

POTENSI KOMBINASI EKSTRAK AKAR SIDAGURI (*Sida rhombifolia* L.) DAN GETAH JARAK (*Jatropha curcas* L.) SEBAGAI BAHAN DEVITALISASI

Maria Tanumihadja*, Indrya Kirana Mattulada*, Nurhayaty Natsir*, Lukman Muslimin**

Keywords:

Sida rhombifolia
L., *Jatropha curcas*
L., devitalization,
antiinflammation,
necrosis,
cyclooxygenase

ABSTRACT

Background: : Arsenic paste was used to devitalize dental pulp in some problems before surgical, but it has been proven to have many hazardous effects. So, other alternative drugs are needed that are equally effective but safer. *Jatropha* (*Jatropha curcas* L.) can cause lysis blood vessels in the pulp, whereas the sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) are effective in relieving inflammation. The purpose of this study was to determine the devitalization effect of *jatropha* and sidaguri on rabbit animal model.

Method: Sidaguri roots were extracted using reflux method while *jatropha* sap was dried using lyophilization method. For easy application, the extract made into a paste (1; 1) and inserted into the cavity. After 7 days of exposure, the teeth were removed, calcified and followed to histopathological staining and COX-2 expression (IHC).

Result: Histopathological examination showed that the paste was able to cause necrosis of pulp nerve. Higher dose of the drug increased the necrosis area, but the paste is not able to reduce COX-2 expression.

Conclusion: It can be concluded that the paste has a potential to developed as devitalization agent although it is necessary to study to the reduce the inflammation process.

PENDAHULUAN

Devitalisasi pulpa merupakan teknik operatif yang paling sering digunakan pada berbagai perawatan untuk gigi yang pulpitis. Hal ini disebabkan karena bahan devitalisasi mampu mematikan saraf sehingga rasa nyeri dapat dihilangkan (*painless*) secara permanen¹. Arsenik trioksida merupakan bahan devitalisasi pulpa yang paling banyak dipakai. Bahan tersebut bekerja dengan menyebabkan paralisis pada serabut saraf, destruksi dan dekomposisi akson pada selubung medula, sehingga menyebabkan vasodilatasi, hiperemi dan hemoragi yang mengakibatkan terganggunya sirkulasi darah dalam sel, merusak aktivitas respirasi mitokondria sehingga fungsi vital sel akan hilang yang lama kelamaan akan mengalami kematian. Selain daya ketoksinan dan mampu mematikan saraf, arsenik juga bekerja dengan

cepat dan kurangnya perdarahan (*bleeding*) pada pulpa².

Seiring dengan penggunaannya secara klinik sebagai bahan devitalisasi pulpa, arsenik ternyata memiliki banyak efek samping yang perlu dipertimbangkan secara serius seperti menimbulkan nyeri yang sangat signifikan setelah aplikasi, destruksi jaringan keras gigi dan lesi periapikal yang rekuren².

Beberapa laporan kasus juga menunjukkan penggunaan arsenik trioksida yang tidak hati-hati dapat menimbulkan nekrosis tulang alveolar dan jaringan lunak³. Menanggapi efek samping yang cukup banyak dari bahan arsenik, sehingga perlu alternatif lain yang lebih aman terutama dari bahan yang berbasis bahan alam yaitu getah jarak (*Jatropha curcas* L., *Euphorbiaceae*) dan diperlukan adjuvan tambahan untuk mengurangi efek inflamasi selama proses devitalisasi seperti sidaguri (*Sida*

*Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, **Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar
Korespondensi: maria_tanumiharja@yahoo.com

rhombofolia L.).

Jarak merupakan tanaman perdu yang mempunyai getah berwarna putih, agak keruh dan berasa pahit yang biasa digunakan sebagai obat kumur pada kelainan gusi berdarah. Selain itu getahnya juga digunakan untuk melancarkan darah⁴, menghilangkan bengkak, anti inflamasi, dan antioksidan⁵. Skrining fitokimia menunjukkan adanya kandungan sterol atau triterpen, aglikon flavon, tanin, senyawa pereduksi, glikosida steroid, poliose dan saponin^{6,7}. Senyawa tanin diketahui dapat menyebabkan presipitasi protein, sedangkan saponin dapat mempengaruhi sel dan dapat menyebabkan hemolisis⁸. Sifat getah yang asam dapat mempengaruhi kelarutan komponen jaringan keras gigi⁹. Efek devitalisasi dari getah jarak telah pernah dilaporkan. Mattulada (2008) dalam penelitiannya menunjukkan adanya radang akut sedang pengamatan 24 jam beralih ke keadaan kronis, adanya lisis menunjukkan pecahnya pembuluh darah di pulpa yang menyebabkan terjadinya nekrosis pulpa, dan hilangnya atau menurunnya rasa sakit mungkin disebabkan karena terjadinya nekrosis pada pulpa¹⁰.

Secara *in vitro*, sidaguri mempunyai efek sebagai analgesik dan anti inflamasi. Selain itu, juga mempunyai efek anti mikroba terutama terhadap bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* dan bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*¹¹. Akar sidaguri secara empiris telah lama digunakan untuk mengurangi pembengkakan dan rasa nyeri yang timbul akibat sakit gigi. Secara *in vivo*, ekstrak etanol akar sidaguri dosis 2,4 g/kgBB memiliki efek anti inflamasi pada tikus model terinduksi karagenan 1% dengan nilai daya anti inflamasi sebesar 20,78% dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0.05$). Uji anti-inflamasi

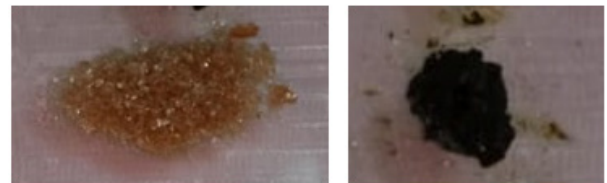
yang dilakukan pada hewan model peradangan periapikal akibat induksi lipopolisakarida (LPS) *Porphyromonas gingivalis* menunjukkan bahwa akar sidaguri dosis 2,4 g/kgBB dapat menurunkan jumlah bakteri (CFU) pada *gingival crevicular fluid* (GCF), menurunkan kadar *C-reactive protein* (CRP) darah dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$) dan mampu menurunkan indeks gingiva (GI) secara histopatologi¹².

Adanya efek devitalisasi yang baik dalam mematikan saraf gigi dari getah jarak yang dikombinasikan dengan akar sidaguri yang mempunyai anti inflamasi yang potensial diharapkan mampu menjadi kandidat alternatif bahan devitalisasi yang efektif serta aman bagi pasien.

METODE PENELITIAN

Pengolahan sampel

Getah jarak diperoleh dari Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan. Getah selanjutnya dilakukan pengeringan beku dengan cara leofilisasi (Buchi). Sedangkan akar sidaguri diekstraksi dengan cara refluks menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstrak dipekatkan dengan rotary



Gambar 1. Bahan aktif hasil yang digunakan, leofilisat getah jarak (A); ekstrak akar sidaguri (B)

Pembuatan pasta sediaan

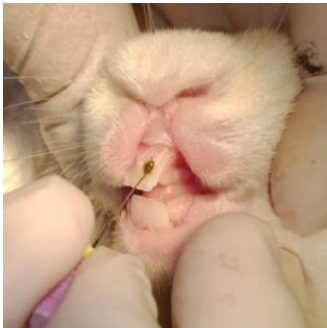
Getah jarak dan akar sidaguri yang sudah kering ditimbang dengan perbandingan 1 : 1 dan dibuat pasta menggunakan campuran makro G : propilena glikol = 1 : 1.

Penanganan hewan uji

Sebanyak 9 ekor kelinci galur New Zealand berusia 2-4 bulan dengan berat badan 3 – 3,5 kg yang dikandangkan secara individu. Hewan diadaptasikan selama 7 hari sebelum perlakuan dengan akses makan dan minum *ad libitum*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin No. 486/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2018.

Perlakuan Hewan uji

Hewan uji di anestesi umum dengan injeksi i.m. ketamil 10 mg/kg BB (*Troy Laboratories*, Australia). Hipersalivasi diatasi dengan pemberian atropin sulfat (*Ethica*, Jakarta) secara i.m. 0,05 mg/kg BB. Gigi molar direparasi dengan menggunakan bur intan berujung bulat pada kecepatan tinggi dengan air pendingin di bagian oklusal hingga perforasi. Gigi dibiarkan terbuka dalam lingkungan mulut selama 60 detik. Setelah 60 detik gigi kemudian diisolasi di bagian bukal dan lingual, dan dilakukan disinfeksi dengan povidon iodine (*Betadine®*, Mahakam Jakarta). Pasta uji dimasukkan ke dalam kavitas kemudian ditutup dengan tambalan sementara Cavit-G (*Espe*, France). Untuk kontrol positif dimasukkan arsen trioksida. Tujuh hari setelah perlakuan, hewan uji dieutanasi, gigi dicabut dan dilakukan dekalsifikasi.



Gambar 2. Aplikasi sediaan pada gigi kelinci yang sebelumnya telah dibuatkan celah

Pengamatan histopatologi

Gigi yang telah lunak di fiksasi dengan formalin dan diblok parafin untuk diris dengan ketebalan 5 μ m dengan mikrotom. Jaringan selanjutnya diwarnai menggunakan hematoxilin eosin (HE) dan diamati di bawah mikroskop pada pembesaran 40x10.

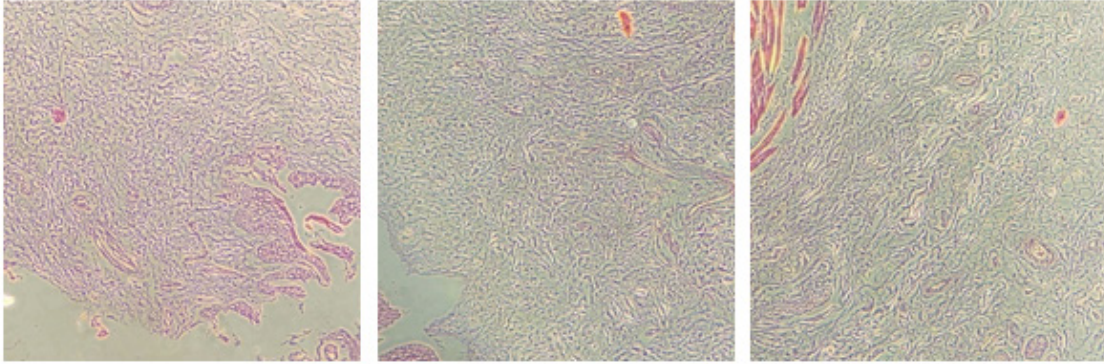
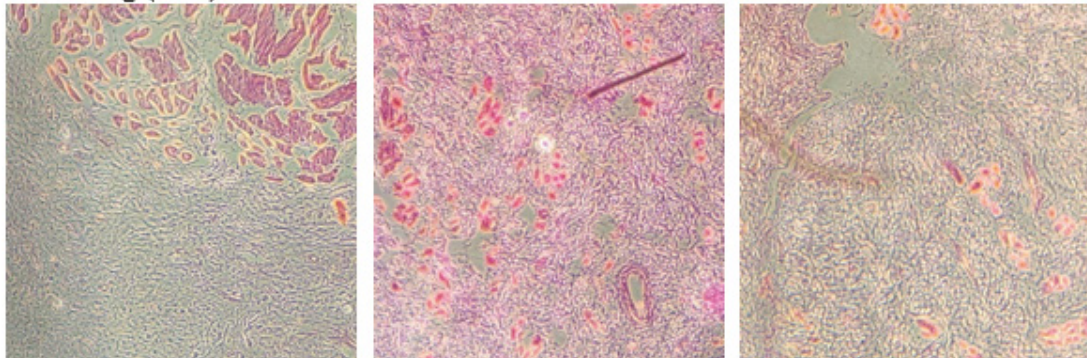
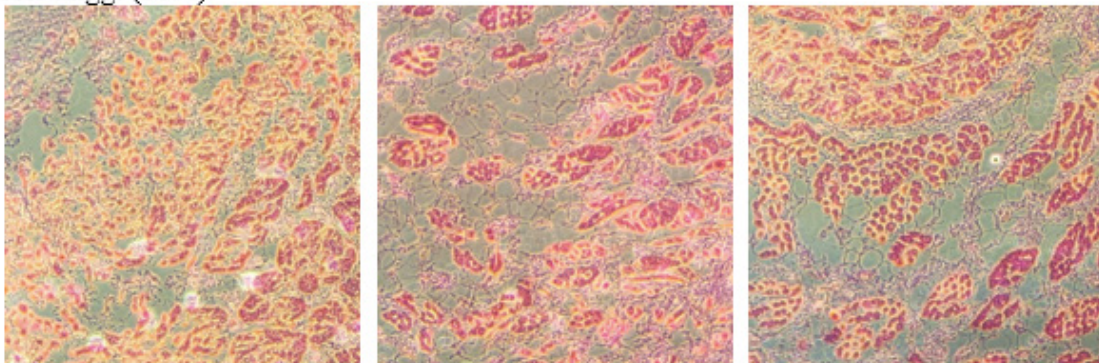
Pemeriksaan ekspresi COX-2

Jaringan yang telah diris dengan mikrotom ditambahkan dengan hidrogen peroksida (5%) dan diinkubasi dengan penambahan blok protein. Antibodi COX-2 (Test) diteteskan ke di atas preparat (1 : 100) dan dikonjugasikan dengan enzim *horse radix peroxidase* (HRP) untuk direaksikan dengan 3,3'-diaminobenzidin (DAB). Ini sel diwarnai dengan HE. Ekspresi COX-2 ditandai dengan warna coklat yang diamati di bawah mikroskop cahaya pada pembesaran 40x10.

HASIL PENELITIAN

Gambaran histopatologi gigi kelinci setelah aplikasi getah jarak dan ekstrak akar sidaguri setelah 7 hari perlakuan dapat dilihat pada Gambar 3. Kerusakan sel tergantung pada dosis yang diberikan, semakin tinggi dosis yang diberikan semakin banyak pula sel yang mengalami inflamasi. Kematian atau lisis sel telah teramati pada dosis 5% meskipun dalam jumlah kecil akan tetapi pada konsentrasi 50% jumlah sel yang mengalami lisis semakin banyak. Lisis sel ditunjukkan oleh pecahnya pembuluh darah di pulpa yang menyebabkan terjadinya nekrosis.

Ekspresi COX-2 dilakukan secara IHC. Pewarnaan IHC dengan DAB akan menghasilkan positif coklat dengan latar ungu (HE). Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik konsentrasi

Dosis kecil (5%)**Dosis sedang (25%)****Dosis tinggi (50%)**

Gambar 3. Gambaran histopatologi gigi setelah terpapar dengan bahan uji selama 7 hari yang diamati menggunakan mikroskop 40x10

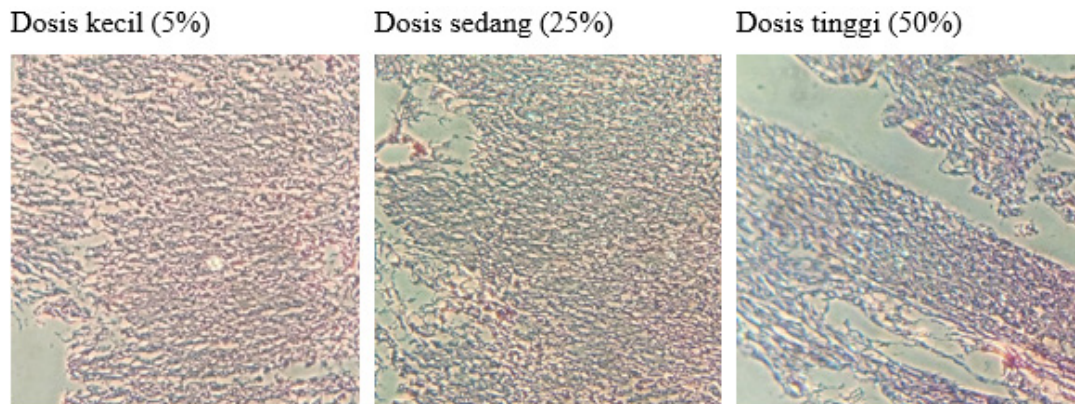
5, 25 dan 50% semua positif warna coklat. Hal ini menunjukkan bahwa semua sel pada masing-masing konsentrasi tetap mengekspresikan COX-2 dalam jumlah besar.

DISKUSI

Pada kasus tertentu, pengambilan seluruh jaringan pulpa dalam ruang pulpa dan saluran akar adalah cara paling ampuh pada terapi pulpitis yang lebih dulu dimatikan dengan bah-

an devitalisasi pulpa. Bahan devitalisasi pulpa seperti arsen trioksida dan formaldehida telah dilaporkan mempunyai efek samping yang serius seperti nekrosis tulang alveolar dan jaringan lunak³.

Devitalisasi tidak lain adalah proses mematikan sel saraf gigi. Sehingga senyawa yang bersifat toksik terhadap sel mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai bahan devitalisasi. Jarak mengandung senyawa aktif seperti kurkusion A, B, C dan D yang sangat



Gambar 4. Gambaran ekspresi COX-2 setelah terpapar dengan bahan uji selama 7 hari yang diamati menggunakan mikroskop 40 x10

toksik dengan EC_{50} secara berturut-turut adalah 0,21; 0,27; 0,08 dan 0,16 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel *lymphoblast*¹³. Liu et al. berhasil mengisolasi senyawa turunan jatrokurkuson, jatrodion dan 10 analognya yang sangat toksik terhadap sel kanker¹⁴.

Kematian sel saraf pulpa setelah terpapar dengan campuran getah jarak dan akar sidaguri dapat dilihat pada Gambar 3. Kematian sel telah diperlihatkan oleh dosis 5% yang ditandai dengan lisis pembuluh darah dan munculnya bintik darah (hemoragi). Semakin besar dosis yang diberikan, semakin banyak pula pembuluh darah yang mengalami lisis dan semakin banyak pula jumlah bintik darah yang terlihat secara histopatologi. Kematian sel sangat penting dalam proses devitalisasi. Semakin cepat sel tersebut mengalami kematian, semakin efektif pula obat tersebut. Kematian sel dalam proses devitalisasi melalui peristiwa nekrosis. Nekrosis merupakan kondisi terganggunya aktivitas fisiologis sel yang mengakibatkan kematian dini pada sekelompok sel atau terjadi pada jaringan tingkat¹⁵.

Skrining fitokimia menunjukkan getah jarak mengandung sterol atau triterpen, aglikon flavon, tanin, senyawa pereduksi, glikosida steroid, poliose dan saponin^{6,7}. Senyawa tanin diketahui dapat menyebabkan denaturasi dan

perubahan struktur kuarterner protein, sedangkan saponin dapat mempengaruhi aktivitas sel dan dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah kapiler⁸. Sifat getah yang asam dapat mempengaruhi kelarutan komponen jaringan keras gigi⁹. Efek devitalisasi dari getah jarak telah pernah dilaporkan. Mattulada (2008) dalam penelitiannya menunjukkan adanya radang akut sedang setelah 24 jam pemaparan getah jarak dan beralih ke keadaan kronis setelahnya, teramati pula lisis sel yang menunjukkan pecahnya pembuluh darah di pulpa yang menyebabkan terjadinya nekrosis pulpa¹⁰.

Inflamasi pada proses devitalisasi saraf tidak bisa dihindari. Siklooksigenase (COX) yang merupakan famili mieloperoksidase yang berada pada sisi luminal dari retikulum endoplasma dan membran sel akan terlepas ketika terjadi inflamasi. Enzim ini menguraikan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Konversi dari asam arakidonat yang dirilis dari membran plasma oleh fosfolipase-A2 menjadi prostaglandin (PG) G2 dan konversi PGG2 menjadi PGH2 oleh COX tipe 2^{16,17}. Prostaglandin inilah yang berperan dalam memediasi demam (PGE2), sensitivitas nyeri dan inflamasi^{18,19}.

Ekspresi COX-2 pada proses devitalisasi menjadi indikator tingkat nyeri, semakin ban-

yak ekspresi COX-2 maka semakin tinggi pula tingkatan nyeri yang ditimbulkan²⁰. Dalam penelitian ini anti inflamasi dari akar sidaguri tidak mampu menurunkan ekspresi COX-2. Hasil ini terlihat dari gambaran hasil IHC ekspresi COX-2 (Gambar 4). Penelitian yang dilakukan oleh Tanumirdja,dkk. menunjukkan bahwa asam (Z)-3,6,6-trimethylhept-2-en-1ol dan asam nonanoik yang diisolasi dari akar sidaguri mampu menghambat COX-2 secara *in vitro*²¹. Ketidakmampuan akar sidaguri dalam menghambat COX-2 diduga karena proses inflamasi yang terjadi berlangsung kronik dan hebat.

KESIMPULAN

Secara etnofarmakologi getah jarak digunakan sebagai bahan pembunuh saraf pada gigi dan akar sidaguri sebagai anti inflamasi. Penelitian ini membuktikan efek mematikan saraf dari getah jarak akan tetapi proses inflamasi yang terjadi selama kematian sel tidak mampu dicegah oleh akar sidaguri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Hasanuddin yang telah memberi dukungan finansial terhadap penelitian ini melalui program Penelitian Benua Maritim Indonesia Spesifik BMIS (No. 3084/UN4.21/PL.00.00/2018).

DAFTAR PUSTAKA

1. Srivastava A, K K Gupta, P Tandon, dan J Rajpal. Necrosis of alveolar bone secondary to endodontic treatment and its management. *J Interdiscip Dentistry*, 2011. 1(1): p. 41-44.
2. Zhu Z Y. Analysis of clinical application of arsenic-free deactivating agent-Depulpin. *Life Science Journal*, 2013. 10(1): p. 2858-2860.
3. Chen G dan P T Sung. Gingival and localized alveolar bone necrosis related to the use of arsenic trioxide paste-two case reports. *J Formos Med Assoc*, 2014. 113(3): p. 187-190.
4. Osoniyi O dan F Onajobi. Coagulant and anticoagulant activities in *Jatropha curcas* latex. *J Ethnopharmacol*, 2003. 89(1): p. 101-105.
5. Abdelgadir H A dan J Van Staden. Ethnobotany, ethnopharmacology and toxicity of *Jatropha curcas* L. (Euphorbiaceae): A review. *South African Journal of Botany*, 2013. 88(Sep): p. 204-218.
6. Tomar N S, M Sharma, dan R M Agarwal. Phytochemical analysis of *Jatropha curcas* L. during different seasons and developmental stages and seedling growth of wheat (*Triticum aestivum* L.) as affected by extracts/leachates of *Jatropha curcas* L. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 2015. 21(1): p. 83-92.
7. Ebuehi O A dan N A Okorie. Phytochemical screening and quantification of flavonoids from leaf extract of *Jatropha curcas* Linn. *Nig Q J Hosp Med*, 2009. 19(4): p. 200-205.
8. Abed M, T Herrmann, K Alzoubi, T Pakladok, dan F Lang. Tannic acid induced suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem*, 2013. 32(4): p. 1106-1116.
9. Mattulada I K. Tampilan SEM gigi yang terpapar getah jarak (*Jatropha curcas* Linn). *Jurnal PDGI*, 2013. 62(3): p. 71-74.
10. Mattulada I K. Pengamatan histopatologis pulpa gigi M. nemestrina yang terpapar getah *Jatropha curcas*. *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 2008. 7(1): p. 19-25.
11. Tanumihardja M, N Natsir, I K Mattulada, dan M Lukman. Pharmacological evaluation of ethanol extract of *Sida rhombifolia* L. roots (Malvaceae). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2016. 8(1): p. 770-774.
12. Tanumihardja M, N Natsir, I K Mattulada, dan M Lukman. Potent anti-inflammatory effect of root of sidaguri (*Sida rhombifolia* L) on rat periapical lesion model. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*, 2017. 8(6): p. 412-415.
13. Aiyelaagbe O O, A A Hamid, E Fattorusso, O Tagliatela-Scafati, H C Schroder, dan W E G Muller. Cytotoxic activity of crude extracts as well as of pure components from *Jatropha* species, plants used extensively in African Traditional Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011. 2011(ID 134954): p. 1-7.
14. Liu J Q, Y F Yang, J J Xia, X Y Li, Z R Li, L Zhou, dan M H Qiu. Cytotoxic diterpenoids from *Jatropha curcas* cv. *nigrovirensrugosus* CY Yang Roots. *Phytochemistry*, 2015. 117(Sep): p. 462-468.
15. Chen G dan P T Sung. Gingival and localized alveolar bone necrosis related to the use of arsenic trioxide paste-two case reports. *J Formos Med Assoc*, 2014. 113(3): p. 187-90.
16. Zarghi A dan S Arfaei. Selective COX-2 inhibitors: A review of their structure-activity relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*,

2011. 10(4): p. 655-683.
17. Michaud A, N Lacroix-Pepin, M Pelletier, M Daris, L Biertho, M A Fortier, dan A Tchernof. Expression of genes related to prostaglandin synthesis or signaling in human subcutaneous and omental adipose tissue: Depot differences and modulation by adipogenesis. *Mediators of Inflammation*, 2014. 2014(ID 451620): p. 1-13.
 18. Ricciotti E dan G A FitzGerald. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2011. 31(5): p. 986-1000.
 19. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain: An update. *Biol Pharm Bull*, 2011. 34(8): p. 1170-1173.
 20. Hwang S H, A T Weckler, K Wagner, dan B D Hammock. Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. *Current Medicinal Chemistry*, 2013. 20(13): p. 1783-1799.
 21. Tanumihadja M, I K Mattulada, N Natsir, Subehan, F Mandey, dan L Muslimin. Structural Assessment of Chemical Constituent of Sidaguri (*Sida rhombifolia* Linn.) and its Ability to Inhibit Cyclooxygenase. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2019. 19(1): p. e4773.