

**Perbandingan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diberi Amoxicillin Dikombinasikan dengan Asam Mefenamat dan Deksametason**

*(COMPARISON OF HISTOPATHOLOGICAL FIGURES OF MALE WHITE RAT'S (*Rattus norvegicus*) STOMACH GIVEN AMOXICILLIN COMBINED WITH MEFENAMIC ACID AND DEXAMETHASONE)*

**Yoakim Wilson Sakura, Anak Agung Gde Jayawardhita, I Made Kardena, Luh Made Sudimartini**

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana  
Jl. PB Sudirman Denpasar, Bali  
Telp/Fax: (0361) 223791  
Email: coxqwerty@gmail.com

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberikan amoxicillin dikombinasikan dengan asam mefenamat dan deksametason. Terdapat 3 kelompok perlakuan dengan ulangan 10 ekor tikus. Perlakuan diberi selama 3 hari. Tikus perlakuan 1 diberi amoksisilin 150 mg/kg BB/hari. Tikus perlakuan 2 diberi amoksisilin 150 mg/kg BB/hari kombinasi asam mefenamat 45 mg/kgBB/hari. Tikus perlakuan 3 diberi amoksisilin 150 mg/kg BB/hari kombinasi deksametason 0,5 mg/kgBB/hari. Pada hari ke -7 dan hari ke-14, 5 ekor tikus di setiap kelompok perlakuan lambungnya dikoleksi dan diamati perubahan histopatologinya, kemudian diberikan skoring dan dianalisis menggunakan metode Kruskal-Wallis dan apabila berbeda nyata maka dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil pemeriksaan menunjukkan terdapat perbedaan nyata ( $P < 0,05$ ), antara perlakuan 2 dengan perlakuan 1 dan 3.

Kata kunci: Amoxicillin, Asam mefenamat, Deksametason, Histopatologi lambung

**ABSTRACT**

The study was to determine differences in histopathologic figures of the males white rats (*Rattus norvegicus*) stomach were given amoxicillin combined with mefenamic acid and dexamethasone. There were 3 treatment groups containing 10 rats. The treatment was given for 3 days. Rats in the group treatment I given amoxicillin 150 mg/kgBW/day. Rats on group treatment II were given amoxicillin 150 mg/kgBW/day combined with mefenamic acid 45 mg/kgBW/day. Rats on group treatment III were given 150 mg/kgBW/day amoxicillin with 0,5 mg/kgBW/day dexamethasone combination. On day -7 and day 14, 5 rats in each treatment group, the stomach was collected and observed for histopathologic changes, then provided the scored and analyzed using methods Kruskal-Wallis and followed by Mann-Whitney test. The results showed that there was a significant difference ( $p < 0,05$ ), between treatment 2 with treatment 1 and 3.

Keywords: Amoxicillin, Mefenamic acid, Dexamethasone, Gastric Histopathology.

**PENDAHULUAN**

Tindakan operasi merupakan suatu tindakan medis yang mengharuskan semua instrumen yang terlibat di dalamnya berada dalam kondisi yang steril. Untuk mencegah kemungkinan terinfeksi, maka para praktisi bedah akan memberikan suatu penanganan berupa pemberian obat golongan antibiotik (amoxicillin) dan anti inflamasi (yang berjenis

steroidal, misalnya deksametason, ataupun yang berjenis non steroidal, misalnya asam mefenamat), yang bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi oleh agen infeksius dan meringankan peradangan. Namun, penggunaan jenis anti inflamasi ini terkadang menimbulkan efek samping pada tubuh pasien yang mengkonsumsinya, terutama berefek pada organ lambung. Lambung adalah organ yang berfungsi untuk menyimpan dan memproses makanan sebelum diteruskan ke duodenum. Oleh karena itu, lambung selalu terpapar oleh berbagai macam faktor yang dapat merusak jaringan lambung (Teng *et al.*, 2013). Epitel lambung mengalami iritasi terus menerus oleh dua faktor perusak, yaitu perusak endogen (HCl, pepsinogen/pepsin dan garam empedu) dan perusak eksogen (obat-obatan, alkohol dan bakteri). Selain itu, lambung merupakan organ pertama yang akan mengetahui efek samping dari penggunaan obat-obatan yang kita konsumsi (Hartono, 2007).

Asam mefenamat merupakan salah satu jenis obat anti inflamasi non steroid, atau yang lebih dikenal dengan sebutan NSAID (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*)/AINS adalah suatu golongan obat yang memiliki khasiat analgesik, anti piretik, dan anti inflamasi (Kyrkamdes *et al.*, 2000). Aktivitas senyawa ini mulai ditemukan sekitar tahun 1950. Asam mefenamat digunakan untuk meredakan nyeri akibat reumatik, cedera jaringan lunak, kondisi nyeri pada otot rangka dan dismenorea (Fitriyansah dan Rahmawati, 2013). Deksametason adalah suatu glukokortikoid sintetik yang 25 kali lebih poten dari kortisol dan 40 kali dari hidrokortison (Dickinson *et al.*, 2007). Deksametason, seperti kortikosteroid lainnya memiliki efek anti inflamasi dan anti alergi dengan pencegahan pelepasan histamin. Deksametason bekerja sebagai anti-inflamasi atau immunosupresan dengan menekan pembentukan, pelepasan dan aktivitas mediator peradangan seperti prostaglandin, kininnis, histamine dan enzim liposomal, dan juga memodifikasi respons kekebalan tubuh (Santi, 2013).

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberikan amoxicillin dikombinasikan dengan asam mefenamat dan deksametason, secara eksperimental di laboratorium dengan menggunakan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

## METODE PENELITIAN

Objek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah lambung dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang berjenis kelamin jantan sebanyak 30 ekor dengan kisaran berat badan 150-200 gram. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketamin untuk anastesi, amoxicillin, asam mefenamat, deksametason, aquades, larutan NBF 10%,

alkohol, xylol, zat warna hematosilin eosin (HE). Peralatan yang digunakan adalah kandang pemeliharaan tikus putih yang dilengkapi dengan tempat makan dan minumannya, timbangan, seperangkat alat bedah, spuit, gelas objek dan mikroskop.

Tikus putih yang digunakan dalam penelitian ini sebelumnya telah diadaptasi selama satu minggu, lalu dibagi dalam 3 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 10 ekor, kelompok 1 (amoxicillin 150 mg/kg BB/hari secara oral), kelompok 2 (amoxicillin 150 mg/kg BB/hari + asam mefenamat 45 mg/kg BB/hari) dan kelompok 3 (amoxicillin 150 mg/kg BB/hari + dexametason 0,5 mg/kg BB/hari). Perlakuan diberikan sebanyak 1 kali sehari selama 3 hari. Pada hari ke-7 dan ke-14 dilakukan eutanasi masing-masing 5 ekor tikus pada setiap kelompok kemudian dinekropsi, yang bertujuan untuk mengambil jaringan lambung.

Pembuatan preparat histologi menggunakan metode Kiernan (2001) dan dilanjutkan pewarnaan menggunakan pewarna HE. Pemeriksaan preparat histologi dari lambung dilakukan dengan mikroskop pembesaran 400x pada 5 lapang pandang.

Perubahan yang diamati berupa adanya nekrosis, degenerasi dan infiltrasi sel radang. Variabel perubahan histopatologi lambung yang diamati dari setiap perlakuan adalah sebagai berikut

- 0 : tidak ada perubahan
- 1 : perubahan di satu tempat (fokal)
- 2 : perubahan di beberapa tempat (multifokal)
- 3 : perubahan secara merata (difusa)

Data yang sudah ditabulasikan diolah dengan metode Kruskal-Wallis dan apabila berbeda nyata maka dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah  $\alpha = 0,05$ .

## HASIL PEMBAHASAN

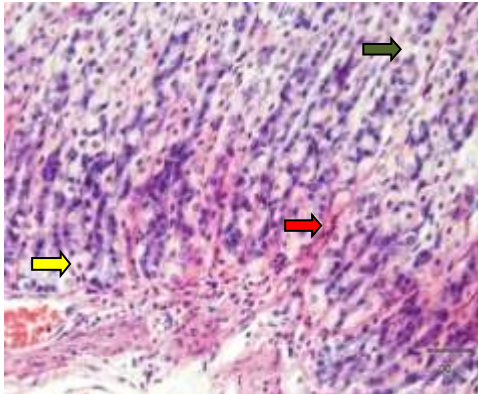
Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perubahan gambaran histopatologi sel penyusun jaringan lambung, dimana terdapat sel yang mengalami nekrosis, degenerasi dan adanya infiltrasi sel radang sebagai akibat pemberian perlakuan berupa pemberian amoxicillin, amoxicillin kombinasi asam mefenamat dan amoxicillin kombinasi deksametason.

Pada perlakuan 1, gambar 1 dan 4, terlihat adanya sel epitel penyusun jaringan lambung mengalami nekrosis dan degenerasi serta terlihat adanya infiltrasi sel radang. Amoxicillin merupakan turunan dari penisilin semi sintetik dan stabil dalam suasana asam

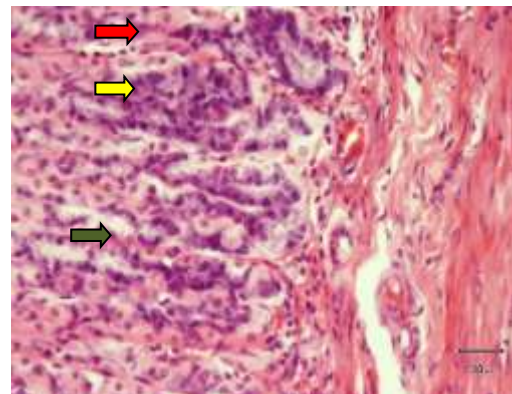
lambung. Amoxicillin diabsorpsi dengan cepat dan baik pada saluran pencernaan, tidak tergantung adanya makanan (Kaur *et al.*, 2011). Lambung yang luka terdapat ulcer pada mukosa lambung. Ulcer terjadi akibat tidak seimbangnya sekresi asam lambung-pepsin dan mukus (produk kelenjar lambung yang berfungsi sebagai benteng bagi lapisan lambung), sehingga melukai mukosa lambung. Untuk mengatasi hal tersebut, kemudian terjadi peradangan dengan ditandai munculnya sel radang yang bertujuan untuk memperbaiki mukosa lambung yang luka (Abdullah, 2008).

Pada perlakuan 2, gambar 2 dan 5, terlihat adanya sel epitel penyusun jaringan lambung yang mengalami nekrosis dan degenerasi serta terlihat adanya infiltrasi sel radang. Asam mefenamat dapat menyebabkan pengelupasan pada sel epitel permukaan lambung dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barrier protektif terhadap asam (Stickel, 1997). Menurut Gosal *et al.*, (2012), kerusakan pertahanan mukosa terjadi akibat efek asam mefenamat (yang termasuk AINS) secara lokal. Anti Inflamasi Non Steroid bila berada dalam lambung yang lumennya bersifat asam (pH kurang dari 3) akan berbentuk partikel yang tidak terionisasi. Dalam kondisi tersebut, partikel obat akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion  $H^+$ . Selain itu, adanya *uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation* yang menyebabkan penurunan produksi ATP, peningkatan AMP dan peningkatan ADP dapat menyebabkan kerusakan sel. Perubahan tersebut diikuti oleh kerusakan mitokondria, peningkatan pembentukan radikal oksigen dan perubahan keseimbangan  $Na^+/K^+$  sehingga menurunkan ketahanan mukosa lambung. Kondisi tersebut memungkinkan penetrasi asam, pepsin, empedu dan enzim proteolitik dari lumen lambung ke mukosa dan menyebabkan degenerasi bahkan nekrosis sel. Pada perlakuan 3, gambar 3 dan 6, terlihat adanya sel epitel penyusun jaringan lambung yang mengalami nekrosis dan degenerasi serta terlihat adanya infiltrasi sel radang. Deksametason termasuk golongan obat yang memiliki tempat aksi farmakologi yang luas namun efek sampingnya pun luas. Pada sistem cerna, deksametason dapat menimbulkan terjadinya tukak peptik, dimana bentuk iritasi yang terlihat adalah adanya sel epitel penyusun jaringan lambung yang mengalami nekrosis dan degenerasi serta adanya infiltrasi sel radang (Santi 2013). Kerusakan mukosa lambung tersebut dapat disebabkan karena glukokortikoid seperti deksametason menurunkan prostaglandin. Glukokortikoid mempengaruhi reaksi inflamasi dengan cara menurunkan sintesis prostaglandin, leukotrien dan *platelet-activating factor* yang dihasilkan dari aktivasi fosfolipase  $A_2$ . Pada akhirnya, glukokortikoid menurunkan ekskresi *cyclooxygenase 1* sehingga mengurangi jumlah enzim yang tersedia untuk memproduksi

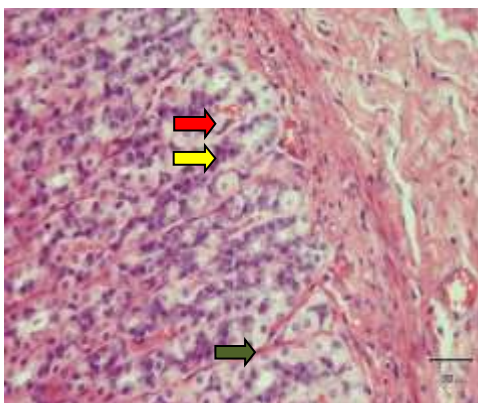
prostaglandin. Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa lambung memiliki peran utama dalam pertahanan sel epitel lambung dan dalam menghasilkan mukus bikarbonat yang berfungsi dalam pertahanan mukosa lambung. Kerena berkurangnya prostaglandin yang berfungsi untuk menghasilkan mukus bikarbonat yang mampu melindungi mukosa lambung, HCL yang diproduksi oleh kelenjar lambung mampu menyebabkan iritasi pada epitel lambung (Kusumaadhi, 2010).



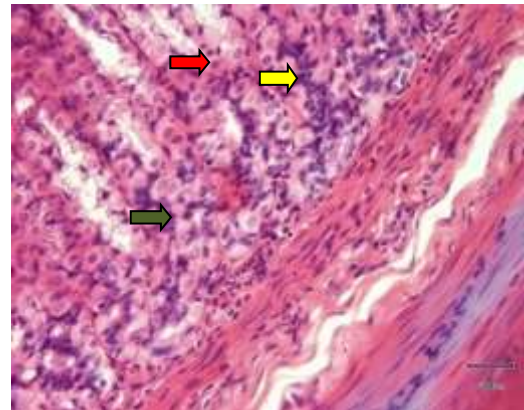
Gambar 1. Gambaran histopatologi lambung tikus perlakuan 1 pada hari ke-7 dengan pembesaran 400x, nekrosis (tanda panah hijau), degenerasi (tanda panah kuning) dan infiltrasi sel radang (tanda panah merah).



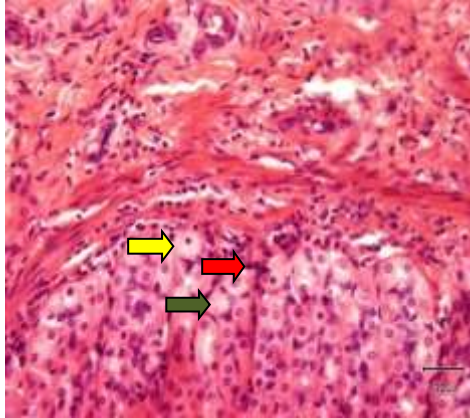
Gambar 2. Gambaran histopatologi lambung tikus perlakuan 2 pada hari ke-7 dengan pembesaran 400x, nekrosis (tanda panah hijau), degenerasi (tanda panah kuning) dan infiltrasi sel radang (tanda panah merah).



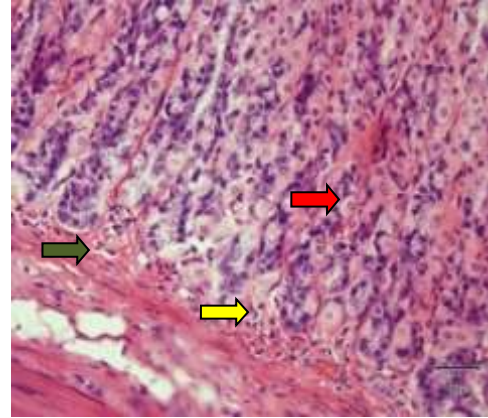
Gambar 3. Gambaran histopatologi lambung tikus perlakuan 3 pada hari ke-7 dengan pembesaran 400x, nekrosis (tanda panah hijau), degenerasi (tanda panah kuning) dan infiltrasi sel radang (tanda panah merah).



Gambar 4. Gambaran histopatologi lambung tikus perlakuan 1 pada hari ke-14 dengan pembesaran 400x, nekrosis (tanda panah hijau), degenerasi (tanda panah kuning) dan infiltrasi sel radang (tanda panah merah).

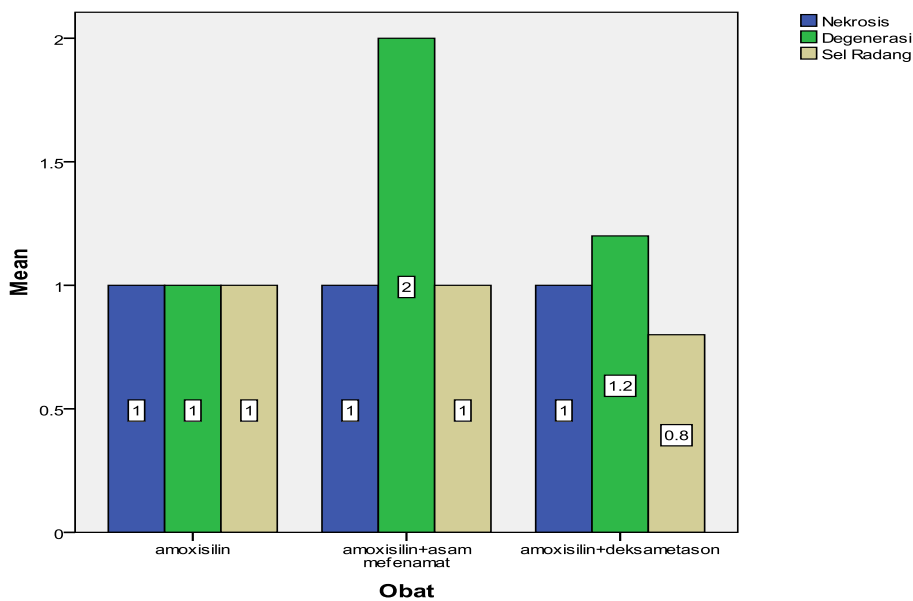


Gambar 5. Gambaran histopatologi lambung tikus perlakuan 2 pada hari ke-14 dengan pembesaran 400x, nekrosis (tanda panah hijau), degenerasi (tanda panah kuning) dan infiltrasi sel radang (tanda panah merah).



Gambar 6. Gambaran histopatologi lambung tikus perlakuan 3 pada hari ke-14 dengan pembesaran 400x, nekrosis (tanda panah hijau), degenerasi (tanda panah kuning) dan adanya infiltrasi sel radang (tanda panah merah).

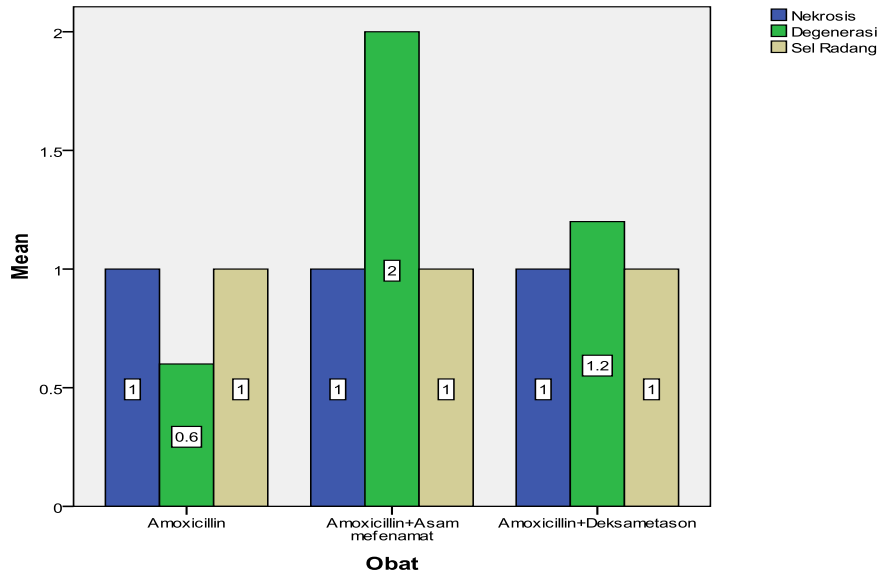
Pada hari ke-7 menunjukkan sel yang mengalami degenerasi pada tikus perlakuan II berbeda nyata dengan nilai signifikansinya adalah 0,014 ( $P < 0,05$ ) terhadap tikus perlakuan I dan tikus perlakuan III, diacu pada gambar 7 dimana pada sel yang mengalami degenerasi pada perlakuan 2 memiliki rata-rata skor yang lebih tinggi dibanding perlakuan 1 dan 3.



Gambar 7. Grafik hasil pengamatan pada hari ke-7

Pada hari ke-14 menunjukkan sel yang mengalami degenerasi pada tikus perlakuan II berbeda nyata dengan nilai signifikansinya adalah 0,014 ( $P < 0,05$ ) terhadap tikus perlakuan I dan tikus perlakuan III, diacu pada gambar 8 dimana pada sel yang mengalami degenerasi pada perlakuan 2 memiliki rata-rata skor yang lebih tinggi dibanding perlakuan 1 dan 3.





Gambar 8. Grafik hasil pengamatan pada hari ke-14

### KESIMPULAN

Pemberian amoxicillin kombinasi asam mefenamat menyebabkan histopatologi lambung lebih banyak mengalami degenerasi sel daripada pemberian amoxicillin dan amoxicillin kombinasi deksametason pada hari ke-7 dan ke-14.

### SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai gambaran histopatologi lambung yang diberikan amoxicillin dikombinasikan dengan asam mefenamat dan amoxicillin dikombinasikan dengan deksametason menggunakan dosis yang berbeda, kontrol yang lebih tinggi terhadap waktu pemberian obat dan jangka waktu penelitian dilakukan.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana yang telah menyediakan tempat untuk dilaksanakannya penelitian ini dan semua pihak yang telah membantu dan mendukung segala kegiatan yang diperlukan untuk menyelesaikan penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

Abdullah. 2008. *Ilmu Penyakit Dalam (Internal Medical Disease)*. Medan: Universitas Sumatera Utara.

online pada <http://ojs.unud.ac.id/php.index/imv>

- Dickinson H, Walker D, Wintour E, Moritz K. 2007. Maternal Dexamethasone Treatment at Midgestation Reduces Nephron Number and Alerts Renal Gene Expression in Fetal Spiny Mouse. *American Journal of Physiology*, 61: 461-463.
- Fitriyansah A, Rahmawati R. 2013. Analisis Kuantitatif Kadar Zat Aktif Asam Mefenamat Generik dan Asam Mefenamat Bermerek Dagang di Apotek Unisia Polifarma Universitas Islam Indonesia. *JKKI*, 5(1): 1-12.
- Gosal F, Paringkoan B, Wenas NT. 2012. Patofisiologi dan Penanganan Gastropati Obat Antiinflamasi Nonsteroid. *Jurnal Indonesia Medical Assoc*, 62(11): 444-449.
- Hartono M. 2007. Pengaruh Intensitas Kebisingan terhadap Gambaran Struktur Histologi Lambung pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 12(2): 133-138.
- Kaur SK, Rekha R, Sanju N. 2011. Amoxicillin: A broad Spectrum Antibiotic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 3(3): 30-37.
- Kiernan JA. 2001. *Histological and Histochemical Methods*. 3<sup>rd</sup> ed. Toronto: Arnol Pub. Pp. 330-354.
- Kusumaadhi ZM. 2010. Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Mukosa Lambung Tikus Wistar. (Skripsi). Semarang: Universitas Diponegoro.
- Kyrkamdes S, O'Banior K, Subtilny JD. 2000. Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in Orthodontic Tooth Movement: Metallo Proteinase Activity and Collagen Synthesis by Endothelial Cells. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedic*, 188(2): 203-208.
- Santi DA. 2013. Efek Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava linn*) terhadap Gangguan Toleransi Glukosa pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Akibat Efek Samping Deksametason. *Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2: 1-19.
- Stickel F. 1997. Effect of Vitamin E Supplementation on Prostaglandin Concentrations in Aspirin-Induced Acute Gastric Injuring Aged Rats. *Am J Clin Nutr*, 66: 1218-1223.
- Teng P, Kairupan C, Loho L. 2013. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar yang Diberi Cabe Rawit (*Capsicum frutescens*). *Jurnal e-Biomedik*, 1: 1109-1113