, Yazgan O. Protective Effects of Quercetin, a Flavonoid Antioxidant, in Absolute Ethanol-Induced Acute Gastric Ulcer. *Eur J Gen Med*. 2004; 1(3):37-42.
18. Suzuki Y, Ishihara M, Segami T, Ito M. Anti-Ulcer Effects of Antioxidants, Quercetin, Alpha-Tocopherol, Nifedipine and Tetracycline (Abstract). *Jpn J Pharmacol*. 1998; 78:435-41.
19. Mota KSL, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferrira A, Souza-Brito ARM, Hiruma-Lima CA *et al.* Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*. 2009; 14:979-1012.
20. Wibawanto I. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica* A Juss) dalam Mengurangi Jumlah Lesi Perdarahan pada Lambung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* strain Wistar) yang Diinduksi Indometasin. Tugas Akhir. Malang: Universitas Brawijaya. 2011.
21. Nafeeza MI, Fauzee AM, Kamsiah J, Gapor BC. Comparative Effects of A Tocotrienol-Rich Fraction and Tocopherol in Aspirin-Induced Gastric Lesions in Rats. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 2002; 11(4):309–313.
22. Sibilía V, Rindi F, Pagani D, Rapetti V, Locatelli A, Torsello N *et al.* Ghrellin Protects Against Ethanol-Induced Gastritis in Rats: Studies of Mechanism of Action. *Endocrinology*. 2003; 144(1):353-359.
23. Hiruma-Lima C *et al.* Antiulcerogenic Activity of *Alchornea castaneafolia*: Effects of Somastatin, Gastrin, Prostaglandin. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 104:215-224.
24. Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Suleyman H, Cadirci E, Bayir Y. Gastroprotective and Antioxidant Effects of Amiodarone on Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Rats. *Arch Pharm Res*. 2007; 30(11):1426-1434.
25. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastric Damage. *Am J Med*. 1989; 86:449-58.
26. Khandare AR, Gulecha VS, Mahajan MS, Mundada AS, Gangrude MM. Evaluation of Antiulcer Activity Polyherbal Formulation. *International Journal of Pharma Research and Development*. 2009.
27. Lastra A, Martín MJ, Motilva V. Antiulcer and Gastroprotective Effects of Quercetin: A Gross and Histologic Study. (Abstract). *International Journal of Experimental Research and Clinical Pharmacology*. 1994; 48(1).
28. Nikolovska-Coleska Z *et al.* Identification of Phenolic Constituent Isolated from *Macedonian Propolis*. *Bulletin of Chemist and Technologists of Macedonia*. 1995; 14(1):13-17.
29. Kalogeromitros D *et al.* A Quercetin Containing Supplement Reduces Niacin-Induced Flush In Human. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2008; 21(3): 509-514.
30. Coelho RG *et al.* Phytochemical Study and Antiulcerogenic Activity of *Syngonanthus bisulcatus* (Eriocaulaceae). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006; 42(3).

31. Odontuya G, Hoult JRS, Houghton PJ. Structure-Activity Relationship for Antiinflammatory Effect of Luteolin and Its Derived Glycosides. *Phytother Res.* 2005; 19:782–786.