

**PENGARUH PEMBERIAN MIKROGRANUL RANITIDIN HCl DENGAN LIDAH BUAYA (*Aloe vera* (L.) Webb) SEBAGAI *MUCOADHESIVE AGENT* TERHADAP GAMBARAN MAKROSKOPIS LAMBUNG TIKUS**

**Endang Diyah Ikasari, Anang Budi Utomo, Anastasia Setyopuspito, Dhimas Adhityaasmara**

Email: eri\_ung@yahoo.co.id  
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi”  
Letjen Sarwo Edhie Wibowo Km 1. Pucanggading Semarang 50193, Indonesia

**Abstrak**

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H-2 yang digunakan secara luas untuk pengobatan ulkus lambung, ulkus duodenum. Ranitidin HCl memiliki waktu paruh 2-3 jam, sehingga menjadi pertimbangan dibuat sediaan *sustained release*. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan formula mikrogranul Ranitidin HCl dengan 8% lidah buaya yang digunakan untuk memperbaiki kerusakan mukosa lambung. Mikrogranul dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan lidah buaya sebagai polimer bioadesif. Penelitian dilakukan dengan menggunakan 20 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol positif (tanpa ranitidin dan lidah buaya), kontrol negatif (aquadest), kelompok pembanding (ranitidin tanpa lidah buaya), dan kelompok formula. Induksi untuk merusak mukosa lambung tikus digunakan etanol absolut dosis 1ml/200gBB tikus. Pengamatan secara makroskopis lambung dilakukan pada hari ke-1 dan ke-3 setelah perlakuan. Pada hari ke-1 kelompok kontrol pembanding sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung dengan nilai indeks tukak sebesar 51,3 dan persen kuratif sebesar 29,7%. RSJT maupun RSDT kelompok uji tidak berbeda bermakna dengan RSJT maupun RSDT kelompok kontrol positif. Pada pengamatan hari ke-3 RSJT maupun RSDT pada kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan RSJT maupun RSDT kelompok pembanding. RSDT kelompok uji berbeda bermakna dengan RSDT kelompok kontrol positif, sedangkan RSJT kelompok uji berbeda bermakna dengan RSJT kelompok kontrol positif.

**Kata Kunci** : lidah buaya, mikrogranul, ranitidin HCl, etanol absolut, gambaran makroskopis

**A. Pendahuluan**

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor H-2 yang digunakan secara luas untuk pengobatan ulkus lambung, ulkus duodenum, *Zollinger-Ellison syndrome*, penyakit refluks gastroesofagus, dan esofagitis erosif (Alagusundaram *et.al*, 2009) . Dosis oral ranitidin HCl yaitu 150 mg (2 kali sehari) atau 300 mg (1 kali sehari) (Nafady *et.al*, 2014). Dosis konvensional ranitidin HCl 150 mg dapat

menghambat sekresi asam lambung sampai 5 jam tetapi tidak mencapai 10 jam oleh karena waktu paruh yang pendek yaitu 2,5-3 jam, sedangkan dosis alternatif 300 mg dapat menyebabkan fluktuasi plasma sehingga dibutuhkan suatu alternatif lepas lambat untuk mengontrol pelepasan ranitidin HCl (Chowdhury *and* Pathan, 2012 : 43).

Salah satu desain sediaan untuk aplikasi sistem gastroretentif adalah sistem penghantaran bioadhesif atau mukoadhesif yang dapat dibuat menggunakan polimer alam dan sintesis. Berdasarkan penelitian Maru *and* Singh (2013), lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) memiliki potensi sebagai polimer alam mukoadhesif karena kandungan polisakarida didalamnya. Polisakarida dapat ditemukan di dalam gel lidah buaya di jaringan parenkim (Hamman, 2008 : 1600). Berdasarkan uraian di atas akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb) 8% sebagai *mucoadhesive agent* pada sediaan mikrogranul ranitidin HCl dalam menyembuhkan kerusakan mukosa lambung.

## B. Metode Penelitian

Alat yang digunakan adalah oven (*Binder*), loyang, blender, *mortir* dan *stamper*, ayakan *no mesh* 30 dan 40, almari pengering, *pHmeter* (Hanna instrument), *Moisture content* (G-Won Hitect Co.LDT, RRC), *stopwatch*, spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (Shimadzu), *dissolution tester* tipe keranjang (Veego VDA 6-DR), *freeze Dryer*, kandang transparan ukuran 50cm (D) x 30cm (W) x 30cm (H) (1500 cm<sup>2</sup>) berisi 5 ekor tikus (sumber: ARRPP Guideline 20: Guidelines for the Housing of Rats in Scientific Institutions), *water restraint*, seperangkat *sprit* injeksi oral, alat-alat gelas, seperangkat alat bedah, kandang tikus, timbangan tikus, timbangan analitik, dan kamera digital

Bahan yang digunakan lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Webb), aquadestilata, *FDC green*, bahan dengan *technical grade* (Etanol 96%, Natrium Klorida), *pharmaceutical grade* (Ranitidin HCl, PVP, Carbopol 934 P, Laktosa), dan *analytical grade* (HCl), formalin, etanol absolut, tikus putih jantan galur Wistar berat 250-300 g,

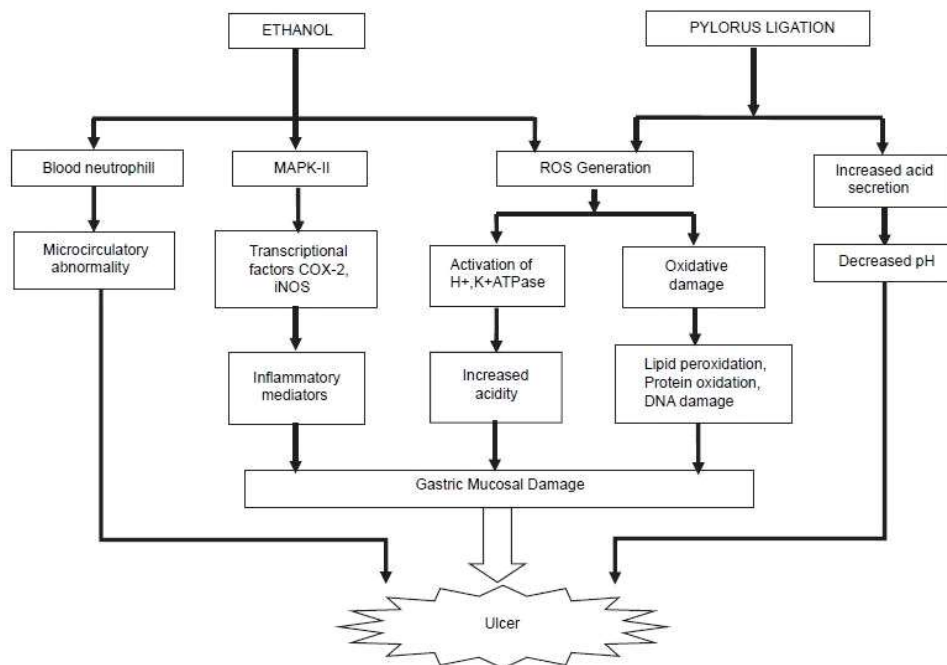
Mikrogranul ranitidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Ranitidin HCl, gel lidah buaya 8%, Carbopol 934P, PVP K30, *FDC green*, dan laktosa ditimbang sesuai bobot yang telah dihitung dicampur homogen. Larutan PVP K30 5% dalam etanol ditambahkan *FDC green*, lalu ditambahkan pada campuran hingga terbentuk massa basah dan diayak bertingkat *no mesh* 30 dan 40.

Hewan uji diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 6 jam ( $t_{1/2}$  eliminasi ranitidin 1-2 jam). Hewan uji dikorbankan dengan cara dislokasi leher kemudian dilakukan pembedahan abdominal. Lambung dikeluarkan dan direndam dalam 10 mL formalin 0,5% selama 10 menit (Kaneko *et al.*, 1998). Lambung

dibuka dengan membedah pada lengkung terbesar dan dicuci dengan NaCl fisiologis lalu dibentangkan pada permukaan yang datar dan dilakukan pengamatan

### C. Hasil dan Pembahasan

Induksi tukak lambung menggunakan etanol absolut 1ml/200gBB tikus. Tukak lambung yang diakibatkan oleh etanol dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Menurut Kaur *et al* (2014), etanol dapat menginduksi tukak lambung dengan cara meningkatkan neutrofil pada mukosa lambung, aktivasi jalur *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS).



**Gambar 1.** Mekanisme terjadinya tukak lambung oleh ethanol (Kaur *et al*, 2014)

Etanol absolut akan merusak mukosa lambung yang mengarah ke peningkatan infiltrasi neutrofil ke dalam mukosa lambung. Neutrofil merupakan sumber utama dari mediator inflamasi dan dapat melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) ampuh seperti superoksida, hidrogen peroksida dan myeloperoksidase. ROS tersebut bersifat sangat sitotoksik dan dapat menginduksi kerusakan jaringan (Cheng dan Koo, 2000). Selanjutnya, hal ini mengakibatkan ketidaknormalan mikrosirkulasi darah. Ketidaknormalan mikrosirkulasi darah ditandai dengan penyempitan venular submukosa lambung yang dapat

menyebabkan berhentinya aliran darah pada mukosa lambung yang berakhir pada nekrosis jaringan (Bou-Abboud, *et al.*, 1988).

ROS yang terjadi akibat etanol dapat menaktifkan pompa proton  $H^+K^+ATPase$  sehingga menyebabkan pengeluaran asam lambung (Kaur *et al.*, 2014). Disamping itu peningkatan asam lambung juga dikarenakan adanya pelepasan histamin. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Cho *et al.* (1985), etanol dapat meningkatkan pengeluaran histamin walaupun mekanismenya belum ditemukan secara pasti. Selain itu, Etanol dapat mengaktifkan jalur *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) intraselular yang mengakibatkan aktivasi NF-kb. Aktivasi NF-kb dapat memodulasi molekul-molekul yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh dan peradangan, seperti IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, iNOS and COX2. (X. Mei, *et al.*, 2012)



**Gambar 2.** Mikrogranul Dalam Sediaan Tablet (A= Kontrol positif, B=Kelompok Pemanding, C=Formula Lidah Buaya Basah)

Berdasarkan Gambar 2 dan Tabel 1 menunjukkan bahwa baik RSJT dan RSDT pada kelompok kontrol negatif berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa metode induksi dengan menggunakan etanol absolut 1 ml/200gBB tikus dapat menimbulkan tukak lambung pada tikus. RSJT maupun RSDT pada kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan RSJT maupun RSDT kelompok pemanding. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol pemanding sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung dengan nilai indeks tukak sebesar 51,3 dan persen kuratif sebesar 29,7%. RSJT maupun RSDT kelompok uji tidak berbeda bermakna dengan RSJT maupun RSDT kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok uji sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung dengan nilai indeks tukak sebesar 64,7 dan persen kuratif sebesar 11,4%

tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

**Tabel 1.** Hasil Pengamatan Penilaian Tukak Lambung pada hari ke-1

Kelompok	Parameter Tukak			Indeks Tukak	Persen Kuratif (%)
	RSJT	RSDT	PT (%)		
Kontrol negatif	1,0 ± 0,0 <sup>#</sup>	1,0 ± 0,0 <sup>#</sup>	0	2,0	0
Kontrol positif	9,5 ± 3,5*	53,5 ± 2,0*	100	73,0	0
Kelompok pembanding	6,5 ± 0,0* <sup>#</sup>	34,8 ± 2,9* <sup>#</sup>	100	51,3	29,7
Kelompok uji	8,8 ± 3,2*	45,8 ± 5,0*	100	64,7	11,4

Keterangan:

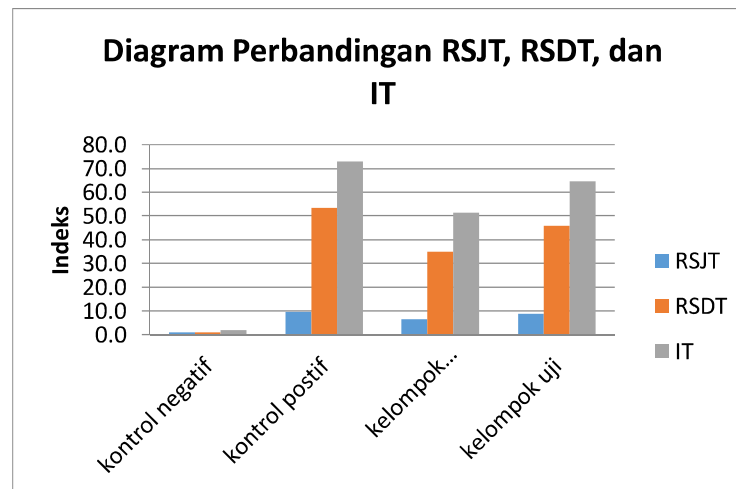
RSJT : rataa n skor jumlah tukak tiap kelompok

RSDT : rataa n skor diameter tukak tiap kelompok

PT : persentase hewan tukak dalam kelompok

\*berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif (p<0,05)

#berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol positif (p<0,05)



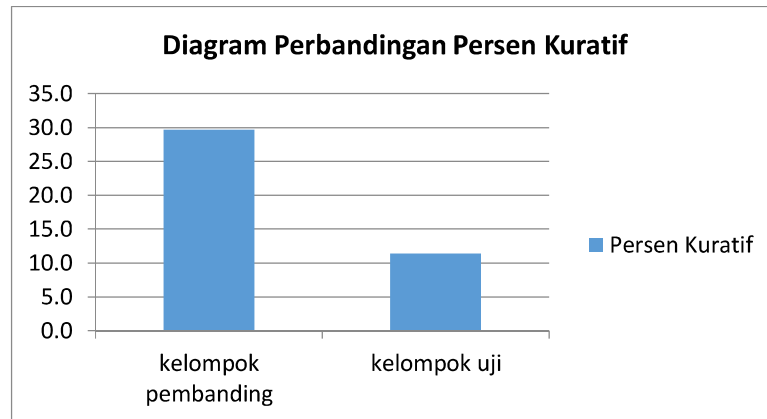
**Gambar 3.** Diagram RSJT, RSDT, dan IT hari ke-1

Keterangan:

RSJT : rataa n skor jumlah tukak tiap kelompok

RSDT : rataa n skor diameter tukak tiap kelompok

IT : Indeks Tukak



**Gambar 4.** Diagram Perbandingan Persen Kuratif Hari ke-1

Hal ini dapat disimpulkan bahwa pada hari ke-1 setelah perlakuan, kelompok pembanding dan kelompok uji sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung. Penurunan keparahan tukak lambung pada kelompok pembanding lebih besar dibandingkan dengan kelompok uji.

**Tabel 2.** Hasil Pengamatan Penilaian Tukak Lambung pada hari ke-3

Kelompok	Parameter Tukak			Indeks Tukak	Persen Kuratif (%)
	RSJT	RSDT	PT (%)		
Kontrol negatif	1,0 ± 0,0 <sup>#</sup>	1,0 ± 0,0 <sup>#</sup>	0	2,0	0
Kontrol positif	8,5 ± 4,2 <sup>*</sup>	31,8 ± 0,7 <sup>*</sup>	100	50,3	0
Kelompok pembanding	4,0 ± 0,0 <sup>*#</sup>	25,3 ± 2,5 <sup>*#</sup>	100	39,3	21,9
Kelompok uji	6,8 ± 4,9 <sup>*</sup>	20,8 ± 1,9 <sup>*#</sup>	100	37,7	25,2

Keterangan:

RSJT : rata-rata skor jumlah tukak tiap kelompok

RSDT : rata-rata skor diameter tukak tiap kelompok

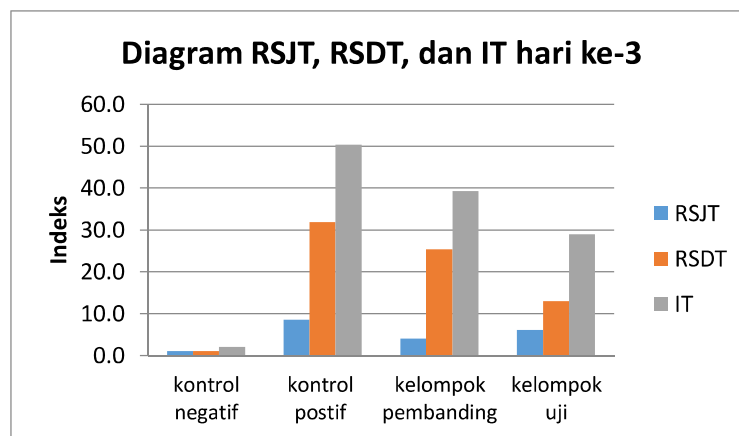
PT : persentase hewan tukak dalam kelompok

\*berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif ( $p < 0,05$ )

#berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol positif ( $p < 0,05$ )

Tabel 2 menunjukkan bahwa baik RSJT dan RSDT pada kelompok kontrol negatif berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kontrol positif. Hal ini

menunjukkan bahwa metode induksi dengan menggunakan etanol absolut 1 ml/200 g BB tikus pada hari ke-3 masih dapat menimbulkan tukak lambung pada tikus. RSJT maupun RSDT pada kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan RSJT maupun RSDT kelompok pembanding. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol pembanding sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung dengan nilai indeks tukak sebesar 39,3 dan persen kuratif sebesar 21,9%. RSDT kelompok uji berbeda bermakna dengan RSDT kelompok kontrol positif, sedangkan RSJT kelompok uji berbeda bermakna dengan RSJT kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok uji sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung walaupun penurunan jumlah tukak pada kelompok uji tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol positif.



**Gambar 5.** Diagram RSJT, RSDT, dan IT hari ke-3

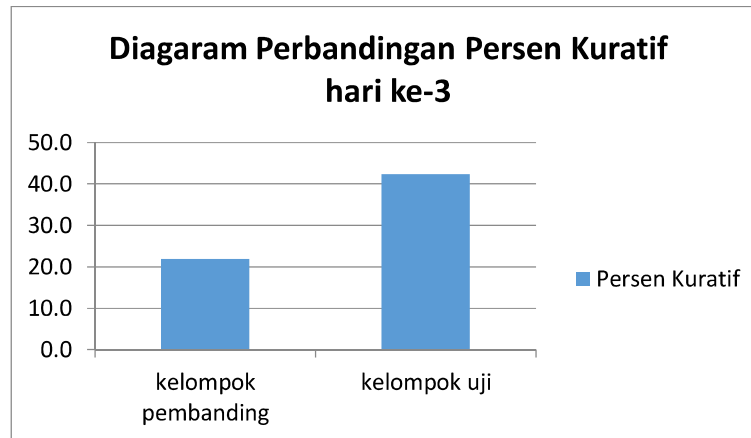
Keterangan:

RSJT : rata-rata skor jumlah tukak tiap kelompok

RSDT : rata-rata skor diameter tukak tiap kelompok

IT : Indeks Tukak

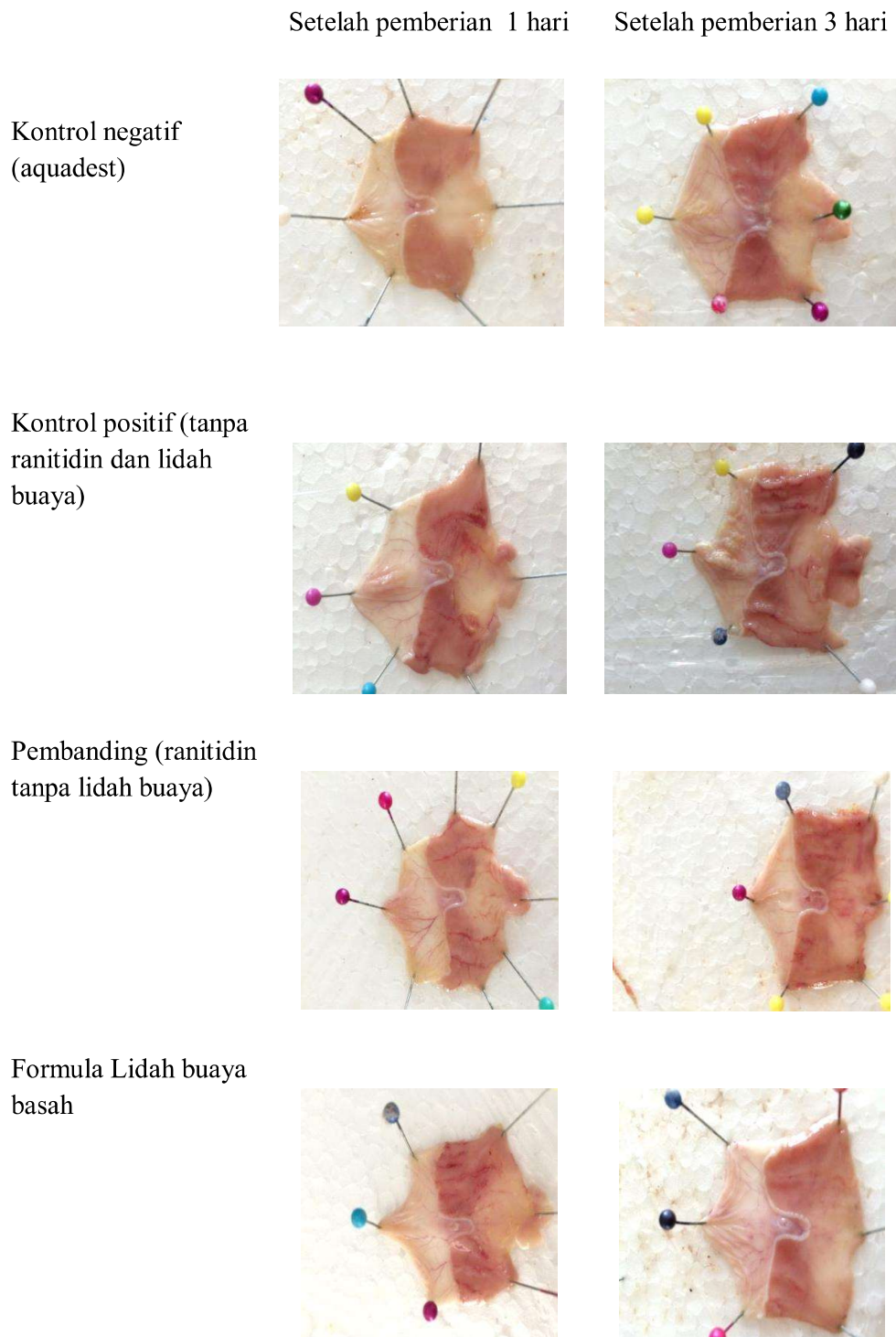
Berdasarkan Gambar 5 dan 6 dapat disimpulkan bahwa pada hari ke-3 setelah perlakuan, kelompok pembanding dan kelompok uji dapat menyembuhkan tukak lambung sebesar 21,9% dan 25,2%. Kemampuan penyembuhan pada kelompok uji lebih besar dibandingkan dengan kelompok pembanding.



**Gambar 6.** Diagram Perbandingan Persen Kuratif hari ke-3

Gambar 7 menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif hari ke-1 dan ke-3 tidak ditemukan adanya tukak. Sedangkan kelompok kontrol positif, kelompok pembanding dan kelompok kontrol uji baik pada hari ke-1 maupun ke-3 masih ditemukan adanya tukak. Kelompok kontrol positif pada hari ke-1 dan ke-3 ditemukan adanya perforasi pada lambung, sedangkan kelompok pembanding dan uji tidak ditemukan adanya perforasi. Hal ini berarti pada kelompok pembanding dan kelompok uji pada hari ke-1 dan ke-3 sudah mengalami penurunan keparahan tukak lambung.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pembuatan mikropartikel ranitidin HCL sistem *mucoadhesif* dengan polimer lidah buaya basah sebagai obat tukak lambung. Obat yang digunakan pada penelitian ini adalah ranitidin menghambat reseptor histamin 2 secara selektif dan reversibel sehingga dapat menghambat sekresi cairan lambung. Ranitidin mengurangi volume dan kadar ion hidrogen dari sel parietal lambung sejalan dengan penurunan volume cairan lambung. Pada penelitian ini ranitidin berfungsi untuk menghambat histamin 2 sehingga menginaktif  $H^+K^+$ -ATPase dan menurunkan pengeluaran asam lambung. Polimer yang digunakan dalam formulasi lidah buaya yang memiliki senyawa C - glucosyl chromone yang dapat berfungsi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat jalur siklooksigenase dan mengurangi prostaglandin E2 (Hutter *et al*, 1996). Selain itu lidah buaya juga dapat menghambat pelepasan radikal bebas oleh neutrofil tubuh (Hart *et al*, 1990)



**Gambar 7.** Gambaran Lambung Tikus

## D. Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa : Pemberian mikropartikel ranitidin dosis 0,04 mg/kgBB dengan lidah buaya basah 8% dapat memperbaiki kerusakan mukosa lambung tikus yang diinduksi etanol absolut tetapi pemberian selama 3 hari tidak memperbaiki mukosa lambung secara signifikan.

## Daftar Pustaka

- Alagusundaram M., Chengaiah B., Ramkanth S., Parameswari S.A., Chetty M.S., and Dhachinamoorthi D. 2009. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Ranitidine. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3): 557-563.
- Bou-Abboud, Charles F., et al. 1988 "Microcirculatory stasis precedes tissue necrosis in ethanol-induced gastric mucosal injury in the rat." *Digestive diseases and sciences* 33.7: 872-877.
- Cheng CL, Koo MWL. 2000. Effect of *Centella asiatica* on ethanol induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci.*, 67: 2647-2653
- Hamman, J.H. 2008. *Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. Molecules*,13: 1599-1602.
- Hart LA, Nibbering PH, van den Barselaar MT, van Dijk H, van den Burg AJ, Labadie RP. 1990. Effects of low molecular constituents from aloe vera gel on oxidative metabolism and cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils. *Int J Immunopharmacol.* 12:427-34.
- Hutter JA, Salmon M, Stavinoha WB, Satsangi N, Williams RF, Streeper RT. 1996. Anti-inflammatory C-glucosyl chromone from *Aloe barbadensis*. *J Nat Prod.* ;59:541-3.
- Joshi G.K. and Kumar R.S. 2014. Formulation, Development, and Evaluation of Propranolol Hydrochloride Bucco-Adhesive Patch. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(9): 1624-1651.
- Kaur, Mohanjit, Amarjeet Singh, and Bimlesh Kumar. 2014. Comparative antidiarrheal and antiulcer effect of the aqueous and ethanolic stem bark extracts of *Tinospora cordifolia* in rats. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*.122.
- Maru S.G. and Singh S. 2013. Physicochemical and Mucoadhesive Strength Characterization of Natural Polymer obtained from Leaves of *Aloe vera*. *Pharmtechmedica*,2 (3): 303-308.
- Nafady M., Attallah K., Sayed M., and Gouda A. 2014. Formulation and Evaluation of a Buoyant Ranitidine Hydrochloride System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 24(2): 4-8.
- Parmar, H., Bakliwal, S., Gujarathi, N., Rane, B., and Pawar, S. 2010. Different Methods of Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microsphere. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 1 (3) : 1158.

- Singh S., Baghel R.S., and Yadav L. 2011. A Review on Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 2 (9): 1078-1095
- X. Mei, D. Xu, S. Xu, *et al.* 2012. Novel role of Zn(II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers, *Chem. Biol. Interact.* 31–39
- Zimmerman JJ, Ciesielski W, Lewandoski J. 1997. Neutrophil-mediated phospholipids peroxidation assessed by gas chromatography-mass spectroscopy. *Am. J. Physiol.*, 273: G653-661.