

**EFEK IBUPROFEN ORAL TERHADAP PERUBAHAN BERAT BADAN PADA MENCIT BETINA**Anindya Marcha Angelina Djianto<sup>1</sup>, Tri Hartini Yuliawati<sup>2</sup>, Sri Ratna Dwiningsih<sup>3</sup>, Widjiati<sup>4</sup><sup>1</sup> Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga<sup>2</sup>Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga<sup>3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya<sup>4</sup>Departemen Embriologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga**ABSTRACT**

**Background:** *Ibuprofen is one of the most used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) due to its ease of access without the need of prescription. However, ibuprofen may cause side effects associated with gastrointestinal mucosal injury. The discomfort caused when eating may cause nausea and loss of appetite which leads to weight loss. Objective:* This study was done to prove changes in body weight after treatment of oral ibuprofen using mice as test subjects. **Material and method:** This study used pre-test post-test control group design. 33 female BALB/c mice were grouped into 3 groups (P1, P2, P3). P1 is a control group which was given aquadest as placebo, P2 was given 52 mg/kg body weight of oral ibuprofen and P3 was given 104 mg/kg body weight of oral ibuprofen. Treatment lasted for 15 days. Results were analyzed using Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test in IBM SPSS Statistics 22. **Result:** 80% of the mice had their body weights decreased with an average decrease of 0.91 g ( $\pm 2.26$ ) in group P1, average decrease of 2.2 g ( $\pm 2.15$ ) in P2, and average decreased of 4.11 g ( $\pm 2.62$ ) in P3. Statistical analysis showed that body weight changes of group P3 has significant difference ( $p = 0.009$ ) compared to P1 and P2.

**Conclusion:** It can be concluded that 104 mg/kg dose of oral ibuprofen caused a decrease in body weight of female mice.

**Keywords:** *Ibuprofen, body weight changes, mice*

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Ibuprofen adalah salah satu dari golongan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) yang sering digunakan karena dapat diakses dengan mudah tanpa memerlukan resep. Namun, ibuprofen dapat menimbulkan efek samping terkait perlukaan mukosa gastrointestinal. Rasa tidak nyaman yang ditimbulkan ketika mengonsumsi makanan dapat menyebabkan mual dan turunnya nafsu makan yang mengakibatkan penurunan berat badan. **Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya perubahan berat badan akibat pemberian ibuprofen per oral dengan menggunakan mencit sebagai hewan coba. **Metode dan materi:** Penelitian ini menggunakan desain *pre-test post-test control group*. Mencit betina galur BALB/c sebanyak 33 ekor dikelompokkan dalam 3 kelompok (P1, P2, P3). P1 adalah kelompok kontrol yang diberikan aquadest sebagai placebo, P2 diberikan 52 mg/kgBB ibuprofen per oral and P3 diberikan 104 mg/kgBB ibuprofen per oral. Perlakuan berlangsung selama 15 hari. Hasil dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney U dengan IBM SPSS Statistics 22. **Hasil:** Sebanyak 80% mencit mengalami penurunan berat badan dengan rerata penurunan 0,91 g ( $\pm 2,26$ ) pada kelompok P1, rerata penurunan 2,2 g ( $\pm 2,15$ ) pada P2, dan rerata penurunan 4,11 g ( $\pm 2,62$ ) pada P3. Analisis statistik menunjukkan bahwa perubahan berat badan kelompok P3 memiliki perbedaan signifikan ( $p = 0,009$ ) dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. **Simpulan:** Ibuprofen dosis 104 mg/kgBB dapat menyebabkan penurunan berat badan.

**Kata kunci:** *Ibuprofen, perubahan berat badan, mencit*

Korespondensi: Anindya Marcha Angelina Djianto Jl. Letnan Rantam No 92 Badean, Bondowoso, Telp: +62 82233529276, email: marchanindya@gmail.com

### Latar belakang

Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) secara definisi adalah obat-obatan yang bersifat analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang umumnya digunakan untuk mengobati nyeri ringan dan demam, serta manajemen edema dan kerusakan jaringan (DeRuiter, 2002). Dewasa ini, OAINS merupakan salah satu golongan obat-obatan yang paling sering diresepkan. Ibuprofen merupakan satu dari tiga OAINS yang paling sering digunakan selain naproxen dan aspirin. Di beberapa belahan dunia termasuk Indonesia, ibuprofen dapat diperoleh di apotek dan toko obat tanpa harus memerlukan resep dokter dan populer digunakan karena efek samping yang minimal (Fokunang, *et al.*, 2018). Akses yang bebas terhadap ibuprofen memudahkan masyarakat untuk mendapatkan obat tersebut dan mengonsumsinya tanpa memperhatikan dosis dan kemungkinan efek samping yang dapat ditimbulkan (Sahu, 2009).

Penurunan selera makan adalah hilangnya keinginan untuk mengonsumsi makanan pada saat jam makan atau makanan selingan (Nall, 2017). Ada berbagai macam faktor yang dapat menyebabkan selera makan pada seseorang mengalami penurunan, salah satunya adalah penggunaan obat-obatan, dalam hal ini ibuprofen sebagai bagian dari OAINS. Penggunaan OAINS pada dosis yang tepat dapat memberikan efek analgesik untuk mengurangi nyeri, namun pada beberapa orang konsumsi OAINS justru dapat menimbulkan efek samping, salah satunya pada saluran gastrointestinal. OAINS menjadi salah satu penyebab terjadinya *ulkus peptikum* melalui mekanisme inhibisi enzim *cyclooxygenase*, khususnya isoenzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) (DeRuiter, 2002; Wallace, 2008). Selain itu, OAINS juga dapat menyebabkan penyempitan lumen usus halus oleh karena striktura dan fibrosis akibat ulkus kronik. Sebanyak 17% pasien dengan ulserasi di usus halus mengalami penyempitan lumen usus halus yang diikuti dengan diare, penurunan berat badan, hilangnya protein dan anemia defisiensi besi (Park, *et al.*, 2011; Thiéfin & Beaugerie, 2005).

COX-1 yang merupakan salah satu dari dua isoenzim COX dapat memproduksi prostaglandin secara terus-menerus dan dapat ditemukan di sebagian besar sel dalam tubuh termasuk sel endotel, epitel gastrointestinal, dan platelet (Drini, 2016). Pada sistem gastrointestinal, prostaglandin berperan dalam mekanisme pertahanan mukosa

lambung. Apabila sekresi prostaglandin menurun akibat inhibisi oleh OAINS, khususnya ibuprofen, maka kerja sistem pertahanan mukosa lambung yang sebagian besar dipengaruhi oleh COX-1 pun akan menurun. Dalam jangka panjang, ibuprofen akan menyebabkan epitel lambung lama-kelamaan mengalami iritasi (Wallace, 2008). Iritasi pada lambung akan menimbulkan rasa nyeri terutama pada saat mengonsumsi makanan. Hal tersebut menyebabkan penurunan selera makan sehingga asupan nutrisi berkurang. Apabila kondisi penurunan selera makan tersebut dibiarkan, maka berat badan yang merupakan indikator status nutrisi pun akan mengalami penurunan (Barbosa, *et al.*, 2015; Blake, 2017).

### Tujuan

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya perubahan berat badan akibat pemberian ibuprofen per oral dengan menggunakan mencit sebagai hewan coba.

### Metode dan materi

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah desain *pre-test post-test control group*. Objek penelitian adalah mencit galur BALB/c berjenis kelamin betina yang berusia 3-4 minggu dan memiliki rerata berat badan  $25 \pm 2$  g. Terdapat tiga kelompok pada penelitian ini yakni satu kelompok kontrol (P1) dan dua kelompok perlakuan (P2 dan P3). Pengambilan sampel dilakukan secara acak pada populasi mencit. Perhitungan jumlah unit replikasi didasarkan dengan rumus Frederer serta dikoreksi sehingga diperoleh 11 ekor mencit betina untuk masing-masing kelompok menggunakan rumus koreksi besar sampel.

Aklimatisasi selama tiga hari pada mencit coba dilakukan setelah penentuan sampel agar mencit terbiasa dengan lingkungan pemeliharaan yakni kandang Unit Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Kelompok P1 diberi placebo berupa aqua destilasi 0,1 ml/gram berat badan. Kelompok P2 diberi suspensi ibuprofen dengan dosis 52 mg/kg berat badan yang setara dengan dosis 400 mg pada manusia per hari. Sedangkan kelompok P3 diberi suspensi ibuprofen dengan dosis 104 mg/kg berat badan yang setara dengan dosis 800 mg pada manusia per hari. Konversi dosis manusia ke dosis mencit didasarkan pada tabel konversi dosis Laurence dan Bacharach (1964). Suspensi ibuprofen dibuat dengan cara mencampurkan bubuk ibuprofen

generik sesuai dosis dengan 100 ml aqua destilasi yang telah dicampur dengan CMC Na 1% dan disimpan dalam botol kaca berwarna gelap dalam pendingin.

Sebelum pemberian perlakuan hari pertama, berat badan mencit diukur menggunakan timbangan digital. Mencit pada kelompok perlakuan diberikan suspensi ibuprofen per oral dengan menggunakan sonde lambung sebanyak 0,1 ml/gram berat badan. Ibuprofen diberikan selama 15 hari berturut-turut. Setelah perlakuan hari ke-15, berat badan mencit kembali diukur. Selisih berat badan sesudah dan sebelum pemberian perlakuan dihitung dan dikelompokkan menjadi 3 kategori, yakni kategori naik, turun dan tetap. Kategori naik berarti terdapat selisih positif di antara kedua pengukuran tersebut yang menandakan kenaikan berat badan. Kategori turun berarti terdapat selisih negatif yang menandakan penurunan berat badan, sedangkan kategori tetap berarti tidak terdapat selisih antara kedua pengukuran yang menandakan tidak terdapat perubahan pada berat badan mencit coba.

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini merupakan data rasio. Hasil tersebut kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak *IBM SPSS Statistics 22*. Uji statistik yang digunakan adalah uji normalitas distribusi data *Kolmogorov-Smirnov* serta uji beda non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney U*.

### Hasil

Adapun data yang diperoleh dari hasil penghitungan adalah sebagai berikut.

Pada tabel 1, dapat dilihat bahwa sebanyak 24 ekor (80%) mencit mengalami penurunan berat

badan dengan rincian 6 ekor (25%) dari kelompok P1, 9 ekor (37,5%) dari kelompok P2 dan 9 ekor (37,5%) dari kelompok P3 apabila dibandingkan dengan total jumlah mencit. Adapun yang mengalami peningkatan berat badan adalah sebanyak 4 ekor (13%) dari total mencit yang seluruhnya berasal dari kelompok kontrol. Sedangkan 2 ekor (7%) sisanya tidak mengalami perubahan berat badan.

Pada data rasio kemudian digunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa distribusi data perubahan berat badan tidak normal. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan dengan uji statistik non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* ( $p < 0,05$ ) menunjukkan nilai signifikansi ( $p$ ) = 0,02 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa ada perbedaan bermakna pemberian ibuprofen dengan perubahan berat badan mencit. Untuk mengetahui lebih spesifik perbandingan setiap dua kelompok uji maka dilakukan uji *Mann-Whitney U*. Adapun hasil uji statistik *Mann-Whitney U* adalah sebagai berikut (table 2). Hasil uji *Mann-Whitney U* menunjukkan signifikansi ( $p$ ) = 0,009 pada perbandingan kelompok P1 terhadap P3, yang berarti perubahan berat badan berbeda bermakna pada kelompok kontrol dan kelompok dosis 104 mg/kgBB. Namun pada perbandingan kelompok P1 terhadap P2 dan kelompok P2 terhadap P3, diperoleh nilai signifikansi ( $p$ ) 0,217 dan 0,065 secara berurutan. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan berat badan tidak berbeda bermakna pada kelompok kontrol terhadap kelompok dosis 52 mg/kgBB dan kelompok dosis 52 mg/kgBB terhadap kelompok dosis 104 mg/kgBB.

Tabel 1. Perubahan berat badan mencit

Kelompok	Jumlah Mencit	Rerata BB Awal (g)	Perubahan berat badan			Rerata BB Akhir (g)	Rerata Perubahan (g)
			Naik	Tetap	Turun		
P1	11	25,64 (±1,36)	4 (36%)	1 (9%)	6 (55%)	24,91 (±2,39)	-0,91 (±2,26)
P2	10	25,8 (±2,78)	0 (0%)	1 (10%)	9 (90%)	23,6 (±2,95)	-2,2 (±2,15)
P3	9	26,44 (±1,13)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	22,33 (±2,74)	-4,11 (±2,62)

Tabel 2. Hasil uji *Mann-Whitney U* perubahan berat badan

Kelompok 1	Kelompok 2	Hasil Uji	Signifikansi
P1	P2	Tidak Berbeda	0,217
	P3	Berbeda	0,009
P2	P3	Tidak Berbeda	0,065

### Diskusi

Meski secara umum ibuprofen dikategorikan sebagai OAINS non-spesifik, namun ibuprofen memiliki kecenderungan untuk menghambat enzim COX-1 yang memproduksi prostaglandin (DeRuiter, 2002). Pada sistem gastrointestinal, prostaglandin berperan dalam meningkatkan sekresi bikarbonat dan mukosa yang melapisi dan melindungi epitel lambung dari cairan asam. Prostaglandin juga mampu menekan produksi asam lambung dengan cara menghambat peningkatan cAMP dalam sel parietal (Cohen, 1987). Apabila produksi prostaglandin dihambat oleh ibuprofen melalui mekanisme inhibisi COX-1, maka produksi asam lambung tidak dapat dikendalikan. Lapisan mukosa lambung yang mengalami penipisan akibat penurunan sekresi akan lebih mudah mengalami iritasi dan menimbulkan erosi pada epitel lambung. Hal ini menyebabkan dapat terjadinya tukak lambung yang diinduksi oleh OAINS (Wallace, 2008).

Iritasi pada lambung dapat menyebabkan nyeri yang menimbulkan turunnya nafsu makan pada mencit. Berat badan mencit yang mengalami penurunan meski tidak dilakukan modifikasi jumlah pakan yang diberikan menunjukkan bahwa ada gangguan nafsu makan yang dapat mengurangi asupan makanan pada mencit. Akibatnya, berat badan yang merupakan indikator status nutrisi pada mencit (Barbosa, *et al.*, 2015) akan menurun oleh karena asupan nutrisi dari makanan yang menurun. Hal ini didukung dengan uji statistik data perubahan berat badan mencit yang menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna pemberian ibuprofen dengan perubahan berat badan mencit, khususnya pada dosis yang lebih tinggi.

Dalam penelitian farmakologis eksperimental, khususnya menggunakan hewan coba, berat badan menjadi faktor penting untuk menentukan dosis. Dosis obat-obat manusia yang akan diujikan pada hewan coba harus dikonversikan terlebih dahulu menggunakan faktor konversi yang sesuai dengan spesies hewan coba tersebut. Adapun berat badan dan luas permukaan tubuh menjadi penentu dalam hasil konversi dosis manusia ke hewan coba maupun sebaliknya. Semakin rendah berat badan, maka semakin kecil pula hasil konversi dosis tersebut (Nair dan Jacob, 2016). Apabila terjadi perubahan berat badan, maka perlu dilakukan penyesuaian terhadap dosis yang diberikan kepada hewan coba. Oleh karena itu, perubahan berat badan menjadi hal yang harus diperhatikan jika

hendak melakukan penelitian dengan menggunakan ibuprofen, khususnya pada mencit.

### Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh ibuprofen per oral terhadap perubahan berat badan mencit betina, diperoleh kesimpulan bahwa pemberian ibuprofen peroral dosis 104 mg/kgBB selama 15 hari dapat menimbulkan penurunan berat badan pada mencit betina.

### Daftar pustaka

- Barbosa, A. Diório, S. Pedrini, S. Nunes, A. Belone, A. Silva, S. Sartori, B. Calvi, S. Vilani-Moreno, F. Pereira, P., 2015. The Relevance of Nutritional Status and Histopathological Findings on the Infectious Process of BALB/c Mice Inoculated with *Lacazia loboi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 57(5): 421-426.
- Blake, K., 2017. Anorexia: Causes, Symptoms and Diagnosis. Diunduh: 28 November 2018 dari <http://www.healthline.com/symptom/anorexia>.
- Cohen, M.M., 1987. Role of endogenous prostaglandins in gastric secretion and mucosal defense. *Clin InvestMed*, 10(3): 226-231.
- DeRuiter, J., 2002. *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID)*. Alabama: Auburn University.
- Drini, M., 2016. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber*, 40(3): 91-93.
- Fokunang, C. Fokunang, E. Frederick, K. Ngameni, B. Ngadjui, B., 2018. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in resource limited countries. *MOJ Toxicology*, 4(1): 5-13.
- Laurence, D. Bacharach, A., 1964. *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics Volume 1*. London and New York: Academic Press.
- Nair, A. Jacob, S., 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(2): 27-31.
- Nall, R., 2017. Abdominal pain and loss of appetite. Diunduh: 28 November 2018 dari <http://www.healthline.com/health/abdominal-pain-and-appetite-loss>.
- Park, S. Chun, H. Kang, C. Sul, D., 2011. Prevention and management of non-

- steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World Journal of Gastroenterology*, 17(42): 4647-4653.
- Sahu, C., 2009. Developmental toxicity of ibuprofen treated mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1(1): 92-102.
- Thiéfin, G. Beaugerie L., 2005. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine*, 72(4): 286-94.
- Wallace, J.L., 2008. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?. *Physiological Reviews*, 88(4): 1547-1565.