

Efek Ekstrak Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap kadar TNF- α (tumor necrosis factor- α) Gaster Tikus Wistar Betina yang Diinduksi Indometasin

Syahril Sidiq, Fenti Kusumawardhani Hidayah**, Dini Sri Damayanti**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Email : sidiqsyahril1995@gmail.com

ABSTRACT

Introduction : Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) are common anti-inflammatory drugs as anti-inflammatory, and as pain relief. NSAID have side effects increasing the risk of gastric ulcers due to COX-1 inhibition. Soursop leaves (*Annona muricata* Linn.) containing flavonoid, alkaloid, and tannin allegedly has an anti-inflammatory effect. This study aims to prove the effect of Infusion extract of soursop leaves on the levels of TNF- α rat gastric induced by indomethacin.

Method : Using the true experimental method with the control group design post test only in vivo, using 25 female wistar rats aged 8-10 weeks. Rats were divided into 5 groups consisting of Negative Control (KN), Positive Control (KP) Induced by Indomethacin and treatment groups (KP1, KP2, KP3) indomethacin induced and given Infusion extract of soursop leaves with a dose of 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, and 400 mg/KgBB per sonde for 7 days. TNF- α levels of gastric tissue were measured by indirect ELISA method followed by reader ELISA with a wavelength of 450 nm. Data analysis using Kruskal wallis followed by Post Hoc Tamhane. The results are said to be significant if $p < 0.05$.

Result : There were no significant differences in gastric TNF- α levels between KN and KP ($p < 0.05$) and there were no significant differences in gastric TNF- α levels between KP and KP1, KP2, and KP3 ($p > 0.05$). However, a tendency was found that increasing the dose of Infusion extract of soursop leaves would reduce TNF- α levels. The decrease in TNF- α levels in KP1 against KP was 14,83%, KP2 against KP was 15,94%, and KP3 against KP was 16,83%.

Conclusion : Infusion extract of soursop leaves at all doses did not reduce levels of TNF- α in rats.

Keyword : Soursop Leaves, Indomethacin, TNF- α

PENDAHULUAN

Ulkus peptikum adalah kelainan yang terjadi pada mukosa gaster atau duodenum yang dapat meluas ke submukosa sampai lapisan yang lebih dalam sehingga dapat menyebabkan terjadinya perforasi¹. Data pada tahun 2005-2008, menunjukkan bahwa ulkus peptikum menempati urutan ke-14 dalam kategori penyebab kematian utama untuk semua umur (1,7%)².

Obat yang mempunyai efek samping menimbulkan ulkus peptikum adalah golongan OAINS (obat anti inflamasi non-steroid), seperti indometasin dengan mekanisme kerja dari OAINS adalah dengan menghambat kerja enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1)³. Penghambatan COX-I menyebabkan penurunan sintesis dan sekresi prostaglandin. Akibatnya akan menurunkan sekresi dari mukus, bikarbonat, dan terganggunya aliran darah ke sekitar mukosa gaster³. Keadaan tersebut menyebabkan hilangnya faktor perlindungan mukosa gaster dan menyebabkan nekrosis jaringan mukosa lambung. Jaringan nekrosis disekitar mukosa lambung akan menginduksi terjadinya reaksi inflamasi, aktivasi makrofag dan leukosit di

daerah sekitar jaringan nekrosis. Aktivasi tersebut menginduksi pelepasan mediator inflamasi, salah satunya adalah TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*) yang memperburuk kondisi erosi mukosa lambung⁴.

Daun sirsak mengandung berbagai macam senyawa contohnya seperti Flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin⁵. Senyawa flavonoid memiliki aktifitas sebagai anti inflamasi dan anti oksidan⁴. Aktifitas flavonoid sebagai anti inflamasi salah satunya melalui mekanisme menekan produksi sitokin pro inflamasi TNF- α pada proses inflamasi⁵. Selain itu, flavonoid juga dapat memberikan efek sebagai antioksidan^{6,7}.

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa efek ekstrak etanol daun sirsak mampu memperbaiki kerusakan mukosa lambung hewan coba melalui berkurangnya tanda-tanda radang pada mukosa lambung yang menunjukkan bahwa daun sirsak memiliki aktifitas sebagai anti inflamasi⁸. Namun demikian, konsumsi herbal oleh masyarakat tersering dilakukan dalam bentuk infusa (rebusan dengan air) yang mampu menarik bahan aktif yang bersifat larut dalam air¹⁸.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian dengan metode ekstraksi secara infudasi pada daun sirsak. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak infusa daun sirsak dalam mencegah terjadinya ulkus peptikum melalui pengukuran kadar TNF- α .

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *true eksperimental* dengan desain *control group post test only* secara *in vivo*. Pemeliharaan hewan coba dilaksanakan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Pembedahan hewan coba dan pemeriksaan kadar TNF- α gaster dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Brawijaya. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2018 sampai dengan Mei 2018.

Ethical Clearence

Keterangan kelaikan dari etik penelitian didapatkan dan disetujui oleh ketua Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 855-KEP-UB.

Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan hewan tikus *Rattus norvegicus* strain wistar dengan inklusi 1) Jenis Kelamin Betina, 2) Berusia 8-10 minggu. Kriteria eksklusinya adalah 1) Berat badan tidak mencapai 120 gram atau melebihi 200 gram, 2) keadaan sakit, dan 3) keadaan mati.

Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok secara *random sampling*. Pengelompokan hewan coba dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Pengelompokan Hewan Coba

Kelompok	N	Perlakuan
KN	5	Makan standar, minum aquades
KP	5	Induksi Indometasin
KP1	5	Pemberian infusa daun sirsak 100mg/KgBB, induksi indometasin
KP2	5	Pemberian infusa daun sirsak 200mg/KgBB, induksi indometasin
KP3	5	Pemberian infusa daun sirsak 400mg/KgBB, induksi indometasin

Keterangan : KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), KP1 (Kelompok Perlakuan 1), KP2 (Kelompok Perlakuan 2), KP3 (Kelompok perlakuan 3).

Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Infusa Daun Sirsak

Pembuatan ekstrak daun sirsak ini dilakukan dengan metode infudasi. Perbandingan untuk jumlah simplisia dengan air adalah 1 : 10. Serbuk simplisia kering diambil 1000 gr masukkan ke dalam wadah, kemudian ditambah air sebanyak 10 liter. Kemudian masukkan campuran tersebut ke dalam panci berisi air dan lakukan pengadukan. Campuran simplisia dan air tersebut kemudian direbus pada panci berisi air diatas kompor dengan suhu 80-90 °C selama 15 menit. Hasil infusa sebanyak 750cc kemudian disaring dengan kertas saring kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 50 °C dengan kecepatan 50 rpm sampai volume menjadi 1/3 awal. Selanjutnya hasil ini dioven pada suhu 40 °C hingga didapatkan ekstrak pada pasta sebanyak 70 ml. Ekstrak pasta yang dihasilkan kemudian ditimbang dan disesuaikan dengan dosis dan berat badan tikus. Pemberian ekstrak infusa daun sirsak adalah sebelum dilakukan induksi indometasin. Dosis yang digunakan adalah 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB. Setelah ditimbang, masing-masing dosis dilarutkan dengan air hingga volumenya mencapai 2 ml. Ekstrak pasta ini diberikan pada tikus personde lambung selama 7 hari⁹.

Pembuatan Tikus Model Ulkus Peptikum

Pembuatan Tikus model ulkus peptikum yaitu dengan menggunakan induksi indometasin. Indometasin adalah obat golongan OAINS yang memiliki mekanisme penghambatan COX-1 pada gaster, yang mana akan menyebabkan hilangnya faktor pertahanan pada gaster sehingga menginduksi terjadinya ulkus³. Pemberian induksi indometasin adalah pada hari ke-8 setelah sebelumnya tikus di beri ekstrak infusa daun sirsak selama 7 hari. Pemberian induksi dengan menggunakan dosis 30 Mg/KgBB. Tikus akan diberikan Indometasin yang dilarutkan dalam NaHCO₃ 5% hingga volume mencapai 2cc. Induksi Indometasin diberikan pada KP, KP1, KP2, dan KP3 dengan menyondekan langsung ke dalam lambung tikus¹⁰.

Pengambilan Sampel Jaringan Gaster

Tikus dianastesi dengan menggunakan ketamin sebanyak 5 mg/KgBB. Selanjutnya tikus dibedah dan diinsisi secara vertikal mengikuti linea mediana dari torak menuju abdomen. Omentum disisihkan dan gasternya dibebaskan dari jaringan sekitar. Gastroesofageal dan pylorus diikat benang lalu kemudian gaster dipotong. Kemudian jaringan gaster di insisi pada bagian kurvatura mayor lalu dibersihkan dan di siram pada bagian dalam dengan aquades. Jaringan gaster dimasukkan ke wadah yang sudah diberi

label dan dikirim langsung ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α .

Pemeriksaan Kadar TNF- α Gaster

Pemeriksaan kadar TNF- α dilakukan dengan metode jaringan gaster diukur dengan metode ELISA *indirect* dan perubahan densitas warna diukur dengan ELISA *reader* pada panjang gelombang 450 nm. Tahap pertama adalah menambahkan sampel standar, dari jaringan lambung yang digerus ke setiap sumur sebanyak 100 μ l, kemudian ditutup dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37 $^{\circ}$ C. Selanjutnya cairan pada masing-masing sumur dibuang, ditambahkan larutan kerja Biotin-antibodi sebanyak 100 μ l ke setiap sumur, diinkubasi selama 1 jam pada 37 $^{\circ}$ C.

Dilakukan 3 kali pencucian pada setiap sumur. Pencucian dilakukan dengan cara mengisi setiap sumur dengan buffer pencuci (200 μ l) dan dibiarkan selama 2 menit, kemudian cairan dibuang. Selanjutnya larutan kerja HRP-avidin ditambahkan ke setiap sumur sebanyak 100 μ l, diinkubasi selama 1 jam pada 37 $^{\circ}$ C. Berikutnya dilakukan pencucian sebanyak 4 kali. TMB substrat ditambahkan ke setiap sumur sebanyak 90 μ l, dilanjutkan dengan inkubasi pada suhu 37 $^{\circ}$ C selama 10-30 menit. Selanjutnya ditambahkan stop solution sebanyak 50 μ l pada setiap sumur. Tahap terakhir adalah pembacaan nilai OD (optical density) pada setiap sumur pada panjang gelombang 450 nm¹¹.

Teknik Analisa Data

Data yang didapatkan diuji normalitas dan homogenitas. Setelah itu dianalisis dengan menggunakan Uji statistic *Kruskal Wallis*. Bila terdapat perbedaan signifikan, maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tamhane* untuk melihat perbedaan antar perlakuan ($p < 0,05$).

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Sampel

Kelompok	Kontrol Normal (KN)	Kontrol Perlakuan (KP)	Kelompok Perlakuan 1 (KP1)	Kelompok Perlakuan 2 (KP2)	Kelompok Perlakuan 3 (KP3)
Usia Awal (bulan)	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Jenis Kelamin	Betina	Betina	Betina	Betina	Betina
Metode Pemberian	-	-	Sonde (+)	Sonde (+)	Sonde (+)
Dosis Ekstrak Daun Sirsak	-	-	100 mg/kgBB	200 mg/kgBB	400 mg/kgBB
Dosis Indometasin	-	30 mg/kgBB	30 mg/kgBB	30 mg/kgBB	30 mg/kgBB
Lama Adaptasi	14 hari	14 hari	14hari	14 hari	14 hari

Keterangan : Data dalam mean $\pm$ SE, KN : Kelompok negatif, KP : Kelompok positif (induksi Indometasin 30 mg/kgBB), KP1 : Kelompok Perlakuan 1 (Tikus diberi infusa daun sirsak 100 mg/KgBB/hari + induksi Indometasin 30 mg/kgBB pada hari ke-8 perlakuan), KP2 : Kelompok Perlakuan 2 (Tikus diberi infusa daun sirsak 200 mg/KgBB/hari + induksi Indometasin 30 mg/kgBB pada hari ke-8 perlakuan), KP3 : Kelompok Perlakuan 3 (Tikus diberi infusa daun sirsak 400 mg/KgBB/hari + induksi Indometasin 30 mg/kgBB pada hari ke-8 perlakuan).

Efek Pemberian Ekstrak Infusa Daun Sirsak terhadap Kadar TNF- α Gaster Tikus Wistar Betina yang Diinduksi Indometasin

Hasil Pengukuran kadar TNF- α gaster tikus wistar pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang telah diberikan ekstrak infusa daun sirsak dan induksi indometasin 30mg/KgBB dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata Kadar TNF- α gaster tikus wistar yang diinduksi indometasin setelah diberi ekstrak infusa daun sirsak

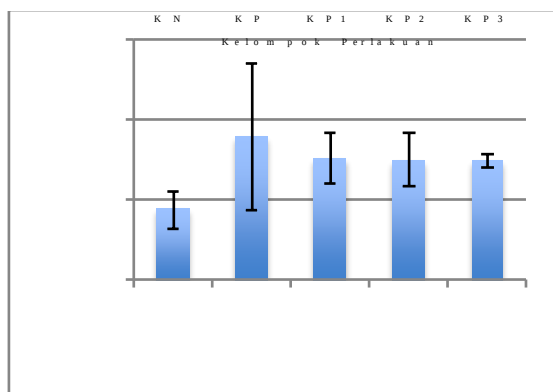
Kelompok	N	Rerata $\pm$ SE (pg/dL)
KN	5	4,43 $\pm$ 1,19
KP	5	8,97 $\pm$ 4,54
KP1	5	7,64 $\pm$ 1,61
KP2	5	7,54 $\pm$ 1,66
KP3	5	7,46 $\pm$ 0,48 ^a

Keterangan : menunjukkan hasil rata-rata kadar TNF- α gaster tikus kelompok negatif (KN), kelompok positif (KP), kelompok perlakuan 1

(KP1), kelompok perlakuan 2 (KP2) dan kelompok perlakuan 3 (KP3). Data dalam Rerata $\pm$ SE. Notasi berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan.

a : KN berbeda signifikan terhadap KP3

Tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kadar TNF- α antar kelompok perlakuan lain



Gambar 1. Histogram rerata kadar TNF- α gaster tikus yang diinduksi indometasin yang diberi ekstrak infusa daun sirsak.

a : KN berbeda signifikan terhadap KP3

Tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kadar TNF- α antar kelompok perlakuan lain

Hasil deskripsi parameter kadar TNF- α dari lima perlakuan KN, perlakuan KP, perlakuan KP1, perlakuan KP2, dan perlakuan KP3 diperoleh rata-rata TNF- α tertinggi pada perlakuan KP dengan rata-rata 8,97 $\pm$ 4,54 sedangkan rata-rata TNF- α terendah pada perlakuan KN dengan rata-rata 4,43 $\pm$ 1,19. Berdasarkan uji statistik, Tidak terdapat perbedaan signifikan kadar TNF- α gaster antara KN dengan KP ($p < 0,05$), kemudian juga tidak terdapat perbedaan signifikan kadar TNF- α gaster pada kelompok KP dan Kelompok perlakuan KP1, KP2, dan KP3 ($p > 0,05$).

Pada pemberian induksi Indometasin kelompok KP, tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan pada Kelompok KN. Hal tersebut menunjukkan bahwa induksi tidak mampu meningkatkan kadar TNF- α gaster tikus. Pemberian ekstrak infusa daun sirsak pada kelompok perlakuan KP1, KP2, dan KP3 tidak menyebabkan penurunan TNF- α secara signifikan dibandingkan dengan kelompok KP. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak infusa daun sirsak pada semua dosis penelitian tidak menurunkan TNF- α tikus model ulkus peptikum. Namun demikian, didapatkan suatu kecenderungan bahwa peningkatan dosis ekstrak infusa daun sirsak pada kelompok perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) akan menurunkan kadar TNF- α dibandingkan dengan kelompok perlakuan KP. Penurunan kadar TNF- α pada KP1 terhadap KP sebanyak 14,83%, KP2 terhadap KP

sebanyak 15,94%, dan KP3 terhadap KP sebanyak 16,83%.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini hewan coba yang digunakan yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar berjenis kelamin betina yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 120-200 gram. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) karena mudah didapat dan lebih mudah untuk perawatan dan untuk penanganannya, serta terdapat banyak kesamaan metabolisme antara manusia dan tikus sehingga dapat dipakai sebagai hewan coba untuk penelitian ulkus peptikum^{12,13}. Selain itu, alasan menggunakan hewan coba ini karena mudah diperoleh dalam jumlah banyak, mempunyai respon yang cepat, memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia dan harganya relatif murah^{12,13}.

Tikus yang digunakan adalah kelamin betina, pemilihan jenis kelamin ini adalah berdasarkan prevalensi konsumsi obat golongan OAINS yaitu indometasin sebagai yang digunakan sebagai induksi sebagian besar oleh wanita¹⁴. Usia tikus yaitu 2-3 bulan yang termasuk usia tikus dewasa^{15,16}. Dengan usia tersebut diharapkan tikus sudah bagus dan siap terkait fungsi fisiologis dan metabolismenya^{15,16}. Pada penelitian ini dilakukan aklimatisasi tikus selama 2 minggu. Aklimatisasi dibutuhkan untuk mengobservasi perilaku dan kemampuan adaptasi tikus terhadap lingkungan barunya¹⁷. Tikus yang tidak memiliki adaptasi baik dengan lingkungannya, memiliki perilaku yang berbeda dengan yang lainnya akan dikeluarkan dari sampel penelitian.¹⁷.

Pada penelitian ini menggunakan 40 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok, yang mana tiap kelompok dipelihara dalam sebuah kandang yang berisi 2 ekor tikus. Pemeliharaan tikus dengan 2 ekor tiap kandang dilakukan agar tikus dapat melakukan interaksi pada tikus yang lain seperti pada lingkungan aslinya dan untuk mengurangi terjadinya stres pada tikus.

Induksi menggunakan indometasin digunakan dengan dosis 30 mg/KgBB diambil berdasarkan penelitian pendahuluan yang dilakukan. Dengan dosis 30 mg/KgBB sudah terbentuk ulkus pada gaster tikus sehingga diambil dosis tersebut. Flavonoid, alkaloid, fenol, tanin, saponin merupakan senyawa polar sehingga akan larut dalam pelarut polar¹⁸. Metode yang digunakan untuk ekstraksi bahan aktif pada penelitian ini adalah infusasi dengan menggunakan pelarut air. Air yang digunakan sebagai pelarut bersifat polar, sehingga

diharapkan dapat menarik senyawa metabolit yang bersifat polar juga seperti, alkaloid, fenol, flavonoid, tanin, saponin dan steroid¹⁹. Sehingga diharapkan flavonoid, alkaloid dan bahan aktif lain dapat tersari dalam pelarut air yang bersifat polar pada sediaan infusa¹⁹.

Efek Pemberian Indometasin terhadap Kadar TNF- α Gaster Tikus Wistar Betina

Pada hasil analisa uji statistik didapatkan bahwa induksi Indometasin (IND) dosis 30 mg/kgBB (*single dose*), tidak menyebabkan terjadinya perbedaan kadar TNF- α secara signifikan antara KN dan KP. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya. Perbedaan lama waktu pembedahan setelah diinduksi diduga sebagai penyebab perbedaan hasil tersebut.

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, pembedahan gaster tikus adalah saat 8 jam setelah induksi indometasin²⁰. Pada penelitian ini pembedahan gaster tikus yaitu 6 jam setelah induksi indometasin. Hal ini berpengaruh terhadap lama kadar Indometasin dalam darah dan efek dari indometasin pada organ lambung. Peningkatan kadar indometasin dalam darah dan dapat diabsorpsi dengan baik yaitu pada saat 2 jam setelah pemberian peroral dan waktu paruh mulai terjadi pada 4 sampai 5 jam setelah diberikan²¹. Berdasarkan fakta tersebut KN tidak berbeda signifikan terhadap KP diduga disebabkan karena lama waktu pembedahan tikus setelah di induksi indometasin.

Indometasin adalah obat anti inflamasi yang termasuk golongan OAINS. Golongan obat ini sering digunakan untuk pengobatan penyakit karena dapat menghilangkan/mengurangi tanda dan gejala radang. Indometasin bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Siklooksigenase (Cox) mempunyai dua isoform yaitu COX-I dan COX-II. Kedua isoform mengkatalisir perubahan asam arakidonat menjadi endoperoxidase (termasuk didalamnya prostaglandin). COX-I di lambung diekspresikan secara konstitutif dan bertanggung jawab untuk menjaga permukaan lambung tetap intak (baik), dengan mencegah pembentukan asam lambung, meningkatkan produksi bikarbonat dan mukus, karena COX-I bertanggung jawab untuk produksi dan sintesa dari PG (prostaglandin)²².

Indometasin menghambat COX-1 dan COX-II tetapi lebih efektif terhadap penghambatan Cox-I. Penghambatan terhadap COX-II dapat menghilangkan tanda dan gejala radang, sedangkan penghambatan terhadap COX-I merusak atau mengikis mukosa lambung. Pengikisan dari mukosa lambung dapat

mengakibatkan terjadinya ulserasi akut sampai perdarahan lambung yang merupakan manifestasi awal dari ulkus peptikum. Mekanisme penghambatan terhadap COX-I inilah yang menyebabkan terjadinya lesi yang menimbulkan ulkus pada lambung tikus akibat pemberian indometasin¹⁰.

Indometasin menghambat COX-1 dan COX-II tetapi lebih efektif terhadap penghambatan COX-I. Penghambatan terhadap COX-II dapat menghilangkan tanda dan gejala radang, sedangkan penghambatan terhadap COX-I merusak atau mengikis mukosa lambung. Pengikisan dari mukosa lambung dapat mengakibatkan terjadinya ulserasi akut sampai perdarahan lambung yang merupakan manifestasi awal dari ulkus peptikum. Mekanisme penghambatan terhadap COX-I inilah yang menyebabkan terjadinya lesi yang menimbulkan ulkus pada lambung tikus akibat pemberian indometasin¹⁰.

Efek Pemberian Ekstrak Infusa Daun Sirsak terhadap Kadar TNF- α Gaster Tikus Wistar Betina yang di induksi Indometasin

Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan bahwa tidak ada perbedaan kadar TNF- α antara KP dan semua kelompok perlakuan tikus yang diinduksi indometasin dosis 30 mg/kgBB (*single dose*). Kondisi ini diduga dosis ekstrak infusa daun sirsak yang diberikan belum optimal untuk menurunkan kadar TNF- α . Namun demikian tampak adanya kecenderungan penurunan kadar TNF- α dengan peningkatan dosis ekstrak yang diberikan dibandingkan KP. Dosis pada KP3 merupakan dosis mampu menurunkan kadar TNF- α karena mendekati KN.

Penurunan kadar TNF- α akibat pemberian ekstrak Infusa Daun Sirsak pada kelompok perlakuan kemungkinan diperantarai oleh kandungan flavonoid yang ada pada daun sirsak²³. Flavonoid mampu memiliki aktifitas antioksidan dan anti inflamasi²³. Flavonoid sebagai anti inflamasi ditunjukkan dengan kemampuan menghambat enzim yang terlibat dalam jalur eicosanoid, termasuk fosfolipase A2, cyclooxygenase dan lipoxygenase, sehingga membatasi produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien²⁴. Flavonoid juga menghambat gen yang mengekspresikan *necrosis factor nuclear kappa-B* (Nf- κ B), menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α , interleukin (IL-1 & IL-6), IFN- γ , serta agen-agen kemotaktik²³.

Dugaan bahwa sirsak mempunyai efek sebagai antiinflamasi diperkuat dengan hasil penelitian Imaduddin, 2018, yang mana terjadi kecenderungan penurunan kadar mediator inflamasi IL-1 β pada kelompok perlakuan (KP1,

KP2, KP3) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (KP) pada peningkatan dosis pemberian ekstrak infusa daun sirsak pada tikus yang diinduksi indometasin dosis 30 mg, *single dose*.

Dugaan bahwa ekstrak infusa daun sirsak ini juga memiliki efek antioksidan adalah diperkuat dengan hasil penelitian yang dilakukan Novita, 2018, terjadi peningkatan kadar antioksidan *Superoxide dismutase* (SOD) kelompok perlakuan (KP1, KP2) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (KP) pada peningkatan dosis pemberian ekstrak infusa daun sirsak pada tikus yang diinduksi indometasin dosis 30mg, *single dose*.

KESIMPULAN

1. Induksi Indometasin dosis 30 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar TNF- α gaster tikus
2. Pemberian ekstrak infusa daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) dengan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB belum mampu menurunkan kadar TNF- α gaster tikus yang diinduksi indometasin

SARAN

1. Melakukan penelitian lanjutan menggunakan induksi indometasin dosis lebih tinggi dan puasa lebih lama sebelum perlakuan
2. Melakukan penelitian lanjutan menggunakan dosis infusa daun sirsak dengan dosis yang lebih tinggi

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa FK Unisma yang telah mendanai penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brunicaudi F.C., Andersen D.K., Billiar T.R., Dunn D.L., Hunter J.G *et al.* Schwartz's principle of surgery. 9th ed. Houston: McGraw-Hill. 2010.
2. BPPK. Riset kesehatan dasar (Rikesdas) 2007. Departemen Kesehatan RI: Jakarta. 2008.
3. Amandeep, K., Robin, S., Ramica, S. and Sunil, K. Peptic Ulcer : A Review on Etiology and Pathogenesis. BCDA College of Pharmacy and Technology Hridaypur, 3(6), hal.35-38. 2013.
4. Zahra, A. and Carolia, N. Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoxik. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, 6(3),

hal.153-158. 2018.

5. Miguel, M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review. *Molecules*, 15(12), Hal.9252-9287. 2010.
6. Moghadamtousi, S., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. and Kadir, H. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), Hal.15625-15658. 2015.
7. Sundalangi, C., Loho, L. and Kairupan, C. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) setelah induksi aspirin. [Internet] Media.neliti.com. tersedia pada: <https://media.neliti.com/media/publications/64334-ID-gambaran-histopatologik-lambung-tikus-wi.pdf> [Diakses pada tanggal 10 Agustus 2018 Pukul 11.00 WIB]. 2016.
8. Sundalangi, C., Loho, L. and Kairupan, C. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) setelah induksi aspirin. [Internet] Media.neliti.com. tersedia pada: <https://media.neliti.com/media/publications/64334-ID-gambaran-histopatologik-lambung-tikus-wi.pdf> [Diakses pada tanggal 10 Agustus 2018 Pukul 11.00 WIB]. 2016.
9. Rini, Khafid Presti Mustika. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Pertumbuhan Sel Hepar Baby Hamster yang di Induksi DMBA (7,12-dimetilbenz(a)antracene) secara In Vitro. Malang. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Malik Ibrahim Malang. 2013
10. Chinery R, Playford R. Combined Intestinal Trefoil Factor and Epidermal Growth Factor is Prophylactic against Indomethacin-Induced Gastric Damage in the Rat. *Clinical Science*. 1995;88(4):401-403.
11. Herawati, Ita. Sutrisno. Nurdiana. Penurunan Kadar TNF- α dan IL-6 pada Kultur Sel Endometriosis Melalui Pemberian Genistein. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, Vol. 22 No. 2 Mei - Agustus 2014 : 58-65. 2014.
12. Tambunan S, Asni E, Malik Z, Ismawati. Histologi Aorta Torasik Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* strain wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu. *Jurnal FK UNRI*. Jom FK Vol.2 No.1 Februari 2014.
13. Sihombing M, Raflizar. Status Gizi dan Fungsi Hati Mencti (Galur CBS-SWISS) dan Tikus Putih (Galur Wistar) di laboratorium Hewan Percobaan Puslitbang Biomedis dan Farmasi. *Media Litbang Kesehatan Volume XX Nomor 1*. 2010.

14. Njoto, I. Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Resiko Osteoarthritis. Jurnal Online : <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=490114&val=10001&title=E>. [Diakses pada tanggal 22 eptember 2018 Pukul 03.43 WIB].
15. Fitria L. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi. 2014;2(2):94-100.
16. Vanessa, R. Purwijantiningsih, LRM. Aida, Y. Pemanfaatan Minuman Serbuk Instan Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii* BL.) untuk Menurunkan Kadar Kolesterol Total Dara pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Online : <http://ejournal.uajy.ac.id/5385/1/JURNAL.pdf>. [Diakses pada tanggal 22 eptember 2018 Pukul 03.52 WIB].
17. Puspa Dewi S, Marlamsya D, Bikarindrasari R. Efek antikaries ekstrak gambir pada tikus jantan galur wistar. Majalah Kedokteran Gigi Indonesia. 2017;3(2):83.
18. Malindo Y. Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) Terhadap Pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa*. Tanjungpura. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. 2015.
19. Setiani LA. Efek Infusa Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (scaff.) Boerl.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit Jantan yang diinduksi dengan Postassium Oxonate. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta Solo. 2010.
20. Istri Indraswari C, Kalsum U, Sudjari S. Pengaruh Pemberian Temulawak pada Lambung Tikus yang Mengalami Ulkus Peptikum akibat Induksi Indometasin. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2004;20(2):96-99.
21. Alvan G, Bertilsson MOL, Ekstrand R, and Palmer L, Pharmacokinetics of indomethacin. Departments of Clinical Pharmacology and Medicine, Karolinska Institutet, Huddinge Hospital, and Department of Toxicology, Swedish Medical Research Council, Karolinska Institutet, Stockholm. 1975. Vol.18, No.3
22. Mustaqim A, Asri A, Almurdi. Pengaruh Pemberian Gel Lidah Buaya (*Aloe vera*) Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar yang Diinduksi Indometasin. Jurnal FK Universitas Andalas. 2017.
23. MANTHEY J. Biological Properties of Flavonoids Pertaining to Inflammation. Microcirculation. 2000;7(S1):S29-S34.
24. Park H, Lee S, Son H, Park S, Kim M, Choi E et al. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. Archives of Pharmacal Research. 2008;31(10):1303-1311.
25. Akhlaghi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2009;46(3):309-31