



UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Linn.) TERHADAP GASTROINTESTINAL MENCIT BALB/C

*ACUTE TOXICITY EFFECT OF *Phyllanthus niruri* Linn. ON DIGESTIVE TRACT OF BALB/C MICE*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**MULYADI
G2A 006 116**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Linn.)
TERHADAP GASTROINTESTINAL MENCIT BALB/C**

Mulyadi¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRAK

Latar belakang: Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) merupakan salah satu tumbuhan yang banyak digunakan sebagai obat tradisional karena memiliki efek sedatif. Salah satu kandungan senyawa kimianya adalah tannin. Dosis tinggi tannin dapat menyebabkan efek astringensi berlebihan sehingga berpotensi mengiritasi mukosa gastrointestinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak meniran terhadap gastrointestinal mencit Balb/c.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 25 ekor mencit Balb/c yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak dilakukan secara per oral melalui sonde pada hari ke-1. K diberi aquades. P1 diberi ekstrak meniran dosis 5mg/kgBB. P2 diberi 50mg/kgBB. P3 diberi 500mg/kgBB, dan P4 diberi 2000mg/kgBB. Pada hari ke-8 dilakukan terminasi, gaster dan duodenum diambil, dan dibuat preparat histopatologi.

Hasil: Penelitian terhadap histopatologi gaster dianalisa menggunakan uji *Oneway Anova* didapatkan $p=0,000$. Dilanjutkan analisis *post hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K-P1($p=0,003$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), K-P4($p=0,000$), P1-P2($p=0,015$), P1-P3($p=0,005$), dan P1-P4($p=0,000$). Penelitian terhadap histopatologi duodenum dianalisa menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p=0,001$. Dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K-P2($p=0,025$), K-P3($p=0,008$), K-P4($p=0,008$), P1-P3($p=0,017$), P1-P4($p=0,008$), P2-P3($p=0,033$), P2-P4($p=0,008$), dan P3-P4($p=0,008$).

Simpulan: Pemberian ekstrak meniran secara akut memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi gastrointestinal. Dalam dosis yang beredar di masyarakat, meniran memberikan gambaran histopatologi yang buruk pada gaster dan duodenum.

Kata kunci: Meniran, *Phyllanthus niruri* Linn., histopatologi gaster, histopatologi duodenum

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar Bagian Farmakologi dan Terapi FK Undip

ACUTE TOXICITY EFFECT OF *Phyllanthus niruri* Linn. ON DIGESTIVE TRACT OF BALB/C MICE

Mulyadi¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRACT

Background: Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) is one of the natural plants, used as a traditional medicine because of its sedative effect. One of the chemical compounds is tannin. High dose of tannin might cause excessive astringent effect leading to irritation on gastrointestinal mucous membrane. The aim of this study was to examine the acute toxicity effect of meniran on gastrointestinal tract of Balb/c mice.

Method: This research was an experimental study using The Post Test Only Controlled Group Design. 25 male Balb/c mice were divided into 1 control group and 4 treatment groups. The treatment was given only on the first day. The control group was given aquadest. The other groups, P1 was given meniran extract with 5mg/kgBB dose, P2 50mg/kgBB, P3 500mg/kgBB, and P4 2000mg/kgBB. At 8th day, the Balb/c mice were terminated, gaster and duodenum were made into slides.

Result: Oneway Anova test that was used to observe gaster histopathological showed significant difference between groups with $p=0,000$. Continued with post hoc analyze, there were significant difference between K-P1($p=0,003$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), K-P4($p=0,000$), P1-P2($p=0,015$), P1-P3($p=0,005$), and P1-P4($p=0,000$). Kruskal-Wallis test that was used to observe duodenum histopathological showed significant difference between groups with $p=0,001$. Continued with Mann-Whitney test ,there were significant difference between K-P2($p=0,025$), K-P3($p=0,008$), K-P4($p=0,008$), P1-P3($p=0,017$), P1-P4($p=0,008$), P2-P3($p=0,033$), P2-P4($p=0,008$), and P3-P4($p=0,008$).

Conclusion: Acute treatment of meniran extract affect gastrointestinal histopathological appearance. Common dossage used in population, meniran has a bad gastric and duodenum histopathological appearance.

Keywords: Meniran, *Phyllanthus niruri* Linn., gastric histopathological, duodenum histopathological.

¹Undergraduate student of general medicine of FK Undip

²Lecturer of Pharmacology and Therapeutic Department of FK Undip

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman sebagai obat sudah dikenal luas dan dilakukan oleh masyarakat secara turun temurun karena dianggap lebih aman dan lebih murah. Pemanfaatan tanaman sebagai salah satu pengobatan alternatif maupun pengganti obat modern membutuhkan serangkaian pengujian seperti uji khasiat, toksisitas, sampai uji klinik dengan didukung oleh pengembangan bentuk sediaan yang lebih baik agar efektifitasnya dapat dioptimalkan.¹ Salah satu tanaman obat yang memiliki prospek pengembangan yang potensial adalah tanaman meniran.

Toksisitas akut adalah derajat efek toksik suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberiannya dalam dosis tunggal. Penelitian toksisitas akut ini bertujuan mencari besarnya dosis tunggal yang dapat membunuh 50% sekelompok hewan coba (*Lethal Dose 50*). Pada tahap ini sekaligus diamati gejala toksik dan perubahan patologik pada organ hewan yang bersangkutan.²

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.³ Memberikan suatu obat melalui mulut adalah cara pemberian obat paling sering, tetapi juga paling bervariasi dan memerlukan jalan yang paling rumit untuk mencapai jaringan. Beberapa obat di absorpsi di lambung; namun, duodenum sering merupakan jalan masuk utama ke sirkulasi sistemik karena permukaan absorpsinya yang lebih besar.⁴

Banyak bahan yang potensial toksik dapat masuk ke dalam tubuh melalui traktus gastrointestinal (usus). Usus halus memiliki epitel khusus yang mempunyai daerah permukaan yang luas. Struktur yang seperti villi pada mukosa dapat mengoptimalkan absorpsi, baik di bawah kendali aktif maupun pasif.⁵ Absorpsi zat kimia di usus halus selalu jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus halus jauh lebih luas dibandingkan dengan epitel lambung.³ Demikian pula dengan pemberian ekstrak meniran secara per oral akan mengalami proses absorpsi di usus.

Pada penelitian – penelitian sebelumnya, jenis tanaman *dicotyledons* dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal yang diduga terkait dengan dengan kandungan tannin di dalamnya.⁶

Penelitian mengenai efek dari penggunaan meniran sebagai tanaman obat masih harus dikembangkan, yaitu mengenai mekanisme penyebab gangguan gastrointestinal. Pengamatan histopatologi pada mukosa traktus gastrointestinal perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat iritasi akibat meniran. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran histopatologi gaster dan duodenum akibat pemberian ekstrak meniran. Penelitian ini dilakukan pada mencit Balb/c, untuk mempertimbangkan alasan etika tidak dilakukannya pada manusia.

Berdasarkan hal- hal yang telah diuraikan pada di atas, maka dapat dirumuskan masalah, yaitu adakah pengaruh pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) secara akut terhadap gastrointestinal mencit Balb/c ?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut dari ekstrak meniran terhadap gastrointestinal mencit Balb/c. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada dunia kesehatan dan masyarakat dengan mengetahui pengaruh pemberian meniran terhadap traktus gastrointestinal dalam dosis tertentu dan mengetahui dosis yang lebih aman, memberikan informasi tentang penggunaan meniran sebagai obat tradisional, serta sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut, yaitu uji toksisitas subkronik dan kronik.

METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada bulan April hingga Mei 2010. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain yang *Post Test-Only Controlled Group Design*. Populasi penelitian adalah mencit strain Balb/c jantan yang diperoleh dari Balai Pengembangan Obat Bahan Alam Undip, umur 2 – 3 bulan dengan berat badan lebih kurang 25 - 35 gram, sehat, aktivitas dan tingkah laku normal, serta tidak terdapat abnormalitas anatomi yang tampak.

Sebelum perlakuan, 25 mencit Balb/c mengalami masa adaptasi selama 7 hari dengan dikandangkan dan diberi ransum pakan standard dan minum secara *ad libitum*. Proses aklimatisasi ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Sampel kemudian dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan yang masing – masing terdiri dari 5 ekor mencit yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3), perlakuan 4 (P4). Kelompok kontrol (K) hanya diberi aquadest per oral selama 7 hari. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi dosis ekstrak meniran 5 mg / kgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) diberi dosis ekstrak meniran 50 mg / kgBB, kelompok perlakuan 3 (P3) diberi dosis ekstrak meniran 500 mg / kgBB, sedangkan kelompok perlakuan 4 (P4) diberi dosis 4 ekstrak meniran 2000 mg / kgBB.

Pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) pada mencit Balb/c dilakukan melalui sonde dan hanya diberikan satu kali, yaitu pada hari ke- 1. Selanjutnya untuk hari ke- 2 hingga hari ke- 7, tetap diberi pakan standard dan diamati hingga ada yang mati.

Pada hari ke- 8 dilakukan terminasi pada mencit Balb/c, kemudian organ gaster dan duodenum diambil, dibersihkan, diamati secara makroskopis dan dimasukkan ke dalam wadah berisi buffer formalin 10 % , selanjutnya dibuat preparat yang diproses dengan metode baku histologi pembuatan jaringan. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Setiap mencit Balb/c yang telah diterminasi, dibuat preparat gaster dan duodenum. Tiap preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur epitel mukosa gaster dan duodenum mencit Balb/c yang diamati setiap lapangan pandang dengan penilaian sebagai berikut :

Tabel 1. Skor Integritas Epitel Mukosa¹¹

No	Skor	Integritas Epitel Mukosa
1.	0	Tidak ada perubahan patologis
2.	1	Deskuamasi epitel
3.	2	Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel / lesi)
4.	3	Ulserasi epitel (gap > 10 sel epitel / lesi)

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil penelitian terhadap gambaran histopatologi dari organ gaster dan duodenum mencit Balb/c. Variabel bebas adalah pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) secara per oral pada dosis bertingkat. Variable tergantung adalah gastrointestinal mencit Balb/c.

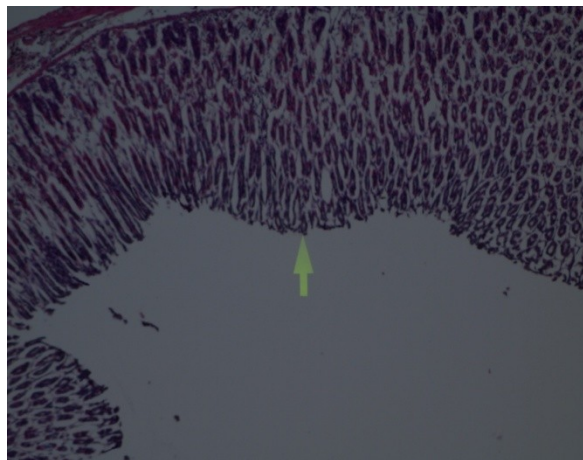
Data yang diperoleh dari lima kelompok perlakuan akan diproses dengan menggunakan program komputer SPSS for windows. Uji normalitas data dengan uji *Saphiro-Wilk*. Apabila sebaran data dengan skala numerik normal, maka diteruskan dengan uji parametrik *Oneway Anova* dan dilanjutkan dengan analisis *post hoc*.

Apabila sebaran data tidak normal, maka diteruskan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan kemudian dilanjutkan dengan analisis *post hoc* yaitu uji *Mann-Whitney*.

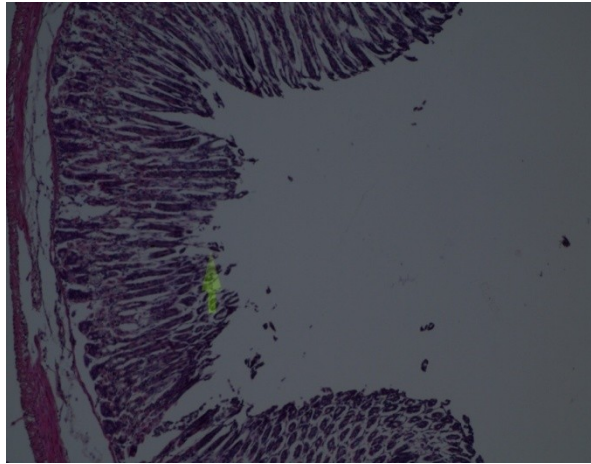
HASIL

Hewan percobaan yang digunakan selama penelitian adalah mencit jantan strain Balb/c berjumlah 25 ekor yang didapatkan dari Balai Pengembangan Obat Bahan Alam Undip dan tidak ada sample yang dieksklusi maupun *dropout*. Sampel ditentukan secara random, dibuat 5 kelompok, yaitu satu kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan dengan lima ekor mencit di tiap – tiap kelompok. Selama berlangsungnya penelitian, dari 25 ekor mencit, terdapat 4 ekor mencit yang mati, yaitu 1 ekor kelompok kontrol dan 3 ekor kelompok perlakuan 4 (dosis 2000 mg/kgBB). Terminasi seluruh mencit dan pengambilan organ gaster dan duodenum dilakukan pada hari ke-8 penelitian.

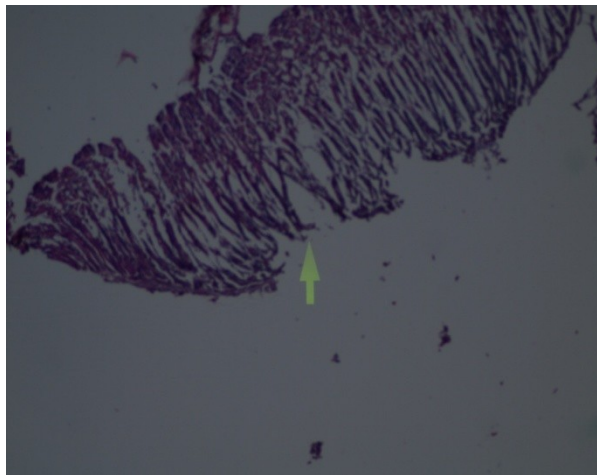
Hasil pengamatan skor integritas epitel mukosa gaster dari kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada gambar 1-4 dan tabel 2.



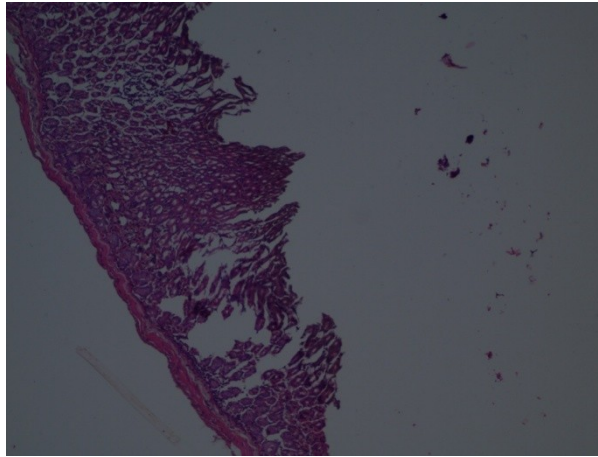
Gambar 1. Skor 0 : tanda panah menunjukkan epitel mukosa gaster normal (400x)



Gambar 2. Skor 1: tanda panah menunjukkan epitel mukosa gaster terjadi deskuamasi (400x)



Gambar 3. Skor 2: tanda panah menunjukkan epitel mukosa gaster terjadi erosi (400x)



Gambar 4. Skor 3: tanda panah menunjukkan epitel mukosa gaster terjadi ulserasi
(400x)

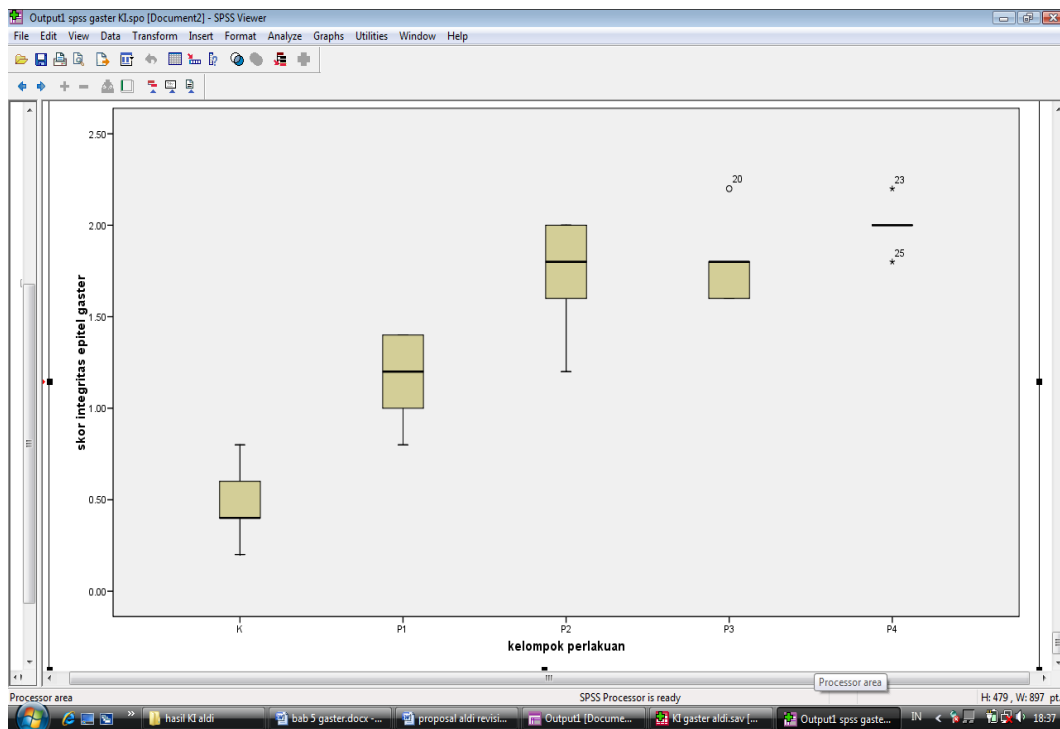
Tabel 2. Skor integritas epitel mukosa gaster mencit Balb/c berdasarkan
modifikasi kriteria Barthel Manja

Kelompok perlakuan	Skor integritas epitel mukosa gaster					Rerata
	I	II	III	IV	V	
Kelompok kontrol (K)						
Mencit 1	0	1	0	1	0	0,4
Mencit 2	0	1	0	0	0	0,2
Mencit 3	0	0	1	0	1	0,4
Mencit 4	0	1	1	0	2	0,8
Mencit 5	1	0	0	1	1	0,6
Kelompok perlakuan (P1)						
Mencit 1	1	2	1	0	1	1
Mencit 2	0	0	1	2	1	0,8

Mencit 3	0	1	1	3	2	1,4
Mencit 4	3	2	1	0	1	1,4
Mencit 5	2	0	1	1	2	1,2
Kelompok perlakuan (P2)						
Mencit 1	1	3	1	0	1	1,2
Mencit 2	1	1	3	2	1	1,6
Mencit 3	1	3	3	1	1	1,8
Mencit 4	1	2	2	3	2	2
Mencit 5	1	2	3	3	1	2
Kelompok perlakuan (P3)						
Mencit 1	1	2	2	3	3	2,2
Mencit 2	2	2	1	2	1	1,6
Mencit 3	2	1	2	2	2	1,8
Mencit 4	2	1	1	3	1	1,6
Mencit 5	1	1	2	2	3	1,8
Kelompok perlakuan (P4)						
Mencit 1	3	2	2	3	1	2
Mencit 2	2	2	3	2	2	2,2
Mencit 3	1	2	2	2	2	1,8
Mencit 4	3	2	2	1	2	2
Mencit 5	1	3	2	2	2	2

Keterangan:

- Skor 0 : tidak ada perubahan patologis
- Skor 1 : deskuamasi epitel
- Skor 2 : erosi permukaan epitel
- Skor 3 : ulserasi epitel
- Kontrol (K) : tidak diberi perlakuan (ekstrak), hanya diberi aquadest per oral
- Perlakuan 1 (P1) : diberi dosis 1 ekstrak meniran 5 mg/kgBB
- Perlakuan 2 (P2) : diberi dosis 2 ekstrak meniran 50 mg/kgBB
- Perlakuan 3 (P3) : diberi dosis 3 ekstrak meniran 500 mg/kgBB
- Perlakuan 4 (P4) : diberi dosis 4 ekstrak meniran 2000 mg/kgBB



Gambar 5. Box plot skor integritas epitel gaster

Tabel 3 menampilkan rerata, dan standar deviasi skor total integritas epitel mukosa gaster pada setiap kelompok.

Tabel 3. Nilai rerata dan standar deviasi skor integritas epitel mukosa gaster

Kelompok	N	Mean	SD
K	5	0,48	0,23
P1	5	1,16	0,26
P2	5	1,72	0,33
P3	5	1,80	0,24
P4	5	2,00	0,14

Rerata skor integritas epitel mukosa gaster P4 (2,00) lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok lain, sedangkan rerata terendah pada kelompok K (0,48). Hal ini menunjukkan bahwa rerata skor integritas epitel mukosa gaster

mencit semakin meningkat sesuai dengan kenaikan dosis ekstrak meniran yang diberikan.

Rerata skor skor integritas epitel mukosa gaster di uji normalitasnya dengan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$). Hasil uji varians didapatkan nilai $p=0,390$ ($p > 0,05$), maka dapat di ambil kesimpulan bahwa varians data adalah sama. Syarat uji parametrik terpenuhi, sehingga dilanjutkan dengan uji anova, diperoleh nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$), yang artinya terdapat perbedaan bermakna pada paling tidak 2 kelompok perlakuan. Analisis data dilanjutkan menggunakan analisis *post hoc* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut.

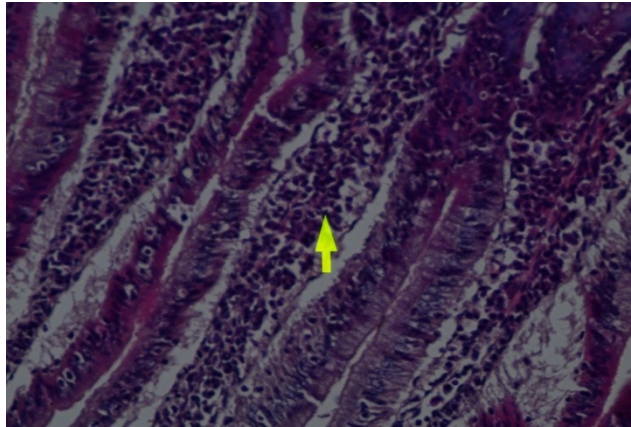
Tabel 4. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (analisis *post hoc*)

Kelompok	K	P1	P2	P3	P4
K	-	0,003*	0,000*	0,000*	0,000*
P1	0,003*	-	0,015*	0,005*	0,000*
P2	0,000*	0,015*	-	0,986	0,416
P3	0,000*	0,005*	0,986	-	0,714
P4	0,000*	0,000*	0,416	0,714	-

*Hasil analisis *post hoc* bermakna jika $p < 0,05$

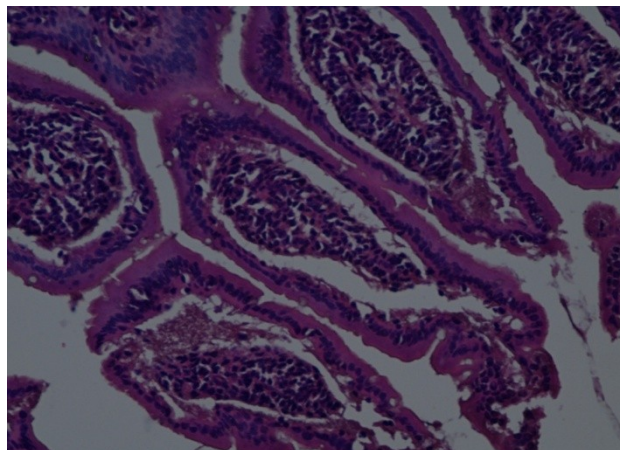
Dari analisis *post hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan semua perlakuan, yaitu K dengan P1 ($p=0,003$), K dengan P2 ($p=0,000$), K dengan P3 ($p=0,000$), dan K dengan P4 ($p=0,000$). Lalu juga ada perbedaan bermakna antara P1 dengan P2 ($p=0,015$), P1 dengan P3 ($p=0,005$), dan P1 dengan P4 ($p=0,000$).

Hasil pengamatan skor integritas epitel mukosa duodenum dari kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada gambar 6-9 dan tabel 5.



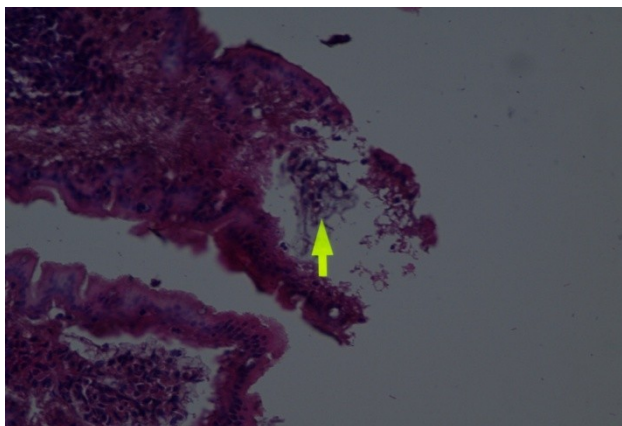
Gambar 6. Skor 0: tanda panah menunjukkan epitel mukosa duodenum normal

(400x)

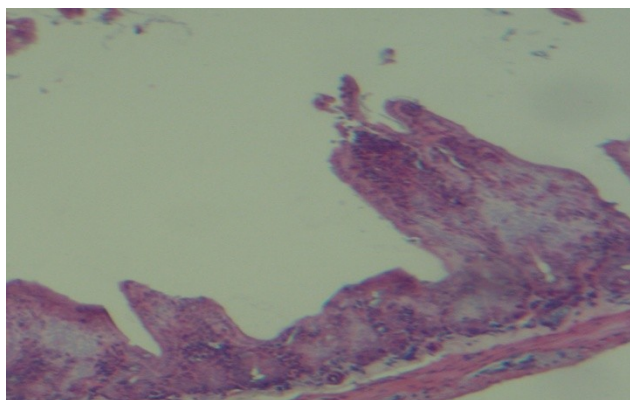


Gambar 7. Skor 1: tanda panah menunjukkan epitel mukosa duodenum terjadi

deskuamasi (400x)



Gambar 8. Skor 2: tanda panah menunjukkan epitel mukosa duodenum terjadi erosi (400x)



Gambar 9. Skor 3: tanda panah menunjukkan epitel mukosa duodenum terjadi ulserasi (400x)

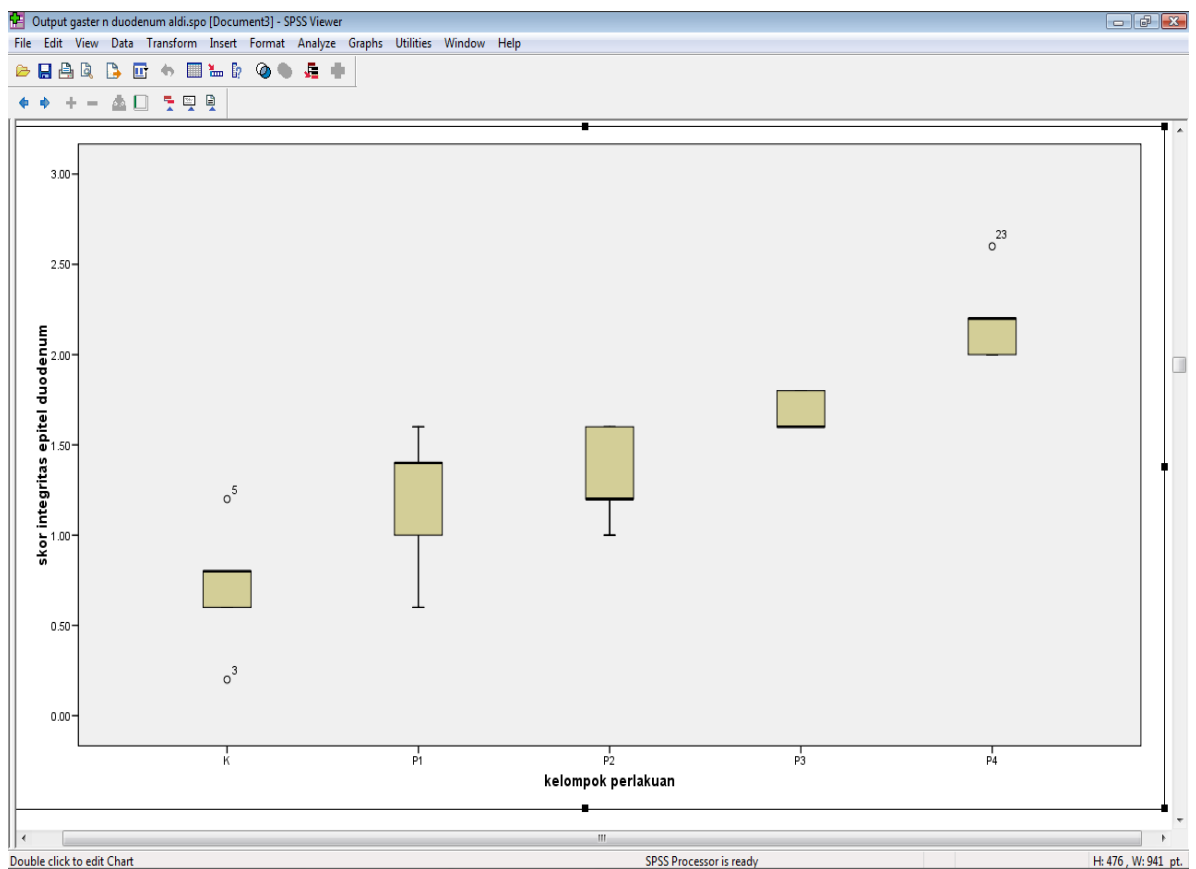
Tabel 5. Skor integritas epitel mukosa duodenum mencit Balb/c berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja

Kelompok perlakuan	Skor integritas epitel mukosa duodenum					Rerata
	I	II	III	IV	V	
Kelompok kontrol (K)						
Mencit 1	0	1	1	1	2	0,8
Mencit 2	0	2	0	0	1	0,6
Mencit 3	0	1	0	0	0	0,2
Mencit 4	1	1	0	2	0	0,8
Mencit 5	2	2	1	1	0	1,2
Kelompok perlakuan (P1)						
Mencit 1	0	0	1	1	1	0,6
Mencit 2	1	3	1	0	0	1
Mencit 3	3	0	2	0	2	1,4
Mencit 4	1	3	1	2	1	1,6
Mencit 5	1	3	1	1	1	1,4
Kelompok perlakuan (P2)						
Mencit 1	1	2	2	2	1	1,6
Mencit 2	1	1	3	2	1	1,6
Mencit 3	1	2	0	2	1	1,2
Mencit 4	2	1	1	0	1	1
Mencit 5	1	2	3	0	0	1,2
Kelompok perlakuan (P3)						
Mencit 1	1	2	1	1	3	1,6
Mencit 2	2	3	1	3	0	1,8
Mencit 3	2	3	0	1	2	1,6
Mencit 4	1	2	1	2	2	1,6
Mencit 5	3	2	1	0	3	1,8
Kelompok perlakuan (P4)						
Mencit 1	1	2	3	2	3	2,2
Mencit 2	2	1	2	2	3	2
Mencit 3	3	1	3	3	3	2,6
Mencit 4	3	1	2	3	2	2,2
Mencit 5	1	3	1	3	2	2

Keterangan:

- Skor 0 : tidak ada perubahan patologis
 Skor 1 : deskuamasi epitel

- Skor 2 : erosi permukaan epitel
 Skor 3 : ulserasi epitel
 Kontrol (K) : tidak diberi perlakuan (ekstrak), hanya diberi aquadest per oral
 Perlakuan 1 (P1) : diberi dosis 1 ekstrak meniran 5 mg/kgBB
 Perlakuan 2 (P2) : diberi dosis 2 ekstrak meniran 50 mg/kgBB
 Perlakuan 3 (P3) : diberi dosis 3 ekstrak meniran 500 mg/kgBB
 Perlakuan 4 (P4) : diberi dosis 4 ekstrak meniran 2000 mg/kgBB



Gambar 10. Box plot skor integritas epitel duodenum

Tabel 6 menampilkan median, minimum, dan maximum skor total integritas epitel mukosa duodenum pada setiap kelompok.

Tabel 6. Nilai median, minimum, dan maximum skor integritas epitel mukosa

Kelompok	N	duodenum mencit Balb/c		
		Median	Minimum	Maximum
K	5	0,80	0,20	1,20
P1	5	1,40	0,60	1,60
P2	5	1,20	1,00	1,60
P3	5	1,60	1,60	1,80
P4	5	2,20	2,00	2,60

Median skor integritas epitel mukosa duodenum pada kelompok P4 (2,20) tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok lain, sedangkan median paling rendah terdapat pada kelompok K (0,80).

Distribusi data di uji dengan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal ($p < 0,05$), yaitu pada kelompok P3 ($p = 0,006$), selanjutnya dilakukan transformasi data. Namun tetap didapatkan sebaran data yang tidak normal pada kelompok P3 ($p = 0,006$). Karena uji data didapatkan distribusi data tidak normal ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*, diperoleh nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$), yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada paling tidak 2 kelompok perlakuan. Analisis data diteruskan dengan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan masing – masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut.

Tabel 8. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (uji *Mann-Whitney*)

Kelompok	K	P1	P2	P3	P4
K	-	0,092	0,025*	0,008*	0,000*
P1	0,092	-	0,669	0,017*	0,008*
P2	0,025*	0,669	-	0,033*	0,008*
P3	0,008*	0,017*	0,033*	-	0,008*

P4	0,008*	0,008*	0,008*	0,008*	-
----	--------	--------	--------	--------	---

*Hasil uji *Mann-Whitney* bermakna jika $p < 0,05$

Dari uji *Mann-Whitney*, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 2 ($p=0,025$), kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,008$), kontrol dengan perlakuan 4 ($p=0,008$), perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ($p=0,017$), perlakuan 1 dengan perlakuan 4 ($p=0,008$), perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ($p=0,033$), perlakuan 2 dengan perlakuan 4 ($p=0,008$), dan perlakuan 3 dengan perlakuan 4 ($p=0,008$).

PEMBAHASAN

Penggunaan tanaman sebagai obat sudah dikenal luas dan dilakukan oleh masyarakat secara turun temurun karena dianggap lebih aman dan lebih murah. Pemanfaatan tanaman sebagai salah satu pengobatan alternatif maupun pengganti obat modern membutuhkan serangkaian pengujian seperti uji khasiat, toksisitas, sampai uji klinik dengan didukung oleh pengembangan bentuk sediaan yang lebih baik agar efektifitasnya dapat dioptimalkan.¹ Salah satu tanaman obat yang memiliki prospek pengembangan yang potensial adalah tanaman meniran.

Uji statistik terhadap gambaran histopatologi integritas epitel mukosa gaster dan duodenum menunjukkan adanya perbedaan efek terhadap integritas epitel seiring dengan tingkatan dosis ekstrak meniran yang diberikan. Perbedaan terdapat pada kedua organ ini, dimana pada organ gaster kelompok perlakuan 1 sudah menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol, sedangkan pada duodenum perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol baru terlihat pada kelompok perlakuan 2. Dari hasil penelitian ini, didapatkan perubahan

histopatologi gaster dan duodenum sesuai dengan tingkatan dosis yang dilakukan dan bahwa kelompok kontrol lebih baik daripada kelompok perlakuan.

Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, metabolisme, distribusi, dan ekskresi.⁷ Banyak bahan yang potensial toksik masuk ke dalam tubuh melalui traktus gastrointestinal saat terjadi proses absorpsi.

Kerusakan pada traktus gastrointestinal terjadi bila ada gangguan keseimbangan antara faktor defensif yang menjaga keutuhan mukosa dan faktor agresif yang merusak pertahanan mukosa. Bisa faktor agresif yang meningkat atau faktor defensif yang menurun.⁸ Kandungan zat kimia pada tanaman herbal bisa menjadi faktor agresif sehingga menimbulkan efek samping hingga toksik. Patogenesis tersering timbulnya efek toksik dari tanaman herbal adalah terjadinya iritasi pada mukosa.

Penelitian ini dilakukan berdasarkan pertimbangan masih minimnya uji toksisitas ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) dan belum diterimanya meniran dalam pengobatan medis, serta meniran masih mungkin memiliki kandungan berbahaya bagi manusia. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa meniran mengandung banyak senyawa kimia. Senyawa- senyawa kimia ini yang bertanggung jawab dalam memberikan efek klinis hingga toksik.⁶

Tannin merupakan salah satu senyawa kimia yang terkandung di dalam meniran. Bila melewati membran mukosa traktus gastrointestinal, tannin akan bereaksi dan berikatan dengan protein pada mukus dan sel epitel mukosa. Proses ini disebut astringensi. Proses astringensi menyebabkan mukosa akan mengikat

lebih kuat dan menjadi kurang permeabel.⁶ Dosis tinggi tannin akan menyebabkan astringensi berlebihan sehingga berpotensi menyebabkan iritasi mukosa.

Dosis tinggi tannin tidak hanya berikatan dengan protein tetapi mampu membentuk presipitasi dengan protein yang terdapat dalam mukus tersebut sehingga menyebabkan gangguan terhadap keutuhan membran sel, selain itu tannin mampu melakukan penetrasi melewati membran sel epitel mukosa. Tannin juga dapat mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa komponen dari kondensasi tannin dapat merusak mukosa traktus gastrointestinal sehingga mudah teriritasi.

Derajat beratnya iritasi, tergantung respon mukosa yang bervariasi dari deskuamasi sel permukaan, vasodilatasi dan edema lamina propria, sampai erosi dan perdarahan. Erosi merupakan daerah yang kehilangan sebagian mukosa, kebalikan dari ulserasi dimana yang hilang seluruh tebal mukosa.⁹

Proses absorpsi di traktus gastrointestinal juga dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam lemak.¹⁰ Molekul yang tidak terionisasi umumnya larut dengan baik dalam lemak sehingga lebih mudah berdifusi melewati membran daripada molekul terionisasi. Pada keadaan *steady state*, kadar obat dalam bentuk tidak terionisasi sama pada kedua sisi membran, sedangkan kadar obat dalam bentuk terionisasinya tergantung pada perubahan pH di kedua sisi membran.⁶

Kebanyakan obat berupa elektrolit lemah, yakni asam lemah dan basa lemah. Dalam larutan, elektrolit lemah ini akan terionisasi.⁶ Obat-obat asam (HA) melepaskan suatu ion H^+ yang menyebabkan suatu anion bermuatan A^- . Basa (BH^+) juga melepaskan suatu H^+ dan menghasilkan basa tidak bermuatan (B).¹⁰

Derajat ionisasi tergantung dari pK_a obat dan pH larutan. Makin kecil pK_a suatu obat makin kuat keasamannya, sedangkan makin tinggi pK_a makin kuat basanya. pH kurang dari pK_a maka bentuk HA dan BH^+ yang menonjol, sebaliknya bila pH lebih dari pK_a maka bentuk A^- dan B yang lebih menonjol.¹⁰

Meniran memasuki gaster yang memiliki pH asam (pH=2), maka sebagian besar meniran dalam keadaan tidak terionisasi. Hal ini menyebabkan lebih banyak meniran yang di absorpsi gaster. Hal berbeda didapatkan pada usus yang memiliki pH basa (pH=8), karena sebagian besar meniran dalam keadaan terionisasi sehingga lebih sedikit yang diabsorpsi.

Pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) pada mencit Balb/c dilakukan dengan sonde lambung dan hanya diberikan satu kali, yaitu pada hari ke- 1. Selanjutnya untuk hari ke - 2 dan seterusnya hingga hari ke - 7, tetap diberi pakan standard dan diamati hingga ada yang mati. Jumlah sampel (mencit) sesuai dengan kriteria WHO, yaitu 5 ekor tiap kelompok. Namun pada saat perlakuan, ada 4 mencit yang mati, yaitu satu ekor pada kelompok kontrol, sedangkan kelompok perlakuan 4 (dosis 2000 mg/kgBB) terdapat 3 ekor mencit yang mati.

Belum ada penelitian sebelumnya tentang efek toksisitas akut ekstrak meniran terhadap gaster dan duodenum. Sehingga penelitian ini tidak bisa dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

Pemberian ekstrak meniran pada dosis 0,055 kali dosis lazim yang beredar di masyarakat (P1), menunjukkan perubahan gambaran histopatologi epitel mukosa gaster yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Penyebabnya

kemungkinan karena sebagian besar meniran diabsorpsi gaster. Banyak molekul meniran yang melakukan kontak dengan membran sel epitel gaster ditambah kandungan senyawa kimia di dalamnya yang dapat bereaksi saat terjadi proses difusi, menyebabkan gangguan integritas epitel mukosa gaster. Hal ini menunjukkan bahwa secara patologi organ, meniran memiliki resiko toksik terhadap gaster yaitu melalui perubahan gambaran histopatologi epitel mukosa.

Pada penelitian terhadap gambaran histopatologi epitel mukosa duodenum didapatkan hasil yang berbeda. Perbedaan bermakna didapatkan antara kelompok kontrol dengan perlakuan 2 (P2), dengan dosis 0,55 kali dosis lazim. Hal ini kemungkinan karena lebih sedikit meniran yang diabsorpsi oleh duodenum. Namun hasil ini tidak jauh beda dengan perlakuan pada gaster, dimana perbedaan bermaknanya masih di bawah dosis lazim yang beredar di masyarakat.

Dilihat dari rerata integritas epitel mukosa gaster pada kelompok kontrol, didapatkan angka 0,48 yang belum menunjukkan terjadinya deskuamasi epitel. Berbeda dengan rerata integritas epitel mukosa duodenum kelompok kontrol yang didapatkan angka 0,72, yang hampir mendekati terjadinya deskuamasi epitel. Hal ini dapat disebabkan karena banyak faktor, seperti pemberian pakan yang kurang sesuai dengan standard, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress mencit, dan lain sebagainya yang berkolaborasi dengan faktor internal seperti faktor gastrointestinal.

Kemungkinan ada zat kimia lain yang berefek terhadap gaster dan duodenum, selain tannin. Dimana dibutuhkan penelitian lebih lanjut terhadap zat – zat kimia lainnya.

SIMPULAN

Hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa gaster dan duodenum berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja pada kelompok kontrol menunjukkan perubahan dari deskuamasi epitel hingga terjadi erosi, sedangkan pada kelompok perlakuan menunjukkan perubahan patologis sesuai tingkatan dosis yang diberikan. Semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin tinggi tingkat kerusakan epitel yaitu sampai terjadinya ulserasi. Hasil ini membuktikan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak meniran secara akut terhadap gambaran histopatologi gaster dan duodenum, sesuai dengan tingkatan dosis yang diberikan.

Hasil yang didapat pada kelompok kontrol gaster dan duodenum, menunjukkan hasil yang lebih baik dibanding kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan yang satu dengan kelompok perlakuan lainnya juga terdapat perbedaan gambaran histopatologi gaster dan duodenum.

SARAN

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meneliti potensi toksisitas dari ekstrak meniran dengan menggunakan *second observer* dan skor pengamatan berstandar internasional untuk mendapatkan validitas pengamatan yang lebih baik, uji toksisitas subkronik dan kronik, serta kemungkinan adanya zat kimia lainnya yang berpengaruh terhadap mukosa gaster dan duodenum.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, dr. Tri Laksana Nugroho, M.Kes,Sp.M dan Drs. Gunardi, MS, Apt selaku dosen penguji, staf laboratorium Farmakologi dan Therapeutik serta staf laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah banyak berperan dalam penelitian, keluarga serta teman – teman sejawat yang telah ikut membantu dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI. Pedoman pelaksanaan uji klinik obat tradisional. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; 2000.
2. Nurlaila, Donatus IA, Sugiyanto, Wahyono J, Suhardjono J. Petunjuk praktikum toksikologi. Edisi 1. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 1992.
3. Neal, Michael J. At a glance farmakologi medis. Edisi 5. Alih bahasa: Juwalita Surapsari. Jakarta : Erlangga; 2006.
4. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi ulasan bergambar. Edisi 2. Alih bahasa: Azwar Agoes. Jakarta: Widya Medika; 2001.
5. Underwood JCE. Patologi umum dan sistemik. Volume 2. Edisi 2. Editor edisi bahasa Indonesia: Sarjadi. Jakarta: EGC; 2000.
6. Cannas A. Tannins: fascinating but sometimes dangerous molecules. [homepage on the internet] c2008 [cited 2010 Feb 2]. Available from <http://www.nbcec.org/plants/toxicagents/tannin.html>
7. Setiawati A, Suyatna FD, Gan S. Pengantar Farmakologi. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Gaya Baru, 2007:1-9
8. Tarigan P. Tukak Gaster. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. p. 338.

9. Robbins SL, Kumar V. Buku ajar patologi II. Edisi 7. Jakarta: EGC; 2007.
10. Yardley K. Herbs for Digestive Function. [homepage on the internet] c2004 [cited 2010 Jan 31]. Available from <http://clincancerres.aarcjournals.org/cgi/reprint/9/8/3115.pdf>
11. Barthel M, Hapfeilmair S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* colitis model that allows analysis of both pathogen and host. [homepage on the internet] c2003 [cited 2010 Jan 31]. Available from <http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839>