

# Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap Kadar IL-1 $\beta$ Jaringan Gaster Tikus Wistar Betina yang Diinduksi Indometasin

Gading Sony Imaduddin\*, Dhanti Erma W.\*\*, Dini Sri Damayanti\*\*

\*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

\*\*Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

E mail: [gading\\_sony@ymail.com](mailto:gading_sony@ymail.com)

## ABSTRACT

**Introduction :** Peptic ulcer is a condition in which continuity of the gastrointestinal mucosa is severed and extends below the epithelium. The most common cause of peptic ulcer is the side effects of NSAID use for a long time. Flavonoids contained in the water extract of soursop leaves (*Annona muricata* Linn.) Have an anti-inflammatory effect. This study aims to prove the effect of soursop leaves (*Annona muricata* Linn.) Extract on the reduction of Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) levels of gastric tissue induced by indomethacin.

**Method :** Experimental laboratory research method in vivo, using a research design control group post test only design using female wistar rats aged 10-12 weeks. Peptic ulcer induction using Indomethacin 30 mg / kgBB. The sample divided into five groups. IL-1 $\beta$  levels of gastric tissue were analyzed using Rat IL-1 $\beta$  ELISA kit. Data analysis using one way ANOVA and post hoc LSD with  $p \leq 0.05$ .

**Result :** The results of the analysis showed that IL-1 $\beta$  levels of KN gastric tissue differed significantly with KP, KP 2 and KP 3. KP was not significantly different from KP 1, KP 2, and KP 3. KP 3 was significantly higher than KP 1 and KP 2.

**Conclusion :** Soursop leaf water extract did not reduce IL-1 $\beta$  levels of mouse gaster tissue induced by indomethacin. The higher the dose, the higher the IL-1 $\beta$  level.

**Keywords :** *peptic ulcer, soursop leaf (Annona muricata Linn.), Indomethacin, IL-1 $\beta$*

## PENDAHULUAN

*Peptic ulcer* merupakan ketidakseimbangan antara faktor pertahanan mukosa dan faktor perusak mukosa lambung. Menurut Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (BPPK) menyatakan bahwa pada tahun 2005-2008, tukak peptik di Indonesia menempati urutan ke-14 dalam kategori penyebab kematian utama untuk semua umur (1,7%)<sup>1</sup>. *Peptic ulcer* disebabkan beberapa faktor, yaitu faktor pertahanan seperti epitel lapisan mukosa, sekresi bikarbonat, dan prostaglandin, dan faktor perusak dapat berupa faktor endogen, seperti HCL, pepsin dan garam empedu. Faktor perusak lainnya yaitu faktor eksogen seperti obat-obatan, alkohol dan bakteri<sup>2</sup>.

Penyebab tersering *peptic ulcer* adalah penggunaan NSAID dalam pengobatan osteoarthritis dan reumatoid arthritis<sup>3</sup>. Penggunaan NSAID dapat menyebabkan *peptic ulcer* melalui beberapa mekanisme, seperti penghambatan sistemik sintesis prostaglandin mukosa endogen dan mengiritasi secara langsung pada sel epitel lambung. Kedua mekanisme tersebut dapat menyebabkan kerusakan lambung yang dapat memicu reaksi inflamasi, sehingga mengeluarkan berbagai mediator inflamasi, termasuk IL-1  $\beta$ . IL-1  $\beta$  memiliki peran yang penting pada

proses inflamasi untuk meningkatkan proses adhesi neutrofil dan makrofag pada jaringan yang rusak. Sitokin proinflamasi ini dapat menyebabkan proses inflamasi terus berlanjut yang akan menyebabkan kerusakan jaringan sehat sekitar. Kondisi ini dapat mengakibatkan kerusakan jaringan semakin parah dan terjadi *peptic ulcer*.<sup>4</sup>

Penggunaan herbal sebagai terapi komplementer untuk mengurangi inflamasi banyak beredar di pasaran. Salah satu obat tradisional yang secara empirik sering digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai anti inflamasi adalah daun sirsak<sup>5</sup>. Berdasarkan fakta dan teori diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek ekstrak air daun sirsak sebagai antiinflamasi pada tikus wistar betina yang diinduksi indometasin, dengan mengukur kadar IL-1 $\beta$  jaringan lambung.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium secara *in vivo*, menggunakan desain penelitian *control group post test only design* untuk menguji efek ekstrak daun sirsak untuk mencegah *peptic ulcer* pada tikus yang diinduksi indometasin. Penelitian ini dilaksanakan di

*Animal House* dan Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Laboratorium Farmakologi dan Biomedik Fakultas Universitas Brawijaya Malang. Penelitian ini berlangsung mulai bulan Mei 2018 hingga Juni 2018.

Penelitian ini telah disetujui secara etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 855-KEP-UB pada tanggal 2 Januari 2018.

#### **Sampel Penelitian dan Pengelompokan Sampel**

Tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*) berusia 10-12 minggu dengan berat badan 120-200 gram, diaklimatisasi selama 14 hari, serta diberi makan dan minum standar laboratorium. Pengelompokan sampel terbagi atas kelompok kontrol negatif (KN, n=5), kelompok kontrol positif (KP, n=5), kelompok perlakuan 1 (KP 1, n=5), kelompok perlakuan 2 (KP 2, n=5), kelompok perlakuan 3 (KP 3, n=5) sehingga total hewan coba yang digunakan adalah sebanyak 25 ekor.

#### **Pembuatan Hewan Coba Model Ulkus**

Setelah dilakukan adaptasi selama 14 hari, dan tindakan perlakuan selama 7 hari, kelompok kontrol positif dan semua kelompok perlakuan diinduksi dengan tablet indometasin 30 mg/kgBB yang dihaluskan kemudian ditambahkan NaOH dan disonde lambung dosis tunggal.

#### **Pembuatan Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.)**

Daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) yang dipakai berasal dari UPT Materia Medica Batu dengan surat keterangan determinasi No. 074/307A/102.7/2018. Ekstrak air daun sirsak diperoleh dengan menggunakan metode infusa. Infusa dilakukan dengan cara merebus simplisia daun sirsak 100 gram, selama 15 menit pada suhu 90°C dengan pelarut akuades 1 L kemudian di evaporasi dengan suhu 50°C sampai 1/3 volume awal lalu dimasukkan di oven dengan suhu 40°C hingga menjadi ekstrak pasta. Ekstrak pasta dibagi untuk 3 kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/kgBB (KP 1), dosis 200 mg/kgBB (KP 2), dan dosis 400 mg/kgBB (KP 3) kemudian dicampur dengan 2 cc air per sonde diberikan selama 7 hari sebelum induksi indometasin.

#### **Pengambilan Sampel Gaster**

Tikus difiksasi dalam posisi supinasi, kemudian dilakukan anestesi menggunakan ketamin intramuscular (IM) dengan dosis 5 mg/kgBB sampai pingsan. Tikus dibedah secara vertikal mengikuti linea media dari abdomen menuju ke toraks dengan gunting. Ambil gaster tikus lalu bersihkan dengan air fisiologis, dan timbang gaster. Kemudian, gerus gaster menggunakan RIPA buffer dengan perbandingan 1:10. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi dengan 13.000 rpm dalam waktu 10 menit dengan suhu 4°C dan ambil supernatannya sebagai sampel yang diukur menggunakan ELISA kit.

#### **Pemeriksaan Kadar IL-1 $\beta$ Jaringan Gaster**

Pengukuran kadar IL-1 $\beta$  jaringan dilakukan dengan cara memasukkan supernatan gerusan jaringan gaster ke dalam sumur sebanyak 100  $\mu$ l dan tutup, kemudian inkubasi selama 2 jam, setelah itu buang cairan pada masing-masing sumur lalu tambahkan larutan biotin-antibodi sebanyak 100  $\mu$ l pada setiap sumur, inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C, setelah itu masing-masing sumur dicuci 3 kali dengan cara memasukkan buffer pencuci 200  $\mu$ l, diamkan 2 menit, kemudian buang cairannya, lalu tambahkan larutan HRP-avidin 100  $\mu$ l pada masing-masing sumur, inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C, masing-masing sumur dicuci 4 kali, tambahkan TMB substrat 90  $\mu$ l pada masing-masing sumur, inkubasi selama 10-30 menit pada suhu 37°C, kemudian tambahkan stop solution 50  $\mu$ l pada setiap sumur dan pembacaan nilai OD (*optical Density*) pada setiap sumur dengan panjang gelombang 450 nm menggunakan *Microplate Reader*.

#### **Teknik Analisa Data**

Data yang diperoleh harus dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Setelah data dinyatakan terdistribusi normal selanjutnya dilakukan uji statistik menggunakan metode *one way ANOVA*. Hasil dikatakan bermakna bila  $p < 0,05$ . Semua analisa data dilakukan dengan memakai perangkat software statistik SPSS.

#### **HASIL DAN ANALISA DATA**

##### **Karakteristik Sampel**

Karakteristik sampel pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1

**Tabel 1 Karakteristik Sampel Penelitian.**

| K o m p o n e n                                      | K e l o m p o k |                  |                |                 |                |
|------------------------------------------------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                                                      | K N             | K P              | K P 1          | K P 2           | K P 3          |
| U s i a A w a l<br>(M i n g g u)                     | 10-12           | 10-12            | 10-12          | 10-12           | 10-12          |
| L a m a<br>a d a p t a s i<br>(H a r i)              | 14              | 14               | 14             | 14              | 14             |
| U s i a A k h i r                                    | 12-15           | 12-5             | 12-15          | 12-15           | 12-15          |
| D o s i s<br>E k s t r a k<br>D a u n<br>S i r s a k | -               | -                | 100 m g/kgBB   | 200 m g/kgBB    | 400 m g/K gBB  |
| B B a w a l                                          | 140,40±8,49470  | 142,20±11,115078 | 142,60±9,45304 | 141,00±10,94532 | 139,80±9,39361 |
| B B A k h i r                                        | 153,40±10,99818 | 157,80±11,70641  | 154,80±9,95691 | 152,60±13,02152 | 152,60±9,99300 |
| R e r a t a<br>J u m l a h<br>U l k u s              | 0               | 4,8              | 3,8            | 4,25            | 4,4            |
| R e r a t a<br>K e p a r a h a n<br>U l k u s        | 0               | 5,8              | 5              | 6               | 5,8            |
| I n d e k s<br>U l k u s                             | 0               | 20,6             | 18,8           | 20,25           | 20,2           |

**K e t e r a n g a n :**

K N :Kontrol Negatif

K P :Kontrol Positif (Indometasin 30 mg/kgBB)

K P1:Kelompok Perlakuan 1 (Indometasin 30 mg/KgBB + Ekstrak Air Daun Sirsak 100 mg/KgBB)

K P2:Kelompok Perlakuan 2 (Indometasin 30 mg/KgBB + Ekstrak Air Daun Sirsak 200 mg/KgBB)

K P3:Kelompok Perlakuan 3 (Indometasin 30 mg/KgBB + Ekstrak Air Daun Sirsak 400 mg/KgBB)

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar betina (*Rattus novergicus*) dengan usia 10 – 12 minggu dan berat badan rata-rata 120 – 200 gram. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, masing – masing kelompok berjumlah 5 sampel dengan penambahan 3 ekor tikus pada setiap kelompok untuk mengatasi kemungkinan adanya infeksi, dan kematian, sehingga pada setiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Setiap kelompok penelitian di aklimatisasi selama 14 hari untuk menyesuaikan hewan coba dengan kondisi lingkungan agar mengurangi stress sebelum diberi perlakuan. Semua kelompok hewan coba hanya diberikan pakan standart setiap harinya serta pergantian sekam dua hari sekali. Masing-masing kandang diisi dengan 2 ekor tikus. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan berat badan pada akhir penelitian dibandingkan dengan awal penelitian. Berat badan tikus diukur

pada saat akan menentukan dosis perlakuan pada akhir masa aklimatisasi dan pada saat akan menentukan dosis induksi indometasin. Pemberian dosis perlakuan dan dosis induksi indometasin menggunakan metode sonde lambung. Pada kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 (KP1), kelompok perlakuan 2 (KP2), dan kelompok perlakuan 3 (KP3) diinduksi menggunakan indometasin, sedangkan pada kelompok kontrol negatif (KN) tidak diinduksi dengan indometasin. Pada KP1, KP2, dan KP3 masing-masing diberikan ekstrak air daun sirsak dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Ekstrak daun sirsak diperoleh dari metode infusa.

## Kadar IL-1 $\beta$ Jaringan Gaster

Hasil penelitian terhadap tikus wistar Betina yang diinduksi indometasin didapatkan rerata kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster ditunjukkan pada tabel 2.

Hasil rerata penelitian kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster tikus wistar betina terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ) sehingga data tersebut dapat dianalisa secara *One Way ANOVA*. Analisa *One Way ANOVA* didapatkan ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster tikus. Hasil uji *Post Hoc* LSD rerata kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster, terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara kelompok KN dan KP 3.

**Tabel 2 Rerata Hasil Kadar IL-1 $\beta$  Jaringan Gaster**

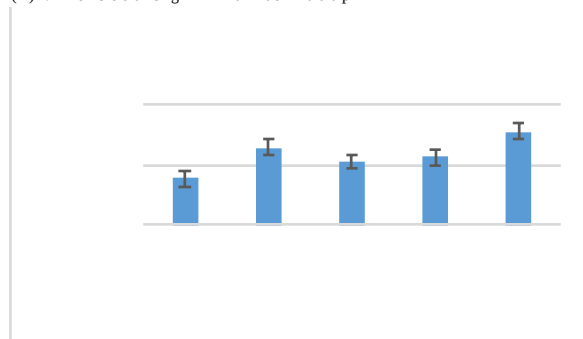
| Kelompok | N | Rerata $\pm$ SE (pg/ml)           |
|----------|---|-----------------------------------|
| KN       | 5 | 77.6 $\pm$ 9.58                   |
| KP       | 5 | 128.60 $\pm$ 10.06 <sup>a</sup>   |
| KP 1     | 5 | 105.6 $\pm$ 6.31                  |
| KP 2     | 5 | 113.20 $\pm$ 6.59 <sup>a</sup>    |
| KP 3     | 5 | 155.40 $\pm$ 15.12 <sup>abc</sup> |

**Keterangan:** Tabel 2 menunjukkan hasil rata-rata kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 (KP 1), kelompok perlakuan 2 (KP 2), dan kelompok perlakuan 3 (KP 3). Data dalam mean  $\pm$  SE.

(<sup>a</sup>) : Berbeda signifikan terhadap KN

(<sup>b</sup>) : Berbeda signifikan terhadap KP 1

(<sup>c</sup>) : Berbeda signifikan terhadap KP 2



**Gambar 1.** Histogram rerata kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster tikus yang diinduksi indometasin

**Keterangan :** Gambar 1 menunjukkan hasil rata-rata kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster dalam mean  $\pm$  SE.

(<sup>a</sup>) : Berbeda signifikan terhadap KN

(<sup>b</sup>) : Berbeda signifikan terhadap KP 1

(<sup>c</sup>) : Berbeda signifikan terhadap KP 2

## PEMBAHASAN

### Pengaruh Induksi Indometasin terhadap kadar IL-1 $\beta$ Jaringan Gaster Tikus Wistar Betina

Pada penelitian ini, didapatkan Kadar IL-1 $\beta$  pada kelompok kontrol positif lebih tinggi secara signifikan terhadap kelompok kontrol negatif. Penelitian yang dilakukan oleh Suprijono (2011)<sup>6</sup> menunjukkan bahwa pemberian indometasin dalam jangka waktu yang pendek dapat mengakibatkan nekrosis sel-sel mukosa lambung. Nekrosis sel-sel mukosa lambung tersebut akan mengaktifasi sel-sel neutrofil dan makrofag untuk melepaskan sitokin pro-inflamasi IL-1 $\beta$  yang mengakibatkan proses peradangan. Indometasin merupakan obat yang bersifat asam lemah dan lipofilik, sehingga apabila berada di dalam lambung yang diberikan secara sonde terbentuk partikel yang tidak terionisasi. Selanjutnya partikel obat tersebut akan mudah melewati membran lipid dan masuk ke dalam sel epitel lambung. Selanjutnya, partikel yang tidak terionisasi tersebut akan berubah menjadi partikel yang terionisasi di dalam sel epitel lambung dan tidak dapat berdifusi keluar. Keadaan ini disebut dengan “Ion Trapping”. Ketika partikel obat tersebut terakumulasi di dalam sel epitel lambung akan terjadi gerakan osmotik air masuk ke dalam sel epitel lambung menyebabkan pembengkakan sel sampai pada keadaan sel mengalami lisis<sup>7</sup>. Pecahnya sel tersebut akan mengeluarkan *Danger Associated Molecular Pattern Molecules* (DAMPs) yang nanti dikenali oleh *NOD Like Receptor* (NLR) untuk membentuk suatu inflammasome untuk mensekresikan IL-1 $\beta$  melalui aktivasi caspase-1<sup>8</sup>.

Pelepasan mediator inflamasi IL-1 $\beta$  akan merangsang COX-2. COX-2 yang akan meningkatkan *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) sehingga, *Reactive Oxygen Species* (ROS)<sup>9</sup>. Selain itu, peningkatan iNOS menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya penurunan sekresi mukus dan bikarbonat sebagai faktor defensif lambung<sup>10</sup>. Penurunan faktor defensif lambung secara terus menerus mengakibatkan nekrosis epitel mukosa lambung sehingga, menimbulkan reaksi oleh makrofag untuk proses fagositosis<sup>11</sup>. Pada proses tersebut, mediator inflamasi dikeluarkan seperti interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ). Semakin banyak mediator inflamasi yang keluar, maka terjadi kerusakan jaringan yang sehat mengakibatkan terjadi peptic ulcer. Selain itu, didapatkan hasil pada KN jumlah ulkus, tingkat keparahan, dan indeks ulkus lebih rendah dibandingkan KP. Hal itu, memperkuat bahwa peningkatan IL-1 $\beta$  berhubungan dengan ada tidaknya ulkus.

*Peptic ulcer* merupakan kondisi terjadi kerusakan pada mukosa lambung yang disebabkan beberapa faktor yaitu, infeksi *H. Pylori* dan obat golongan NSAID. Penyebab tersering peptic ulcer yaitu penggunaan obat NSAID<sup>12</sup>. Indometasin

merupakan salah satu NSAID yang kuat merusak mukosa lambung seperti erosi, lesi ulseratif, dan perdarahan melalui mekanisme penghambatan *Cyclooxygenase-1* (COX-1)<sup>13</sup>. Penghambatan *Cyclooxygenase-1* (COX-1) dapat mengakibatkan gangguan aliran darah mukosa ke lambung, menyebabkan nitrit oksida (NO) menurun, penurunan sekresi mukus pada lambung, dan penurunan prostaglandin (PGE)<sup>14</sup>. Prostaglandin (PGE) yang menurun menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat diikuti stres oksidasi meningkat menyebabkan terjadinya peradangan dan pelepasan mediator inflamasi yaitu IL-1 $\beta$  meningkat<sup>15</sup>.

Dosis Indometasin yang diinduksikan pada penelitian ini adalah 30 mg/kgBB. Dosis tersebut ditentukan berdasarkan penelitian pendahuluan yang sudah dilakukan. Penelitian pendahuluan dilakukan sebanyak 2 kali, penelitian pertama menggunakan dua dosis yaitu 40 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB yang diberikan secara sonde pada tikus. Menurut penelitian pendahuluan pertama didapatkan rata-rata jumlah lesi yang sama. Pada penelitian pendahuluan kedua menggunakan dosis 30 mg/kgBB dan 15 mg/kgBB. Menurut penelitian pendahuluan yang kedua didapatkan rata-rata jumlah lesi yang lebih tinggi pada dosis 30 mg/kgBB, pada dosis 15 mg/kgBB didapatkan beberapa lambung tikus tanpa adanya lesi, sehingga dosis indometasin 30 mg/kgBB dianggap dosis optimal yang dapat menimbulkan *peptic ulcer*.

#### **Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Kadar IL-1 $\beta$ Jaringan Gaster Tikus Wistar Betina**

Kadar IL-1 $\beta$  antara kelompok kontrol positif (KP) dengan kelompok perlakuan 1 (KP 1), perlakuan 2 (KP 2), dan perlakuan 3 (KP 3) tidak ada perbedaan signifikan. Peneliti menduga dosis yang diberikan masih rendah dikarenakan dosis tidak dikonversi yang diperkuat oleh penelitian Freireich et al., (1966)<sup>16</sup> menyatakan bahwa dosis manusia ekuivalen dengan dosis tikus jika dosis manusia dikalikan nilai konstanta konversi tikus yaitu 7. Dosis yang harus diberikan kepada tikus setelah dikonversi yaitu 700 mg/KgBB, 1400 mg/KgBB, dan 2800 mg/KgBB.

Pada Penelitian ini, didapatkan hasil kadar IL-1 $\beta$  kelompok perlakuan 3 (KP 3) berbeda signifikan terhadap kelompok perlakuan 1 (KP 1) dan kelompok perlakuan 2 (KP2). Peningkatan dosis herbal sebanding dengan peningkatan kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster. Peneliti menduga adanya kelebihan antioksidan seiring dengan peningkatan dosis herbal dapat menyebabkan peningkatan kadar IL-1 $\beta$ . Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kurniasih (2015)<sup>17</sup>, senyawa-senyawa fitokimia yang bersifat antioksidatif lebih banyak larut dalam pelarut air,

pada penelitian ini ekstrak daun sirsak didapatkan melalui metode infudasi dengan pelarut air. Ekstrak air daun sirsak mengandung senyawa aktif berupa flavonoid, terpenoid, tanin dan saponin<sup>18</sup>. Kelebihan antioksidan menyebabkan keadaan tidak seimbang antara oksidan dan antioksidan. Kelebihan antioksidan dapat menjadi prooksidan yang dapat dipengaruhi oleh ion-ion metal atau pH yang tinggi dan menyebabkan kerusakan sel<sup>19</sup>. Hal tersebut didukung dengan hasil kadar SOD dan MDA tikus pada penelitian menggunakan ekstrak air daun sirsak yaitu semakin tinggi dosis, kadar SOD semakin menurun dan MDA meningkat<sup>20</sup>. Selain itu, diperkuat dengan hasil jumlah ulkus, tingkat keparahan dan indeks ulkus yang menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan maka semakin tinggi jumlah ulkus, tingkat keparahan, dan indeks ulkus.

Daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) yang sering digunakan sebagai obat tradisional dengan kandungan zat aktif yang berperan sebagai antioksidan dan anti inflamasi yaitu *annonaceus acetogenins* yang mengandung flavonoid<sup>21</sup>. Mekanisme antiinflamasi yang dimiliki daun sirsak yaitu berasal dari zat aktif flavonoid dengan cara menekan kadar IL-1 $\beta$  melalui proses penghambatan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dimana saat terjadi inflamasi kadar COX-2 meningkat<sup>22</sup>.

#### **KESIMPULAN**

1. Ekstrak air daun sirsak tidak dapat menurunkan kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster tikus wistar betina yang diinduksi indometasin
2. Semakin tinggi dosis herbal yang diberikan cenderung semakin tinggi kadar IL-1 $\beta$  jaringan gaster

#### **SARAN**

1. Perlu dilakukan uji efektivitas dari daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. BPPK DEPKES RI, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007: Laporan Nasional 2007, 2008, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
2. Tarigan P. Tukak gaster. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I edisi V. Jakarta Balai Penerbit FKUI.2009.
3. Indaswari, Istri. Umi Kalsum. Sudjari. Pengaruh Pemberian Temulawak pada Lambung Tikus yang Mengalami *Peptic ulcer* Akibat Induksi Indometasin. Jurnal Kedokteran Brawijaya.2004. Vol. XX, No.2
4. Lahwida, R, A. Arfarita, Novi. Yahya, Arif. Efek Ekstrak Etanolik Daun Sirih Merah

- (*Piper crocatum*) terhadap Kadar Interleukin 6 (IL-6) Lambung Tikus Wistar yang Diinduksi Aspirin. Jurnal Kedokteran. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2014.
5. Husaana, Atina. Djam'an, Qathrunnada. Goenarwo, Edijanti. Chodidjah. Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Penghambat Perkembangan Tumor Payudara. Jurnal Kedokteran. Fakultas Farmasi. Universitas Islam Sultan Agung. Semarang. 2015.
  6. Suprijono, Agus. Pengaruh Pemberian Madu terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Studi pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin. 2011.
  7. Johns, Fatriyadi. Irfa, Reffilia. Studi Pustaka Khasiat Daun Sirsak (*Annona Muricata*) dalam Menurunkan Nyeri pada Pasien Gout Arthritis. Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. 2016. Vol.V, No 3.
  8. Tang, D. et al. PAMPs and DAMPs: Signal Os that Spur Autophagy and Immunity. NIH Public Access. 2012. 249(1): 158-175.
  9. Hussein, S.A., et al. Evaluation of Gastroprotective Effect and Anti-Inflammatory Role of Resveratrol against Gastric Mucosal Alterations in Experimental Model of Gastritis in Rats. International Journal of Pharma Sciences. 2016. 6(3): 1559-1570.
  10. Hnatyszyn, A., et al. Interleukin-1 Gene Polymorphisms in Chronic Gastritis Patients Infected with *Helicobacter pylori* as Risk Factors of Gastric Cancer Development. Arch. Immunol. Ther. 2013. 61: 503-512
  11. England, H., et al. Release of Interleukin-1 $\beta$  or Interleukin-1 $\beta$  Depends on Mechanism of Cell Death. Journal Of Biological Chemistry. 2014. 289 (23).
  12. Indaswari, Istri. Umi Kalsum. Sudjari. Pengaruh Pemberian Temulawak pada Lambung Tikus yang Mengalami *Peptic ulcer* Akibat Induksi Indometasin. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2004. Vol. XX, No.2.
  13. Akpamu, U., Owoyele, V.B., Ozor, M., dan Osifo, U.C. Indomethacin-Induced Gastric Ulcer: Model in Female Wistar Rats. International Journal of Basic, Applied and Innovative Research. 2013. 2(4): 78-84.
  14. Tastekin, E., dkk. Indomethacin-Induced gastric daamage in rats and the protective effect of donkey milk. Medical faculty Trakya University. 2016.
  15. Allah, O.M.A, dan Din, A.A.I.S.E. Nebivolol Ameliorates Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Adult Albino Rats: Role Of Inducible Nitric Oxide Synthase. Egypt J. 2016.16(2).
  16. E.J F, E.A G, D.P R, L.H S, H.E S. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. Cancer Chemother Reports. 1966. 50(4) 219-244;50:8-9
  17. Kurniasih, N., et al. Potensi Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis), Dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe Pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. UIN Sunan Gunung Djati. 2015. 9(1).
  18. Soekaryo, E., Setyahadi, S., dan Simanjuntak, P. Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn.) Sebagai Anti Inflamasi Penghambat Enzim Siklooksigenase-2 (Cox-2) Secara In Vitro. Jurnal Para Pemikir. 2017. 6(2).
  19. Yordil, E. G. Perez, E. M., Matos, M. J., and Villares, E. U. Antioxidant and Pro-Oxidant Effects of Polyphenolic Coumpounds and Stucture-Activity Relationship Evidence. Nutrition, Weel-Being and Health. www.intechopen.com. 2012.
  20. Novita, W. Efek Infusa daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) Jaringan Gaster Tikus Wistar Yang Diinduksi Indometasin. Universitas Islam Malang. 2018.
  21. Sundalangi, C.F., Loho, L., dan Kairupam, C.F. Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Wistar yang Diberikan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Setelah Induksi Aspirin. Jurnal e-Biomedik. 2016.4(1).
  22. Alluri, R.,Sagi, A.K., dan Pasal, P.K. Evaluation of Gastric Antiulcer And Antioxidant Activities in Aqueous Extracts of *Annona squamosa* and *Achyranthes Aspera* in Rats. International Journal of Pathopharmacology. 2011. 2(2).