

Gambaran Histopatologi Usus Halus Tikus Putih Pascapemberian Sarang Semut dan Parasetamol Dosis Toksik

(HISTOPATHOLOGICAL IN SMALL INTESTINE WHITE RAT AFTER GIVING MYRMECODIA PENDANS AND PARASETAMOL TOXIC DOSE)

I Wayan Eka Darmawan¹, Anak Agung Ayu Mirah Adi²,
I Wayan Sudira³, I Made Merdana³

¹Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Hewan,

²Laboratorium Patologi Veteriner,

³Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana,

Jl. P.B. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234; Telp/Fax: (0361) 223791

e-mail: ekadarmawan321@gmail.com

ABSTRAK

Sarang semut mengandung zat antioksidan yang mampu meminimalisir zat radikal bebas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian sarang semut terhadap gambaran histopatologi usus halus tikus putih yang diberikan parasetamol dosis toksik. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan dengan berat 200-300 gram yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan. Setiap kelompok perlakuan diberi pakan dan minum standar. Tikus pada perlakuan P0 diberikan pakan dan minum standar, P1 diberikan parasetamol 250 mg/kg BB per oral, P2 diberikan parasetamol 250 mg/kg BB dan ekstrak sarang semut 250 mg/kg BB per oral, dan P3 diberikan ekstrak sarang semut 250 mg/kg BB selama tujuh hari setelah itu diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan ekstrak sarang semut 250 mg/kg BB selama 10 hari per oral. Tikus pada semua kelompok dieuthanasia pada hari ke-18, dengan menggunakan ether. Sampel usus halus diambil untuk diproses menjadi preparat histopatologi dengan pewarnaan rutin *Hematoxylin Eosin* (HE) dan diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 100-400 kali. Dari hasil pengamatan didapatkan bahwa perubahan yang dominan pada usus halus adalah pendarahan dan nekrosis pada kelompok perlakuan P1, P2 dan P3. Uji *Kruskall-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada rerata pendarahan dan nekrosis. Pada lesi pendarahan terdapat perbedaan yang sangat signifikan ($P<0,01$) antara kelompok kontrol positif (P1) dengan P2 dan P3. Pada lesi nekrosis terdapat perbedaan yang sangat signifikan ($P<0,01$) antara kelompok kontrol positif (P1) dengan P2 dan P3. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa sarang semut dapat memperbaiki kerusakan mukosa usus halus akibat pemberian parasetamol dosis toksik pada hewan coba tikus putih.

Kata-kata kunci: Usus halus; parasetamol; sarang semut

ABSTRACT

Myrmecodia pendans contain antioxidants that can minimize free radicals. The purpose of the study is to determine the effect of Sarang semut (*Myrmecodia pendans*) extract on small intestine histopathological of white rats which were given the toxic dose of parasetamol. This study used 24 male white rats weighing 200-300 gram, which were randomly divided into four treatment groups. Each treatment group was given standard feed and drink. Rats in P0 was given standard feed and drink, P1 was given paracetamol 250 mg/kg BW peroral, P2 was given paracetamol 250 mg/kg BW and extract of *Myrmecodia pendans* 250 mg/kg BW peroral, and P3 given extract *Myrmecodia pendans* 250 mg/kg BW for seven days after that was given paracetamol 250 mg/kg BW and extract *Myrmecodia pendans* 250

mg/kg BW for 10 days peroral. Rats were sacrificed by euthanasia with ether on the 18th-day post-treatment. Small intestine samples were taken for processing into histopathologic preparations with routine Hematoxylin-Eosin (HE) staining and were examined under a light microscope with magnification 100-400 times. The variables examined were hemorrhage and necrosis of enterocyte cells in treatment group P1, P2 and P3. Based on the test it was found that there was a very significant difference in mean of hemorrhage and necrosis between treatment group control. In hemorrhage lesions, there were also significant differences ($P<0,01$) between the positive control group (P1) against P2 and P3. In necrosis lesions, there was a very significant difference ($P<0,01$) between the positive control group (P1) in comparing with P2 and P3. In conclusion, *Myrmecodia pendans* extract can repair the mucosal small intestine damage due to toxic dose of paracetamol treatment in white rats.

Keywords: Small intestine; paracetamol; *Myrmecodia pendans*

PENDAHULUAN

Sarang semut (*Myrmecodia pendans*) merupakan salah satu tumbuhan yang biasa digunakan untuk pengobatan asam urat dan rematik oleh suku-suku di Bogondini dan Tolikara di Papua (Simanjutak dan Subroto, 2010). *Myrmecodia pendans* mengandung senyawa-senyawa kimia dari golongan *flavonoid* dan tanin yang diketahui mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit (Soeksmanto *et al.*, 2010). Pada penelitian tentang sarang semut sebelumnya didapatkan bahwa *Myrmecodia pendans* mampu memperbaiki kerusakan sel hati, dan secara umum *Myrmecodia pendans* diyakini mampu merangsang proliferasi sel-sel hati yang baru dan sekaligus menetralsir radikal bebas (Tatukude *et al.*, 2014). Pada penelitian Sudiono *et al.* (2015) menyatakan bahwa sarang semut mampu meningkatkan fungsi fisiologis tubuh terhadap serangan penyakit dan radikal bebas, salah satu metabolit reaktif yang sering timbul akibat penggunaan parasetamol dosis tinggi.

Parasetamol merupakan obat yang paling banyak digunakan pada manusia maupun hewan. Parasetamol sering digunakan karena merupakan obat analgetik-antipiretik sekaligus memiliki zat anti inflamasi (Lee, 2003). Parasetamol dimetabolisme, dan saat itu terbentuk metabolit reaktif yang dikenal dengan *N-acetyl-parabenzoquinon-imine* (NAPQI) (Koch-Weser, 1976). *N-acetyl-para-benzoquinonimine* (NAPQI) merupakan suatu radikal bebas yang bisa merusak fungsi hati dan ginjal pada manusia maupun hewan, berupa hepatotoksik maupun nefrotoksik. Dosis parasetamol yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan hepar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, sampai dengan nekrosis. Keracunan pada hepar juga dapat menyebabkan degenerasi melemap, dimana degenerasi jenis ini biasanya terjadi pada sel-sel

parenkimatososa terutama sel hepar (Berata *et al.*, 2011). Pemberian parasetamol dosis toksik juga dapat merusak organ-organ lainnya termasuk ginjal, lambung dan usus halus.

Usus halus dianggap sebagai tempat absorpsi obat oral, akan tetapi usus halus juga memiliki kemampuan untuk metabolisme obat dari beberapa jalur pemberian obat seperti injeksi secara subkutan (Renwick dan George, 1989; Ilett *et al.*, 1990; Krishna dan Klotz, 1994). Hampir semua enzim metabolisme obat yang ada di hati ditemukan pula di usus halus, akan tetapi kadar enzim umumnya jauh lebih rendah di usus halus dari pada hati (Lin *et al.*, 1999). Secara anatomis, usus halus memiliki hubungan langsung dengan hati. Dengan demikian, jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik dapat di kurangi dengan baik oleh usus dan setelah metabolisme di hati (Wu *et al.*, 1995; Holtbecker *et al.*, 1996; Paine *et al.*, 1996; Fromm *et al.*, 1996).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berumur 2-3 bulan, dengan berat 200-300 gram. Jumlah seluruh tikus yang digunakan adalah 24 ekor, yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Semua tikus putih diadaptasi selama 7 hari. Setelah itu tikus putih di bagi menjadi 4 kelompok secara acak yang terdiri dari: Kelompok P0 diberi pakan dan minum standar, kelompok P1 diberikan parasetamol 250 mg/kgBB peroral, kelompok P2 diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan ekstrak sarang semut 250 mg/kgBB peroral, dan kelompok P3 diberikan ekstrak sarang semut 250 mg/kgBB selama 7 hari setelah itu diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan ekstrak sarang semut 250 mg/kgBB peroral selama 10 hari.

Pembuatan preparat histopatologi ini mengikuti metode Kiernan (1990). Preparat histopatologi diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan dicatat perubahan mikroskopik yang ditemukan pada 5 lapang pandang mikroskopik (Kiernan, 1990).

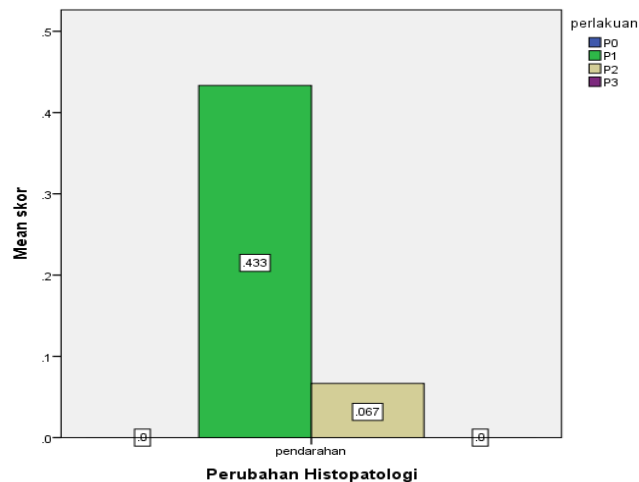
Adapun variabel yang diperiksa meliputi pendarahan dan nekrosis dimana masing- masing diperiksa pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 100x, 200x dan 400x. Masing-masing variabel diperiksa dan diamati derajat keparahannya dan diberikan nilai/skor sebagai berikut: skor 0 = tidak ada perubahan, skor 1 = bersifat fokal (ringan), skor 2 = bersifat multifokal (sedang), dan skor 3 = bersifat difusa (parah). Hasil setelah dilakukan pemeriksaan, data ditabulasi dan

selanjutnya dianalisis dengan uji *statistic non parametric Kruskall-Wallis*. jika ada perbedaan nyata ($P < 0,05$) dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* (Steel dan Torrie, 1991).

HASIL DAN PEMBAHASAN

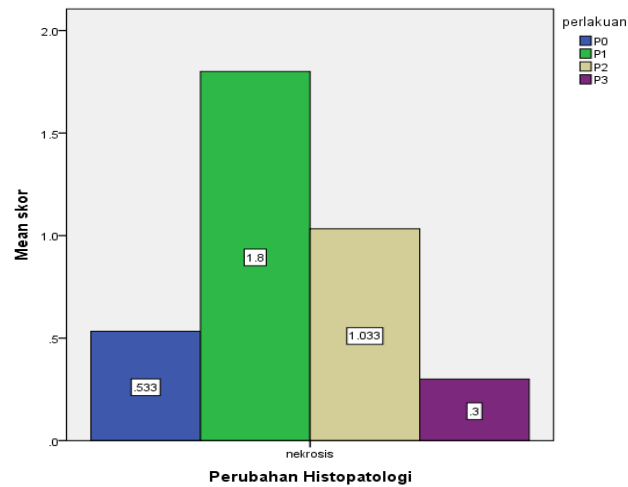
Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah pendarahan dan nekrosis pada sel enterosit usus halus. Kedua variabel tersebut diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran awal 100x, kemudian untuk penilaian terhadap variabel nekrosis sel enterosit diamati pada pembesaran 400x. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang kemudian hasilnya dirata-ratakan.

Lesi pendarahan rerata terendah didapatkan nilai 0 pada perlakuan P3, sedangkan rerata tertinggi pendarahan dapat dilihat pada perlakuan P1 (kontrol positif) dengan nilai 0,433. Rerata pendarahan pada usus halus tikus putih dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Rerata pendarahan pada usus halus tikus putih

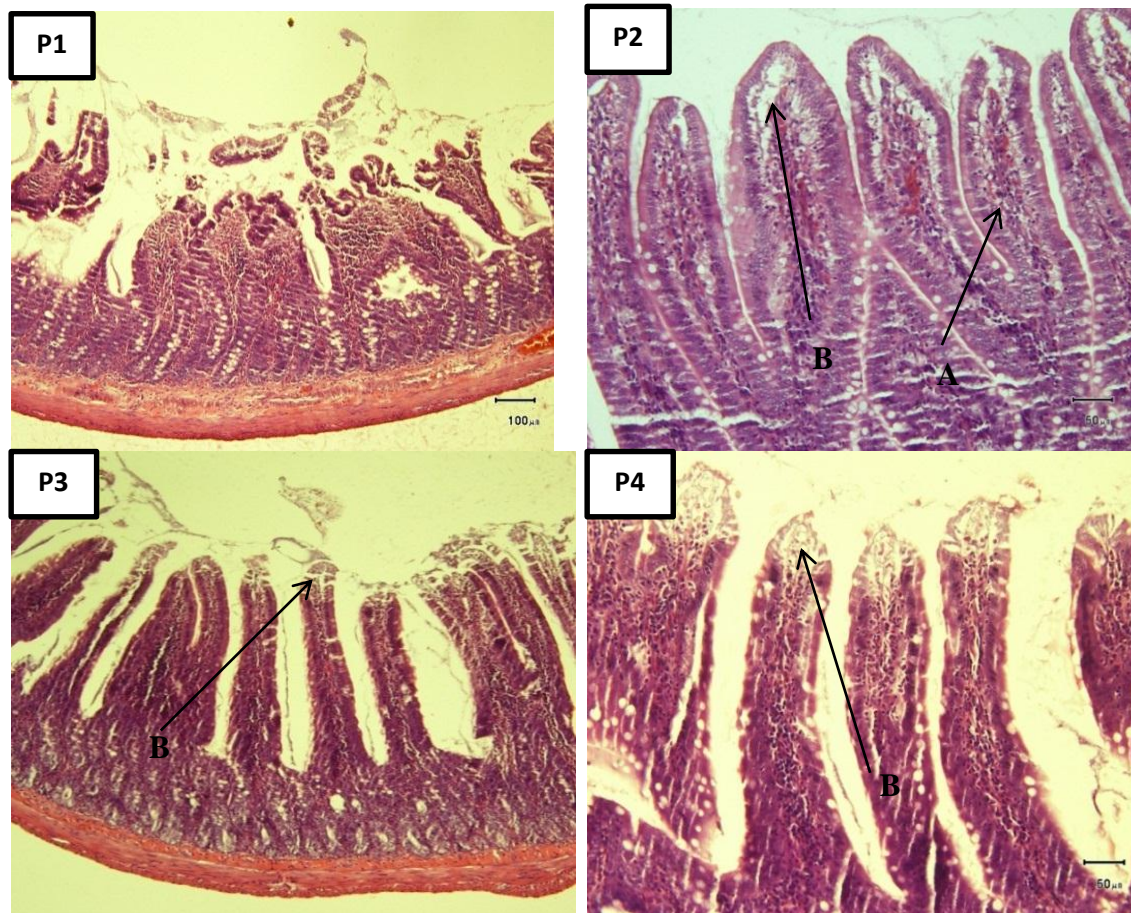
Adapun hasil rerata dari lesi nekrosis yang terendah adalah 0,3 yaitu pada perlakuan P3 sedangkan rerata tertinggi dengan nilai 1,8 di dapat pada perlakuan P1 (kontrol positif). Grafik rerata nekrosis pada usus halus tikus putih dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Rerata nekrosis pada usus halus tikus putih

Berdasarkan hasil pengamatan dibawah mikroskop, perubahan-perubahan histopatologi yang terjadi dapat dilihat pada Gambar 3.

Hasil pemeriksaan histopatologi dan analisis statistik *Kruskall-Wallis* pada penelitian ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang sangat signifikan ($P < 0,01$) pada kelompok kontrol positif (P1) dengan kelompok P2 dan P3. Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol dosis toksik dapat menimbulkan lesi patologi berupa pendarahan dan nekrosis. Hal ini sesuai dengan yang diutarakan oleh Pradipta (2010) yang melaporkan bahwa parasetamol dosis 250 mg/kg BB dapat menimbulkan pendarahan dan nekrosis.



Gambar 3. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok P0 (HE, 100x), P1 (HE, 200x), P2 (HE, 100x) dan P3 (HE, 100x). Terlihat adanya pendarahan(A) dan nekrosis (B)

Pendarahan (*Hemoragi*) adalah keluarnya darah dari pembuluh darah yang secara patologis ditandai adanya sel darah merah diluar pembuluh darah atau dalam jaringan (Berata *et al.*, 2011). Pendarahan dapat dibagi menjadi tiga jenis yaitu pendarahan *petekie*, *ekimosae* dan *paint-brush*. *Petekie* adalah pendarahan yang berukuran 1-2 mm, *ekimosae* adalah pendarahan dengan ukuran 2-3 cm, dan *paint-brush* adalah pendarahan yang bersifat garis-garis. Dari penelitian ini ditegaskan bahwa parasetamol dosis toksik juga dapat menimbulkan pendarahan. Pada lesi pendarahan terdapat perbedaan yang sangat signifikan ($P < 0,01$) antara kontrol positif (P1), P2 dan P3.

Perubahan lain yang ditemukan pada pemeriksaan histopatologi usus halus tikus putih yaitu adanya nekrosis. Nekrosis merupakan proses kematian sel/jaringan akibat proses degenerasi yang ireversibel (Berata *et al.*, 2011). Nekrosis adalah proses kematian sel yang abnormal akibat adanya reaksi terhadap zat tertentu seperti bahan kimia toksik. Zat toksik yang dihasilkan parasetamol

menyebabkan terganggunya keseimbangan osmotik sel pada usus halus. Ada 3 ciri-ciri utama dari sel atau jaringan yang mengalami nekrosis secara mikroskopik yaitu piknosis, karioreksis, dan karolisis. Piknosis ditandai dengan inti sel yang mengkerut, sedangkan karioreksis ditandai dengan inti sel yang pecah-pecah menjadi keping-keping, serta kariolisis ditandai dengan hilangnya inti sel. Pada penelitian ini dapat di lihat kelompok P1 yang banyak mengalami nekrosis, hal ini dikarenakan pemberian parasetamol dosis 250 mg/kgBB menghasilkan metabolit *N-acetyl-parabenzoquinon-imine* yang tidak dapat dinetralisir di usus halus. *N-acetyl-parabenzoquinon-imine* adalah suatu zat radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan pada usus halus.

Sarang semut adalah tumbuhan yang mengandung antioksidan yang berguna untuk meredam efek buruk dari radikal bebas yang dihasilkan oleh parasetamol. Antioksidan adalah zat yang mampu mematikan zat yang lain yang membuat sel menjadi rapuh dan mampu memperbaiki sel yang rusak. Antioksidan merupakan senyawa penting yang berfungsi sebagai penangkal radikal bebas (Atika *et al.*, 2015). Senyawa yang berperan dalam antioksidan adalah *flavonoid*. *Flavonoid* merupakan antioksidan alam yang mampu bertindak sebagai pereduksi radikal hidroksil, superoksida dan radikal peroksil (Tatukude, 2014).

Dalam penelitian ini didapatkan hasil pemberian ekstrak sarang semut dan parasetamol dosis toksik mengalami perbaikan sel pada lesi pendarahan dan nekrosis. Pada kelompok P2 yang diberikan sarang semut dan parasetamol dosis toksik selama 10 hari dapat dilihat bahwa sudah ada perbaikan pada kerusakan sel dan pada kelompok P3 yang diberikan sarang semut terlebih dahulu selama 7 hari lalu diberikan sarang semut dan parasetamol dosis toksik selama 10 hari, didapatkan hasil bahwa rerata kerusakan sel pada usus halus hampir mendekati normal/kontrol negatif. Sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak sarang semut mampu memperbaiki gambaran histopatologi usus halus tikus putih yang diberikan parasetamol dosis toksik.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa secara histopatologi terjadi lesi pendarahan dan nekrosis pada usus halus tikus putih akibat pemberian parasetamol dosis 250 mg/kgBB. Pemberian ekstrak sarang semut dosis 250 mg/kgBB pada 10 hari perlakuan dapat memperbaiki kerusakan jaringan usus halus akibat pemberian parasetamol dosis 250 mg/kg BB.

SARAN

Ekstrak sarang semut dengan dosis 250 mg/kg BB sudah bisa meminimalisir lesi nekrosis dan pendarahan akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan penggunaan dosis dibawah 250 mg/kg BB, untuk mengetahui pontensi sarang semut sebagai antioksidan dengan dosis yang berbeda.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada staf Balai Besar Veteriner, Laboratorium Patologi Veteriner dan Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Veteriner Universitas Udayana yang telah membantu selama penelitian ini berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Atika RH, Muhamad NS, Abdul H, Hamdani B, Zainuddin, Sugito. 2015. Pengaruh pemberian kacang panjang (*Vigna unguiculata*) terhadap struktur mikroskopis ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *J. Med Vet* 9(1): 18-22
- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW. 2011. *Patologi Veteriner Umum*. Denpasar: Swasta Nulus.
- Fromm MF, Busse D, Kroemer HK, Eichelbaum M. 1996. Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin. *Hepatology* 24: 796-801.
- Holtbecker N, Fromm MF, Kroemer HK, Ohnhms EF, Heideman H. 1996. The nifedipine rifampin interaction: Evidence for induction of gut wall metabolism. *Drug Metab Dispos* 24: 1121-1123.
- Ilett KF, Tee LBG, Reeves PT, Minchin RF. 1990. Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen wall. *Pharmacol Ther.* 46: 67-93.
- Kiernan JA. 1990. *Histological & Histochemical Methods: Theory and Practice Second Edition*. Pergamon Press. 330-354.
- Koch-Weser J. 1976. Medical intelligence: drug therapy. *N Engl J Med* 295(23): 1297-1300.
- Krishna DR, Klotz U. 1994. Extrahepatic metabolism of the drug in humans. *Clin Pharmacokinet.* 26: 144-160.
- Lee WM. 2003. Drug-induced hepatotoxicity. *Nutr Engl J Med* 394: 74-85.
- Lin JH, Chiba M, Baillie TA. 1999. Is the role of the small intestine in the first-pass metabolism overemphasized. *Pharmacol Rev.*51: 135-158.
- Paine MF, Shen DD, Kunze KL, Persians JD, Marsh CL, McVicar JP, Barr DM, Gillies BS, Thummel KE. 1996. First-pass metabolism of, midazolam by the human intestine. *Clin Pharmacol Ther* 60: 14-24.
- Renwick AG, George. 1989. Metabolism of xenobiotics in the gastrointestinal tract, in *Intermediary Xenobiotics Metabolism in Animals: Methodology, Mechanisms, and Significance* (Huston DH, Caldwell J, and Paulson GD end).

- Simajutak F, Subroto MA. 2010. Isolasi Senyawa Akatif dari Ekstrak Hipokotil Sarang Semut (*misericordia pendans* Merr. Dan Perry) sebagai Penghambat Xantin oxidase. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 8(1):49-54.
- Soeksmanto, Simanjuntak AP, Subroto MA. 2010. Uji toksisitas akut ekstrak air sarang semut (*Myrmecodia pendans*) terhadap histologi organ hati mencit. *J. Nature Indonesia* 12(2): 152-155.
- Stell RGD, Torrie JH. 1991. *Principles and Procedures of Statistic. A Biomedical Approach*. Second Edition. Tokyo: Mc. Grow Hill.
- Sudiono J, Oka CT, Trisfilha P. 2015. The Scientific Base of *Myrmecodia pendans* as Herbal Remedies. *British Journal of Medicine and Medical Research* 8(3): 230-237
- Tatukude P, Loho L, Lintong P. 2014. Gambaran Histopatologi Hati Mencit Swiss yang diberi Air Rebusan Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) Paska Induksi dengan Carbon Tetrachloride (CCL₄). *Jurnal e-Biomedik* 2(2).
- Wu CY, Benet LZ, Hebert MF, Gupta SK, Rowland M, Gomes DY, Wachter VJ. 1995. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in human: studies with cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 58: 492-497.