

Gambaran Kerusakan Mukosa Lambung yang Diinduksi Asetosal (Jumlah Ulkus, Leukosit dan Laju Endap Darah)

*Acetosal-Induced Gastric Mucosal Damage Description
(Number of Ulcers, White Blood Counts and Erythrocyte Sedimentation Rate)*

Amin Samiasih^{1*}, Khoiriyah¹, Ayu Rahmawati Sulistyanyingtyas¹

¹Staff Pengajar Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang

*Penulis Korespondensi: Amin Samiasih. Email: aminsamiasih@unimus.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Angka kejadian gastritis di Indonesia adalah 40,8% penyebab tersering adalah konsumsi Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dalam jangka panjang. Faktor pemicu tukak lambung yaitu sel parietal mensekresi asam hidroklorida kondisi ini bisa berlanjut permeabilitas kapiler meningkat dan perdarahan.

Metode: Penelitian menggunakan eksperimen pra klinik dengan *posttest only design*. Sampel 11 tikus galur Wistar betina umur 3-4 bulan, berat badan 100-250 gram. Induksi tukak lambung menggunakan asetosal 5% dosis 1500 mg/kg BB. Pemeriksaan leukosit menggunakan *automatic hematology analyzer*. Pemeriksaan laju endap darah menggunakan metode *Westergren*. Pemeriksaan makroskopi dengan menghitung jumlah ulkus dan perdarahan pada mukosa lambung.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan kerusakan mukosa lambung dimulai dari hipoksemia, perdarahan dan kemudian terjadi ulkus. Rata-rata kadar leukosit 14.800/cmm dan rata-rata laju endap darah 18.18 mm/jam, rata-rata jumlah perdarahan 2.45. Rata-rata jumlah ulkus 3.55.

Kesimpulan: Induksi Asetosal pada tikus wistar menyebabkan gambaran kerusakan lambung.

Kata Kunci: asetosal, jumlah ulkus, leukosit, laju endap darah, jumlah perdarahan

Abstract

Background: The incidence of gastritis in Indonesia is 40.8%, the most common cause is the long-term consumption of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). The triggering factor for gastric ulcers is parietal cells secreting hydrochloric acid, this condition led to increase capillary permeability and bleeding.

Method: Pre-clinical experiment was used with one group post-test only design. Samples of 11 female Wistar rats aged 3-4 months, body weight 100-250 grams. Gastric ulcer induction using 5% acetosal at a dose of 1500 mg/kg BW. Leukocyte examination used automatic haematology analyser and erythrocyte sedimentation rate used the Westergren method. Macroscopic examined by counting the number of ulcers and bleeding in the gastric mucosa.

Results: The results showed gastric mucosal damage started from hypoxemia, bleeding and then ulcers occurred. The average of leukocyte level was 14,800/cmm, erythrocyte sedimentation rate was 18.18 mm/hour, number of bleedings was 2.45 and number of ulcers was 3.55.

Conclusion: Acetosal induction in wistar rats causes gastric damage.

Keywords: acetosal, number of ulcers, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate, amount of bleeding

PENDAHULUAN

Menurut WHO, angka kejadian gastritis di Indonesia adalah 40,8% dengan angka kejadian di beberapa wilayah di Indonesia cukup tinggi dengan prevalensi 274,396 kasus dari 238,452,952 jiwa penduduk. Tukak lambung merupakan salah satu penyakit dari 10 penyakit terbanyak di rumah sakit dengan jumlah kasus 33.154 (4,9%).^{1,2} Gastritis atau tukak lambung disebabkan oleh hipersekresi dari asam hidroklorida dan pepsin yang mengikis lapisan mukosa gastrointestinal.^{3,4} Apabila lambung terpapar agen perusak mukosa lambung (asetosal) akan terjadi difusi balik H⁺ dari lumen masuk ke dalam mukosa dan menyebabkan reaksi yang dapat merusak lambung dan pelepasan pepsin dalam jumlah besar. Natrium (Na⁺) dan protein plasma banyak yang masuk ke dalam lumen serta terjadi pelepasan histamin.^{5,6}

Hal ini menyebabkan peningkatan sekresi asam hidroklorida oleh sel parietal, peningkatan permeabilitas kapiler, dan perdarahan.⁷ Selain itu akan merangsang parasimpatik lokal akibat sekresi asam hidroklorida yang meningkat sehingga kongesti vena makin hebat dan akhirnya menyebabkan perdarahan. Apabila keadaan ini dibiarkan terus menerus, dapat terjadi erosi superfisial atau ulserasi.⁸ Proses terjadinya tukak lambung karena adanya ketidakseimbangan antara pertahanan mukosa dan faktor agresif.⁹ Salah satunya disebabkan oleh konsumsi Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dalam jangka panjang. Faktor agresif eksogen yang dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung berupa inflamasi, atau jika sudah kronis menyebabkan perdarahan, dan perforasi adalah OAINS.^{8,10}

METODE

Pemeliharaan hewan coba

Sampel yang digunakan adalah 11 ekor tikus Wistar dipelihara dalam kandang kelompok berukuran 20 x 33 cm di lab hewan coba Universitas Muhammadiyah Semarang. Kondisi lingkungan kandang diatur dengan suhu 24-26°C, ventilasi cukup. Pakan yang diberikan berupa pelet, sedangkan air minum diberikan secara *ad libitum* dalam botol berkanul.

Pembuatan Model Hewan Coba

Model hewan coba tukak lambung dengan diinduksi asetosal kadar 5% dosis 1500 mg/kg BB dengan sekali induksi.¹¹

Disain penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian pra klinik, *one group posttest only design*. Pelaksanaan penelitian dilakukan dengan sertifikat ethical clearance no 00017/LPPT/VI/2021. Sampel 11 tikus galur Wistar betina umur 3-4 bulan, berat badan 100-250 gram.

Pengambilan data penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 18 hari. Pengambilan data berupa serum darah dan hitung jumlah ulkus dilakukan di hari ke-18 (post tes). Penelitian diawali dengan tikus dilakukan masa adaptasi selama 14 hari. Hari ke-15 tikus dipelihara seperti biasa. Hari ke-16 tikus dipuaskan makan selama 24 jam dengan tetap diberi air secara *ad libitum*.

Hari ke-17 tikus diberi NaCMC 0,3%, dan diinduksi asetosal 5% dosis 1500 mg/kg BB. Hari ke-18 tikus dianestesi dan dilakukan pengambilan darah melalui sinus orbitalis, kemudian dilakukan terminasi. Organ lambung diambil dicuci bersih dengan NaCl 0,9% dan dihitung jumlah perdarahan dan jumlah ulkusnya. Sediaan serum darah dilakukan pemeriksaan leukosit dan laju endap darah.

Pemeriksaan leukosit menggunakan *automatic hematology analyzer*. Pemeriksaan laju endap darah menggunakan metode *Westergren*.

Pengolahan data

Data diolah menggunakan SPSS versi 26. Data distribusi frekuensi ditampilkan dengan grafik, diagram dan tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran umum hewan coba

Sampel penelitian 11 tikus galur Wistar betina umur 3-4 bulan, berat badan 100-250 gram. Berat badan minimum tikus 178, berat badan maksimum 250 dan rata-rata 210.

Petanda kerusakan mukosa lambung

Seperti pada tabel 1 melalui petanda Jumlah Perdarahan, Jumlah ulkus, Leukosit, Laju endap, *Malondialdehyde*, dan *Nitric Oxyde*. Prosentase jumlah perdarahan terbanyak adalah 6 perdarahan dengan prosentase 26% dengan jumlah perdarahan rata-rata 4,55 (Gambar 1). Jumlah ulkus terbanyak adalah 7 dengan rata-rata jumlah ulkus 3,55 (Gambar 2). Kadar laju endap darah tertinggi 2mm/jam sejumlah (15%). Kadar minimum Nitrit Oxide (NO) 101,95, kadar maksimum 120,28 dan rata-rata 111,74. Kadar minimum Malondialdehyde (MDA) 2,19 Kadar maksimum 3,93. Kadar leukosit rata-rata 18.000 cmm.

Induksi radikal bebas dan stres oksidatif menyebabkan kerusakan mukosa lambung.¹² Selanjutnya ketidakseimbangan faktor agresif dan defensif bisa menyebabkan ulkus mukosa lambung. Faktor agresif lebih dominan daripada faktor defensif. Adanya radikal bebas merupakan bagian dari faktor agresif.^{13,14} Salah satu contoh radikal bebas adalah obat antiradang nonsteroid (NSAID).

Asam asetilsalisilat atau asetosal bekerja dengan cara menghambat zat alami tertentu di dalam tubuh untuk mengurangi nyeri dan bengkak. Asetosal merupakan bahan iritan.¹⁵⁻¹⁷

Asetosal menimbulkan defek mukosa barrier dan terjadi difusi balik ion H⁺. Histamin terangsang untuk lebih banyak mengeluarkan asam lambung, sehingga timbul dilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, kerusakan mukosa lambung, tukak lambung akut atau kronik dan ulkus mukosa lambung.^{18,19} Model hewan coba ulkus mukosa lambung pada penelitian ini dilakukan dengan menginduksi Asetosal. Asetosal diberikan dengan dosis 5% dosis 1500 mg/kg BB pada semua kelompok penelitian. Prosentase jumlah perdarahan terbanyak adalah 6 perdarahan dengan prosentase 26% dengan jumlah perdarahan rata-rata 4,55). Jumlah ulkus terbanyak adalah 7 dengan rata-rata jumlah ulkus 3,55.

Gambar 4 menunjukkan makroskopis lambung terlihat adanya hipoksemia, perdarahan dan ulkus mukosa lambung. Efek merugikan dari radikal bebas yang menyebabkan kerusakan biologis yaitu stress oksidatif. Sel yang terpapar stress oksidatif secara terus menerus, memiliki mekanisme pertahanan agar dapat bertahan hidup.^{20,21} Peroksidasi lipid sendiri merupakan hasil kerja radikal bebas yang diketahui paling awal dan paling mudah pengukurannya.^{12,22}

Peroksidase lipid dapat merusak struktur membrane, menyebabkan perubahan permeabilitas, menghambat proses metabolic dan perubahan transport ion.²² Pengukuran tingkat peroksidasi lipid dilakukan dengan mengukur produk akhirnya, salah satunya yakni MDA. Terakumulasinya MDA merupakan indikator awal mekanisme kerusakan sel dan jaringan. Malondialdehid (MDA) sebagai produk akhir dari proses peroksidasi lipid digunakan sebagai indikator kerusakan sel pada lambung oleh karena

proses stress oksidatif.²²⁻²⁴ Kadar minimum Malondialdehyde (MDA) 2,19, maksimum 3,93 rata-rata 3,27.

Asetosal merubah hidroperoksil menjadi asam lemak hidroksi yang dihasilkan dari peroksidasi lipid kerusakan sel. Terjadilah pelepasan radikal bebas yang merusak sehingga terjadilah kematian sel jaringan pada lambung. Efek ulkus sel epitel superfisial pada mukosa lambung membentuk dasar ulserasi lambung. Efek gastroprotektif ekstrak kulit pisang kepok meningkatkan faktor pertahanan mukosa melalui peningkatan kadar antioksidan tubuh yaitu Nitrit Oxide (NO).^{25,26}

Penelitian ini menunjukkan hasil kadar Nitrit Oxide (NO) terendah 111.74. Respon inflamasi merupakan landasan mekanisme pertahanan tubuh terhadap patogen bakteri dan virus, serta kerusakan jaringan dan organ

yang dimediasi fisik, kimia dan lingkungan. Penelitian ini inflamasi dimediasi zat kimia yaitu asetosal. Petanda inflamasi yaitu kenaikan leukosit.²⁷ Terjadi kenaikan kadar leukosit dan laju endap darah (LED) pada gastritis anak dan dewasa.²⁸

KESIMPULAN

Induksi asetosal pada tikus Wistar menyebabkan kerusakan lambung petanda meningkatnya jumlah perdarahan, jumlah ulkus, kadar leukosit, LED dan kadar MDA serta menurunkan kadar NO.

SARAN

Perlu ditindak lanjuti upaya untuk menurunkan kerusakan mukosa lambung dengan obat bersumber dari bahan alam.

Tabel 1. Pertanda Kerusakan Mukosa Lambung

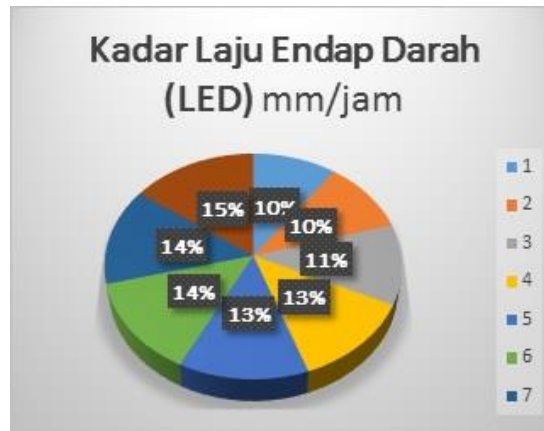
Petanda Kerusakan Mukosa Lambung	Minimum	Maksimum	Mean	Standar Deviasi
Jumlah ulkus	0	7	3.55	1.86
Jumlah Perdarahan	2	7	4.55	1.5
Leukosit (cmm)	12.000	25.000	18.000	4242
Laju endap darah (mm/jam)	20	30	25.27	3.34
Malondialdehyde (µg/ ml)	2.19	3.93	3.27	0.59
Nitric Oxyde (µM)	101.95	120.28	111.74	88.1



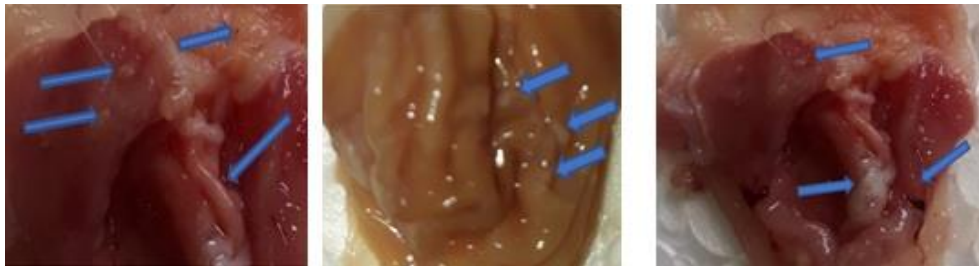
Gambar 1. Jumlah Perdarahan Mukosa Lambung Tikus Wistar Induksi Asetosal



Gambar 2. Jumlah Ulkus Mukosa Lambung Tikus Wistar Induksi Asetosal



Gambar 3. Kadar Laju Endap Darah Tikus Wistar Induksi Asetosal



Gambar 4. Maskrokopis Lambung Pada Kelompok Kontrol, Terlihat Adanya Hipoksemia, Perdarahan Dan Ulkus Mukosa Lambung

DAFTAR PUSTAKA

1. Handayani M, Thomy TA. Hubungan frekuensi, jenis dan porsi makan dengan kejadian gastritis pada remaja. *Jurnal Kesehatan Saelmakers Perdana*. 2018;1(2):40-45.
2. Rini hapsari E, Widyayastani FA, Tarius A. Efek gastroprotektor senyawa analog kurkumin terhadap jaringan lambung tikus yang diinduksi parasetamol. *Media Farmasi Indonesia*. 2018;13(1):1318-1323.
3. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic ulcer disease and helicobacter pylori infection. *Missouri Medicine*. 2018;115(3):219-224.
4. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiol Rev*. 2020;100(2):573-602.
5. Rai M, Pandit R, Paralikar P, Nagaonkar D, Rehman F, Rai M. Pharmaceutical applications of curcumin - loaded nanoparticles. In: Rai M, Santos CAD, editors. *Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology*. Springer. 2017.p.139-154.
6. Rai M, Pandit R, Paralikar P, Nagaonkar

- D, Rehman F, Rai M. Pharmaceutical applications of curcumin - loaded nanoparticles. In: Rai M, Santos CAD, editors. *Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology*. Springer. 2017.p.1-386.
7. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (nsaid)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):107-111.
 8. Sanchez LC. Disorders of the gastrointestinal system. *Equine Internal Medicine*. 2018:709-842.
 9. Kee JL, Hayes ER. Farmakologi - pendekatan proses keperawatan. In: Asih Y, editor. Jakarta: EGC. 1996.
 10. Parhan P, Gulo AY. Pengaruh kecepatan pembentukan tukak lambung terhadap pemberian berbagai golongan nsaid pada tikus jantan. *J Farm*. 2019;1(2):8-17.
 12. Li K, Gesang L. Oxidative stress is associated with the gastric mucosa lesion of the Tibetans with high-altitude polycythemia. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(3):2503-2510.
 13. Tytgat G. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification. *Dig Dis*. 2011;29:454-458.
 14. El-Meligy RM, Awaad AS, Soliman GA, Kenawy SA, Alqasoumi SI. Prophylactic and curative anti-ulcerogenic activity and the possible mechanisms of action of some desert plants. *Saudi Pharm J*. 2017;25(3):387-396.
 15. Dionisio KL, Phillips K, Price PS, Grulke CM, Williams A, Biryol D, et al. Data Descriptor: The Chemical and Products Database, a resource for exposure-relevant data on chemicals in consumer products. *Sci Data*. 2018;5(1):1-9.
 16. Zulaikhah ST. The Role of Antioxidant to Prevent Free Radicals in The Body. *Sains Med J Kedokt dan Kesehat*. 2017;8(1):39-45.
 17. Flower R. What are all the things that aspirin does?. *BMJ*. 2003; 327(7415):572-573.
 18. Lee HS, Liu KH, editors. Drug metabolism, pharmacokinetics and bioanalysis. Switzerland:MDPI;2018.
 19. Islamy ASE, Widayarni S. 2019. Pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang (musa paradisiaca var. kepok) sebagai gastroprotektor pada tikus wistar yang diinduksi asetosal. [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
 20. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1-13.
 21. Sharifi-Rad M, Kumar NVA, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front Physiol*. 2020;11(694):1-21.
 22. Domínguez R, Pateiro M, Gagaoua M, Barba FJ, Zhang W, Lorenzo JM. A comprehensive review on lipid oxidation in meat and meat products. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(10):1-31.
 23. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1-30.
 24. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in stress related diseases/ disorders: diagnostic, prognostic, and therapeutic values. *Front Mol Biosci*. 2019;6(91):1-50.

25. Judaki A, Rahmani A, Feizi J, Asadollahi K, Ahmadi MRH. Curcumin in combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis - associated helicobacter pylori infection. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54(3):177-182.
26. Rao USM, Ahmad BA, Mohd KS, Zin T. Antiulcer activity of musa paradisiaca (banana) tepal and skin extracts in ulcer induced albino mice. *Malaysian J Anal Sci.* 2016;20(5):1203-1216.
27. Leick M, Azcutia V, Newton G, Luscinskas FW. Leukocyte recruitment in inflammation: basic concepts and new mechanistic insights based on new models and microscopic imaging technologies. *Cell Tissue Res.* 2014;355(3):647-656.
28. Melit LE, Marginean MO, Mocan S, Marginean CO. The usefulness of inflammatory biomarkers in diagnosing child and adolescent's gastritis: strobe compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(26):e16188:1-5.