

**PENGARUH EKSTRAK DAUN ALPUKAT (*Persea americana* Mill.)
TERHADAP HISTOPATOLOGI LAMBUNG MENCIT (*Mus musculus*
Linn.) YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

SKRIPSI

Oleh:

SITI NUR ANNISAH

NIM. 15620036



JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2019

**PENGARUH EKSTRAK DAUN ALPUKAT (*Persea americana* Mill.)
TERHADAP HISTOPATOLOGI LAMBUNG MENCIT (*Mus musculus*
Linn.) YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

SKRIPSI

Oleh:

SITI NUR ANNISAH

NIM. 15620036

Diajukan Kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

**untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan
dalam Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2019

**PENGARUH EKSTRAK DAUN ALPUKAT (*Persea americana* Mill.)
TERHADAP HISTOPATOLOGI LAMBUNG MENCIT (*Mus musculus*
Linn.) YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

SKRIPSI

Oleh:

SITI NUR ANNISAH

NIM. 15620036

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal 12 Desember 2019

Pembimbing I,

Kholifah Holil, M.Si

NIP. 19751106 200912 2 002

Pembimbing II,

Mujahidin Ahmad, M.Sc.

NIP. 19860512 201903 1 002

Mengetahui,

Ketua Jurusan Biologi



Hamidi, M.Si., D.Sc

NIP.19810201 200901 1 019

**PENGARUH EKSTRAK DAUN ALPUKAT (*Persea americana* Mill.)
TERHADAP HISTOPATOLOGI LAMBUNG MENCIT (*Mus musculus*
Linn.) YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

SKRIPSI

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal 12 Desember 2019

Penguji Utama	Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. NIP. 19710919 200003 2 001	
Ketua Penguji	Dr. Retno Susilowati, M.Si NIP. 19671113 199402 2 001	
Sekretaris Penguji	Kholifah Holil, M.Si NIP. 19751106 200912 2 002	
Anggota Penguji	Mujahidin Ahmad, M.Sc. NIP. 19860512 2019031 002	

Mengetahui,



Ketua Jurusan Biologi

Romadi, M.Si., D.Sc

NIP.19810201 200901 1 019

PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Nur Annisah

NIM : 15620036

Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi /Biologi

Judul Penelitian :Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) Yang Diinduksi Aspirin

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian ini tidak terdapat unsur penjiplakan karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali secara tertulis dikutip dalam naskah dan disebutkan dalam sumber kutipan atau daftar pustaka. Apabila pernyataan hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur penjiplakan, maka saya bersedia untuk mempertanggung jawabkan serta diproses sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Malang, 5 Desember 2019

Yang Membuat Pernyataan



Siti Nur Annisah

NIM. 15620036

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillah puji syukur atas kehadiran Allah SWT. Kupersembahkan sebuah karya kecil kepada orang-orang tersayang dan paling berpengaruh dalam hidup saya terkhusus pada kedua orang tua tercinta Bapak Warijo dan Ibu Tajik Atun yang tiada hentinya telah memberikan semangat, doa, nasehat dan materi atas kelancaran skripsi ini. Doa di setiap sujud sholatmu tak lupa menyebut nama anakmu, semoga Allah SWT menghadiahkan surga untukmu. Tak lupa kepada seluruh keluarga besar dan teman-teman yang selalu meberikan motivasi dan semangat. Semoga Allah SWT senantiasa memberi rahmat dan ridho-Nya untuk kita. Aamiin.

MOTTO

لَا حَوْلَ وَلَا قُوَّةَ إِلَّا بِاللَّهِ الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ

**“Tidak ada daya dan upaya kecuali dengan pertolongan Allah yang Maha
Tinggi lagi Maha Agung**

**Manusia boleh berencana, bermimpi, bercita-cita, dan berusaha untuk
mewujudkannya, namun hanya Allah yang berhak menentukan.**

**Bermimpilah seakan kau akan hidup selamanya. Hiduplah seakan kau akan
mati hari ini (James Dean)**



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayahNya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) Yang Diinduksi Aspirin”. Sholawat serta salam tak lupa terpanjatkan kepada Nabi besar Muhammad SAW yang menuntun manusia dari zaman jahiliyyah hingga zaman islamiyyah.

Penyusunan skripsi ini tentu tidak mampu terselesaikan jika tidak adanya bimbingan, arahan, dukungan, dan support dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag. selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si. selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Romaidi, M.Si., D.Sc, selaku ketua jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P. selaku dosen wali yang senantiasa memberikan pengarahan dan nasehat kepada penulis.
5. Kholifah Holil, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang dengan penuh keikhlasan dan kesabaran memberikan bimbingan, pengarahan, serta motivasi kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
6. Mujahidin Ahmad, M.Sc. selaku dosen pembimbing agama yang dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan serta arahan dalam penyusunan skripsi ini pada kajian Al-Qur'an dan As-Sunnah.
7. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. dan Dr. Retno Susilowati, M.Si. selaku ketua penguji dan penguji utama yang telah memberikan saran, nasehat, dan kritiknya untuk kelancaran penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen, laboran, dan staf administrasi di jurusan Biologi yang membantu memberikan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini.
9. Ustadz Muhamad Basyarudin, M. Si. yang telah memberikan bantuan, arahan, serta masukan yang membangun kepada penulis.

10. Kedua orang tua tercinta Bapak Warijo dan Ibu Tajik Atun beserta seluruh keluarga besar yang selalu mendoakan dan memberi support kepada penulis.
11. Teman-teman Biologi B 2015 yang telah menjadi sahabat sekaligus penyemangat dalam 4 tahun perkuliahan ini.
12. Sahabat SPSS ku Lila Biar Rohmah, S.Si., sahabat penelitianku Ria Akmalia, S.Si., Ilul Inayah, S.Si., Ratna Puspita Sari, S. Si., terima kasih telah menemani, mensupport, membantu, menghibur, dan memberi kekuatan kepada penulis.
13. Sahabat mencitku Naila Arum Rifkiana, S.Si, dan rekan satu bimbingan, Nuri Thobibatus Shofia Al-Faruqi, S.Si., Syafrudin, S.Si., Habibi, S.Si., dan Aulia Ramadhani, S.Si. terimakasih sudah menemani, mensupport, dan membantu penulis.
14. Seluruh penghuni kontrakan fiswan dan seluruh teman-teman Biologi khususnya angkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih telah menjadi teman sekaligus saudara selama 4 tahun perkuliahan hingga berjuang bersama menyelesaikan tugas akhir untuk memperoleh gelar S.Si.

Penulis berharap semoga skripsi ini memberi manfaat kepada pembacanya.
Aamiin.

Malang, 5 Desember 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT.....	xvi
نبذة مختصرة	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.6 Batasan Masalah.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill).....	8
2.1.1 Klasifikasi alpukat (<i>Persea americana</i> Mill).....	8
2.1.2 Morfologi Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.).....	10
2.1.3 Kandungan Fitokimia dan Manfaat Daun Alpukat (<i>Persea</i>	

<i>americana</i> Mill.).....	11
2.2 Mencit (<i>Mus musculus</i> Linn.).....	15
2.2.1 Definisi Mencit (<i>Mus musculus</i> Linn.).....	15
2.2.2 Klasifikasi Mencit (<i>Mus musculus</i> Linn.).....	16
2.3 Lambung.....	16
2.3.1 Anatomi Lambung.....	16
2.3.2 Histologi Lambung.....	18
2.3.3 Fisiologi Lambung	20
2.3.4 Patologi Lambung.....	23
2.4 Aspirin.....	25
2.4.1 Farmakokinetik Aspirin.....	25
2.4.2 Farmakodinamik Aspirin dan Efeknya terhadap Mukosa Lambung...	26
2.5 Hubungan Aspirin dengan Volume Getah Lambung, Keasaman (pH) Getah Lambung, Histologi Lambung, dan Ekstrak Daur Alpukat.....	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
3.1 Rancangan Penelitian.....	30
3.2 Populasi dan Sampel.....	30
3.3 Variabel Penelitian.....	31
3.4 Waktu dan Tempat.....	31
3.5 Prosedur Penelitian.....	32
3.5.1 Persiapan	32
3.5.1.1 Alat dan Bahan.....	32
3.5.1.2 Penghitungan Dosis.....	32

3.5.1.3 Aklimatisasi.....	34
3.5.2 Kegiatan Penelitian.....	34
3.5.2.1 Pembuatan Ekstrak Daun Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.)....	34
3.5.2.2 Pemberian Ekstrak Daun Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.)...	35
3.5.2.3 Pemberian Aspirin.....	35
3.5.2.4 Pemberian Misoprostol.....	35
3.5.2.5 Dislokasi.....	35
3.5.2.6 Pembuatan Preparat Histologi Lambung.....	36
3.5.3 Pengambilan Data.....	37
3.5.3.1 Pengukuran Volume Getah Lambung.....	37
3.5.3.2 Pengukuran Keasaman Getah Lambung.....	37
3.5.3.1 Pengamatan Preparat Histologi Lambung.....	38
3.6 Analisis Data.....	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.) terhadap Volume Getah Lambung Mencit (<i>Mus musculus</i> Linn.) yang Diinduksi Aspirin.....	40
4.2 Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.) terhadap Keasaman (pH) Getah Lambung Mencit (<i>Mus musculus</i> Linn.) yang Diinduksi Aspirin.. ..	47
4.3 Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.) terhadap Histopatologi Lambung Mencit (<i>Mus musculus</i> Linn.) yang Diinduksi Aspirin.....	54
BAB V PENUTUP	63

5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	75



DAFTAR GAMBAR

2.1 Morfologi daun alpukat hijau panjang.....	10
2.2 Jalur asam arakhidonat dalam pembentukan prostaglandin.....	13
2.3 Anatomi lambung.....	17
2.4 Gambaran mikroskopik lambung normal.....	20
2.5 Mekanisme sekresi asam.....	22
2.6 Gambaran Epitel Lambung.....	25
2.7 Struktur kimia aspirin.....	27
3.1 <i>Linea alba</i> abdomen mencit.....	36
3.2 Gambaran mikroskopis mukosa lambung.....	38
4.1 Rata-rata volume getah lambung mencit.....	41
4.2 Rata-rata pH getah lambung mencit.....	48
4.3 Gambaran histopatologi tingkat kerusakan epitel lambung	55
4.4 Rata-rata tingkat kerusakan epitel lambung.....	58

DAFTAR TABEL

2.1 Karakteristik Alpukat Hijau Panjang dan Hijau Bundar.....	9
2.2 Kandungan Fitokimia pada Daun, Buah, dan Biji Alpukat.....	11
3.1 Kriteria Penilaian Histopatologi Gaster Skoring Manja Barthel.....	39
4.1 Hasil Uji Games-Howell ($\alpha = 5\%$) pada Volume Getah Lambung....	42
4.2 Ringkasan ANOVA <i>One-Way</i> ($\alpha = 5\%$) Keasaman Getah Lambung...	49
4.3 Persentase Tingkat Kerusakan Epitel Lambung.....	58
4.4 Ringkasan ANOVA <i>One-Way</i> ($\alpha = 5\%$) Histopatologi Lambung.....	59

ABSTRAK

Annisah, Siti Nur. 2019. **Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin.** Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing Biologi: Kholifah Holil, M.Si.; Pembimbing Agama: Mujahidin Ahmad, M.Sc.

Kata Kunci: Aspirin, Prostaglandin, Mukosa Lambung, Ekstrak Daun Alpukat

Aspirin merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung dengan menghambat kerja enzim COX-1. Terhambatnya enzim COX-1 mengakibatkan terganggunya biosintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai faktor defensif untuk melindungi mukosa lambung dari faktor agresif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap volume getah lambung, keasaman (pH) getah lambung, dan histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin. Jenis penelitian ini adalah eksperimental menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok, pada setiap kelompok diinduksi dengan aspirin 5mg/25grBB mencit satu kali sehari selama 3 hari. Kelompok N tidak diberi perlakuan, kelompok K- diinduksi aspirin tanpa pemberian ekstrak, kelompok K+ diberi misoprostol, kelompok P1 diberi ekstrak daun alpukat dosis 2,5mg/25grBB mencit, P2 dosis 5mg/25grBB mencit, dan P3 dosis 7,5mg/25grBB mencit. Data yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA dan diuji lanjut dengan Duncan. Hasil analisis ANOVA menunjukkan bahwa ekstrak daun alpukat tidak berpengaruh terhadap histopatologi lambung mencit dan tidak berpengaruh terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit. Sedangkan hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa ekstrak daun alpukat berpengaruh terhadap volume getah lambung mencit.

ABSTRACT

Annisah, Siti Nur. 2019. **Effect of Avocado (*Persea americana* Mill.) Leaf Extract on Histopathology of Gastric Mice (*Mus musculus* Linn.) Induced by Aspirin.** Essay. Department of Biology, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Biology Advisor: Kholifah Holil, M. Si.; Religious Counselor: Mujahidin Ahmad, M. Sc.

Keywords: Aspirin, Prostaglandins, Gastric Mucosa, Avocado Leaf Extract

Aspirin is one of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that can cause damage to the gastric mucosa by inhibiting the action of the COX-1 enzyme. Inhibition of the COX-1 enzyme results in disruption of prostaglandin biosynthesis which serves as a defensive factor to protect the gastric mucosa from aggressive factors. Therefore, this study aims to determine the effect of Avocado (*Persea americana* Mill.) Leaf Extract on gastric juice volume, acidity (pH) of gastric juice, and gastric histopathology of mice (*Mus musculus* Linn.) induced by aspirin. This type of research is experimental using a completely randomized design (CRD) with 6 treatments and 4 replications. Experimental animals were divided into 6 groups, in each group induced by aspirin 5 mg/25grBB of mice once a day for 3 days. Group N was not treated, group K- induced aspirin without administration of extract, group K+ was given misoprostol, group P1 was given avocado leaf extract at a dose of 2,5mg/25grBB of mice, P2 dose of 5mg/25grBB of mice, and P3 dose of 7,5mg/25grBB of mice. The data obtained were analyzed by ANOVA and further tested by Duncan. ANOVA analysis results showed that avocado leaf extracts did not affect the histopathology of the stomach of mice and did not affect the acidity (pH) of the gastric juice of mice. While the results of the Kruskal-Wallis test showed that avocado leaf extracts affect the volume of mice's gastric juice.

مستخلص البحث

النساء، سبتي نور. ٢٠١٩. أثر المقتطف الورق الأفوكادو (مطحنة برسي أمريكانا) للمرضية الفئرانة المعدية (المصحف العضلي لين). التي تستقرأ الأسبرين. البحث العلمي. قسم العلم الحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف العلم الحياء: خليفة خليل الماجستير. المشرف الدين: مجاهدين أحمد الماجستير.

الكلمات المفتاحيات: الأسبرين، البروستاجلاندين، الغشاء المخاطي في المعدة، المقتطف الورق الأفوكادو.

الأسبرين هو واحدة من الأدوية المضادة للالتهابات غير المنشطات (OAINS) التي تستطيع ان تسبب التلف في الغشاء المخاطي في المعدة بتشد عمل الخميرة (COX-1). تشدد الخميرة (COX-1) يسبب إعتاب الحيوي البروستاجلاندين الذي يملك الوظيفة عنصرا دفاعيا لحماية الغشاء المخاطي في المعدة من العنصر العدواني.. يحمل الورق الأفوكادو كثيرا من المستحضر المهم مثل الفلافونويد، السابونين، الحمض الطانطاليك، الأحماض الدهنية، بضعة من الفيتامين، وبضعة من المعدني. بسبب ذلك، يهدف هذا البحث لمعرفة أثر المقتطف الورق الأفوكادو (مطحنة برسي أمريكانا) لحجم النسغة المعدة، حموضة (pH) النسغة المعدة، والمرضية الفئرانة المعدية (المصحف العضلي لين). التي تستقرأ الأسبرين. الجنس من هذا البحث هو التجريبي ويستخدم التخطيطية العشوائية الكاملة (RAL) ب ٦ العلاج و ٤ الرجوع. يجرب ان ينقسم الحيوان إلى ٦ الفرقات، كل الفرقات تستقرأ بالأسبرين (5mg/25grBB) الفئران واحدة مرة في اليوم حينما ٣ الأيام. لا يعطى الفرقة (N) العلاج، تستقرأ الفرقة (K-) الأسبرين دون الإعطاء المقتطف. يعطى الفرقة (K+) الميسوبروستول، يعطى الفرقة (P1) المقتطف الورق الأفوكادو بالجرعة (2,5mg/25grBB) الفئران، (P2) بالجرعة (5mg/25grBB) الفئران.. البيانات التي تنال ان تحلل ب (ANOVA) وتختبر التالي ب (Duncan). يدل حاصل التحليل (ANOVA) أنّ المقتطف الورق الأفوكادو لا يؤثر المرضية الفئرانة المعدية و لا يؤثر حموضة (pH) النسغة الفئرانة المعدية. أما حاصل الاختبار (Kruskal-Wallis) يدل أنّ المقتطف الورق الأفوكادو يؤثر حجم النسغة المعدة.

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gastritis merupakan penyakit inflamasi yang terjadi karena adanya pengikisan pada mukosa dan submukosa lambung (Rugge, 2011). Penyakit gastritis menjadi satu di antara beberapa penyakit terbanyak yang diderita oleh pasien di dunia (Mustaqim, 2017). Indonesia menempati urutan penderita gastritis tertinggi nomer empat setelah USA (Kurnijasanti, 2014). Persentase angka kejadian rusaknya mukosa lambung (gastritis) di Indonesia cukup besar, yaitu mencapai 40,8%. Angka kejadian gastritis paling tinggi yaitu di kota Medan, mencapai 91,6% dan di beberapa kota lainnya seperti Jakarta 50%, Denpasar 46%, Palembang 35,3%, Bandung 32,5%, Aceh 31,7%, Surabaya 31,2%, dan Pontianak 31,2% (Islamiah, 2017).

Penyakit gastritis yang memiliki angka penderita cukup tinggi tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor, misalnya ketika seseorang dalam kondisi stress (Suprijono, 2011). Penyebab lain dari penyakit gastritis yaitu gaya hidup yang tidak sehat, seperti merokok, konsumsi alkohol, serta konsumsi makanan pedas dan asam (Harish, 2016). Selain itu, gastritis juga disebabkan oleh infeksi bakteri *Helicobacter pylori* dan konsumsi obat anti inflamasi non steroid (OAINS) (Lerner, 2016; Zak, 2014).

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan jenis obat yang paling banyak digunakan untuk mendapatkan efek analgetika, antipiretika, dan antiinflamasi (Mustaqim, 2017). Konsumsi OAINS dapat berakibat pada rusaknya mukosa lambung yang dapat terjadi melalui dua cara, yaitu secara topikal dan sistemik. Kerusakan secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam sedangkan kerusakan secara sistemik terjadi melalui penurunan produksi prostaglandin secara signifikan (Amrulloh, 2016).

Beberapa anggota obat anti inflamasi non steroid (OAINS) diantaranya adalah ibuprofen, naproxen, dan aspirin (Marcial, 2011). Aspirin merupakan satu dari sekian jenis obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada mukosa lambung dengan menghambat

kerja enzim *cyclo-oxygenase* (COX) (Ritu, 2012). Aspirin memiliki efek lebih besar dalam menghambat enzim COX-1 dari pada COX-2 (Rachmawati, 2010). Terhambatnya enzim COX-1 dapat mengakibatkan kerusakan mukosa lambung melalui penghambatan asam arakhidonat untuk biosintesis prostaglandin sehingga produksi prostaglandin menurun (Simbolon, 2018). Prostaglandin merupakan aspek pertahanan mukosa lambung yang dapat melindungi lambung dari kerusakan. Terhambatnya produksi prostaglandin akan menyebabkan terjadinya gangguan barrier mukosa lambung, menurunnya sekresi mukus dan bikarbonat, berkurangnya aliran darah ke mukosa, dan proses regenerasi sel epitel lambung terhambat sehingga mudah terserang tukak lambung (gastritis) (Rachmawati, 2010).

Terhambatnya produksi prostaglandin akibat konsumsi aspirin tersebut dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung. Kerusakan mukosa ditandai dengan menurunnya integritas sel epitel berupa adanya kerusakan sel epitel dan hemoragi pada daerah lamina propria mukosa. Selain itu, sel-sel epitel pada mukosa lisis dan mengelupas, nukleus membesar, kromatin nuklear menggumpal dan menipis. Kerusakan tersebut biasanya disertai dengan lepasnya sel epitel pada mukosa (Kauffmann, 1989). Apabila proses inflamasi ini terjadi secara terus-menerus maka kerusakan akan meluas hingga mencapai daerah muskularis mukosa (Haqiqi, 2015).

Inflamasi mukosa lambung yang terjadi secara terus-menerus tanpa adanya terapi yang efektif dapat mengakibatkan kerusakan semakin parah hingga mencapai daerah muskularis. Menurut Raini (2009), menyatakan bahwa kerusakan mukosa lambung disertai inflamasi yang disebabkan oleh aspirin tersebut dapat ditangani dengan analog prostaglandin, seperti misoprostol. Misoprostol merupakan analog PGE₁ yang dapat menghambat sekresi asam lambung serta mencegah lesi lambung dengan cara bekerja langsung pada sel parietal lambung. Selain itu, misoprostol juga dapat meningkatkan aliran darah ke mukosa, memperbaiki resistensi selular, meningkatkan permeabilitas sel epitel lambung, dan meningkatkan regenerasi sel epitel lambung. Namun, penggunaan misoprostol memiliki efek samping yang lebih serius dibandingkan obat terapi gastritis lainnya. Efek samping atas penggunaan misoprostol dapat berupa diare,

mual, kram, pusing, sakit kepala, serta dapat menginduksi pematangan serviks dan bersifat uterotonik sehingga dapat menyebabkan kontraksi uterus.

Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan misoprostol tersebut, maka perlu dilakukan pengobatan lain untuk mengurangi kerusakan mukosa lambung pada penderita gastritis. Satu di antara beberapa cara yang dapat dilakukan yaitu dengan penggunaan obat alternatif, misalnya obat alternatif alami dari tumbuhan. Tumbuhan di bumi yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan sandang, papan, dan pangan beberapa diantaranya sangat berpotensi sebagai obat alternatif untuk mengurangi kerusakan mukosa lambung. Tumbuh-tumbuhan di bumi merupakan berkah dan nikmat yang dikaruniakan Allah SWT kepada seluruh makhluk-Nya karena memiliki banyak manfaat, sebagaimana dalam Q.S. Asy-Syu'ara (26): 7, berikut ini:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (Q.S. Asy-Syu'ara (26): 7).

Kalimat “أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ” berarti apakah mereka tidak melihat ke bumi, merupakan kata yang mengandung batas akhir. Dengan demikian, dalam penggalan ayat ini memberikan isyarat bahwa manusia harus meluaskan pandangannya hingga mencapai batas kemampuannya untuk mengetahui kebesaran dan kekuasaan Allah SWT (Shihab, 2002). Al-Jazairi (2009) menafsirkan arti kalimat “زَوْجٍ كَرِيمٍ” yaitu dari jenis yang mulia. Sedangkan menurut Al-Qurthubi (2009), kata “زَوْجٍ” artinya warna, mengindikasikan beraneka macam atau ragam tumbuhan dan kata “كَرِيمٍ” artinya baik dan mulia berasal dari kata “*al-karaam*” dalam bahasa Arab artinya *al-fadhl* (keutamaan), sehingga maknanya yaitu tumbuhan yang memiliki banyak manfaat. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa tumbuh-tumbuhan yang diciptakan oleh Allah SWT mengandung banyak manfaat di dalamnya.

Ciri-ciri tumbuhan yang bermanfaat yaitu tidak bersifat merugikan untuk makhluk hidup. Beraneka ragam tumbuhan tersebut sangat berpeluang untuk

dieksplorasi dan dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari, misalnya dimanfaatkan sebagai obat alternatif. Satu dari berbagai macam tumbuhan bermanfaat yang banyak dijadikan sebagai obat alternatif yaitu alpukat.

Alpukat (*Persea americana* Mill.) merupakan tanaman buah kaya anti oksidan (Sutrisna, 2015) yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan pangan menyehatkan sekaligus obat untuk mengurangi resiko terkena penyakit tidak menular (Halimah, 2014; Folasade, 2016). Tanaman alpukat digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit seperti maag kronis (Malangngi, 2012). Daun merupakan bagian dari tanaman alpukat yang memiliki kandungan fitokimia paling tinggi. Beberapa senyawa yang terkandung dalam daun alpukat yaitu polifenol, flavonoid, tannin, triterpenoid, monoterpenoid, seskuiterpenoid, alkaloid, dan beberapa asam lemak tidak jenuh (Arukwe, 2012). Selain itu, kandungan protein, karbohidrat, serat, dan vitamin seperti vitamin A, B1, B2, D dan E, serta beberapa mineral seperti sodium, potassium, kalsium, magnesium, fosfor, dan silikon juga terdapat dalam daun alpukat (Duarte, 2016; Arukwe, 2012).

Berdasarkan kandungan fitokimia daun alpukat tersebut, kemungkinan daun alpukat berpotensi untuk memperbaiki kerusakan mukosa lambung pada penderita gastritis. Hal tersebut dikarenakan kandungan flavonoid pada daun alpukat memiliki aktivitas antioksidan untuk melindungi sel dari kerusakan akibat stress oksidatif dan agen toksik (Sutrisna, 2015). Tanin berperan sebagai astringen yang dapat mempresipitasi mikro protein dan membentuk lapisan untuk melindungi mukosa lambung dari enzim proteolitik serta melawan toksik (Salawu, 2009). Beberapa mineral dalam daun alpukat seperti magnesium dapat menetralkan asam lambung (Ivalia, 2016). Kandungan asam linoleat dalam daun alpukat termasuk kelompok asam lemak tidak jenuh untuk pembentukan asam arakhidonat. Asam arakhidonat adalah prekursor prostaglandin (PGE2) yang berperan dalam pembentukan mukus pada lapisan mukosa lambung (Khatri, 2012; Thorne, 2004).

Meningkatnya produksi prostaglandin melalui pemberian ekstrak daun alpukat diharapkan mampu memperbaiki kerusakan mukosa lambung sehingga produksi mukus dan bikarbonat akan meningkat. Dengan tingginya produksi

mukus dan bikarbonat maka mukosa lambung akan terproteksi dari asam yang dihasilkan oleh lambung itu sendiri sehingga mempengaruhi volume getah lambung dan keasaman getah lambung akan menurun. Selain itu, mukus yang dapat memproteksi mukosa lambung tersebut dapat mengurangi kerusakan secara histologis yang ditandai dengan adanya deskuamasi, erosi, dan ulserasi pada epitel mukosa lambung.

Hasil penelitian Owoyele (2015), menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 200 mg/kgBB secara signifikan mampu mengurangi index ulser sebesar 3,81 dan menurunkan keasaman getah lambung sebesar 84,9 pada tikus wistar yang diinduksi dengan indometasin. Hal ini didukung pula oleh penelitian Oluwole (2011) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 200 mg/kgBB signifikan menghambat peningkatan histamin yang dapat menstimulasi sekresi asam lambung sebesar 2,55 $\mu\text{Eq/liter/10menit}$. Namun demikian, pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 200 mg/kgBB tersebut tidak signifikan mengurangi sekresi asam lambung sebesar 0,23 $\mu\text{Eq/liter/10menit}$ pada tikus wistar. Pada penelitian Adeyemi (2002) menunjukkan bahwa ekstrak daun alpukat pada dosis 200 mg/kgBB tidak mampu menghambat sintesis prostaglandin. Menurut Kaur (2018), prostaglandin berperan penting dalam pembentukan mukus pada mukosa pencernaan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memperoleh dosis lebih optimal untuk mengurangi sekresi asam lambung sesuai dosis yang digunakan oleh Adeyemi (2002), Oluwole (2011), dan Owoyele (2015) pada tikus wistar yang kemudian dikonversikan ke dalam berat badan mencit menjadi 5 mg/25grBB mencit. Dosis lain dalam penelitian ini diambil rentang setengah di bawah dan di atas dari dosis penelitian tersebut sehingga pada penelitian ini menggunakan dosis 2,5 mg/25grBB mencit, 5 mg/25grBB mencit, dan 7,5 mg/25grBB mencit sebagai obat alternatif untuk mengurangi kerusakan mukosa lambung.

Berdasarkan latar belakang di atas, diharapkan ekstrak daun alpukat dapat berkontribusi sebagai obat alternatif untuk memperbaiki kerusakan mukosa lambung pada penderita gastritis. Hal tersebut yang melatarbelakangi dilakukannya penelitian yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea*

americana Mill.) Terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) Yang Diinduksi Aspirin”.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap volume getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin?
2. Apakah ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin?
3. Apakah ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin?

1.3 Tujuan

Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui:

1. Pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap volume getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.
2. Pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.
3. Pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.

1.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Ekstrak daun alpukat (*Persea Americana* Mill.) berpengaruh terhadap volume getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.
2. Ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.
3. Ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap volume getah lambung, keasaman (pH) getah lambung, dan histopatologi lambung mencit yang diinduksi aspirin.

2. Manfaat aplikatif

Ekstrak daun alpukat (*Persea Americana* Mill.) diharapkan dapat dijadikan sebagai obat alternatif untuk memperbaiki kerusakan mukosa lambung.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Penelitian ini menggunakan simplisia daun alpukat varietas hijau panjang yang diperoleh dari Materia Medika dan diekstraksi dengan pelarut aquades menggunakan metode maserasi.
2. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan aspirin dengan dosis 5mg/25grBB mencit diberikan satu kali sehari secara oral pada hari ke 8 - 10.
3. Ekstrak daun alpukat dengan dosis 2,5 mg/25grBB mencit, 5 mg/25grBB mencit, dan 7,5 mg/25grBB mencit diberikan satu kali dalam sehari selama 7 hari secara oral pada hari ke11-17.
4. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan *strain* Balb/c, usia1,5-2 bulan, berat badan 20-25 gram, sehat, lincah, dan rambutnya tidak rontok.
5. Parameter yang diamati yaitu volume getah lambung, keasaman (pH) getah lambung, dan histopatologi lambung mencit yang ditandai dengan adanya kerusakan sel epitel (deskuamasi, erosi, dan ulserasi) pada mukosa lambung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Alpukat (*Persea americana* Mill.) merupakan tanaman obat dari Amerika Tengah yang termasuk dalam family Lauraceae (Ranade, 2015). Tanaman ini telah menyebar dan dapat tumbuh subur di seluruh negara tropis maupun subtropis, termasuk Indonesia. Buah alpukat (*Persea americana* Mill.) termasuk dalam kelompok buah yang digemari oleh masyarakat Indonesia karena tidak hanya enak rasanya namun juga tinggi akan kandungan antioksidan di dalamnya (Adeyemi, 2002; Halimah, 2014). Tanaman alpukat telah dijadikan sebagai tanaman obat di Brazil Selatan untuk mengobati berbagai penyakit seperti tukak lambung (gastritis) (Somensi, 2017).

2.1.1 Klasifikasi Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Kedudukan tanaman alpukat (*Persea americana* Mill.) dalam sistem taksonomi (klasifikasi) tumbuhan tinggi adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Ranales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Persea</i>
Spesies	: <i>Persea americana</i> Mill. (Tjitrosoepomo, 1988).

Marsigit (2016) menyebutkan bahwa terdapat beberapa varietas alpukat di Indonesia baik yang unggul maupun tidak unggul. Varietas tidak unggul merupakan varietas alpukat yang tidak direkomendasikan untuk dikembangkan dan hanya dijadikan sebagai plasma nutfah. Sedangkan varietas unggul merupakan varietas yang sangat berpotensi dan menghasilkan alpukat dalam jumlah banyak dengan kualitas baik. Beberapa alpukat yang termasuk dalam varietas tidak unggul yaitu varietas Merah Panjang, Merah Bundar, Dickson, Butler, Winslowson, Benik, Puebla, Fuerte, Collinson, Waldin, Ganter, Mexcola, Duke, Ryan, Leucadia, Queen, dan Edranol. Sedangkan alpukat yang termasuk dalam varietas unggul yaitu varietas hijau panjang dan hijau bundar. Karakteristik

pembeda antara varietas hijau panjang dan hijau bundar dapat dilihat pada tabel 2.1.

2.1 Karakteristik Alpukat Hijau Panjang dan Hijau Bundar.

Karakteristik	Hijau Panjang	Hijau Bundar
Tinggi pohon	5-8 meter	6-8 meter
Bentuk daun	Bulat panjang tepi daun rata	Bulat panjang tepi daun berombak
Berat buah	0,3-0,5 kg	0,3-0,4 kg
Bentuk buah	Pear (<i>pyrirofm</i>)	Lonjong
Rasa buah	Enak, gurih, sedikit lunak	Enak, gurih, sedikit kering
Panjang buah	14,87 cm	9,98 cm
Diameter buah	7,22 cm	9,05 cm
Tebal daging buah	56,15 mm	39,74 mm
Tebal kulit	1,56 mm	0,69 mm

Sumber: Marsigit, 2016.

Banyaknya varietas buah alpukat ini merupakan suatu contoh bahwa setiap tumbuhan memiliki ciri khas yang membedakannya dengan tumbuhan lain dan setiap macam tumbuhan jenisnya juga berbeda-beda. Hal ini sesuai dengan penjelasan dalam Q.S.Thahaa (20): 53.

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَوَسَّلَكَ لَكُمُ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّنْ

نَبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

“yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam” (Q.S. Thahaa (20): 53).

Menurut Al-Maraghiy (1974) menyebutkan bahwa kata شَتَّى merupakan bentuk jama' dari syatit seperti marid jama'nya adalah marda yang berarti bermacam-macam manfaat, rasa, warna, dan bentuk. Sedangkan menurut Al-Jazairi (2009), kata شَتَّى memiliki makna beraneka warna serta rasa. Asy-Syuyuthi (1990) menjelaskan bahwa kata شَتَّى menjadi kata sifat bagi kata أَزْوَاجًا maksudnya adalah yang berbeda-beda warna dan rasa serta meliputi perbedaan lainnya. Kata شَتَّى berasal dari kata kerja yang artinya تَفَرَّقَ atau berbeda-beda, sehingga arti dari

kalimat "أزواجاً من نبات شتى" adalah macam-macam tumbuhan berdasarkan bentuk, warna, maupun rasanya.

Penjelasan dari berbagai ahli tafsir tersebut menunjukkan bahwa setiap tumbuhan memiliki perbedaan meskipun jenisnya sama. Perbedaan tersebut dapat berupa bentuk, warna, rasa, manfaat, serta rasanya. Hal ini sama seperti alpukat yang terdiri atas beberapa varietas dan setiap varietas tersebut memiliki perbedaan yang membedakannya dengan varietas-varietas lain.

2.1.2 Morfologi Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Tanaman alpukat (*Persea americana* Mill.) berupa pohon dengan tinggi 3-10 meter dan pada varietas hijau panjang diketahui bahwa tinggi pohon mencapai 5-8 meter. Alpukat varietas hijau panjang memiliki ranting tegak dan berambut halus serta daun bertangkai yang berdesakan di ujung ranting. Daun alpukat berbentuk bulat panjang tepi daun rata dan berambut pada kedua sisi permukaannya kemudian rambut tersebut akan hilang sehingga permukaan menjadi licin (Kurniawan, 2014; Rukmana, 1997; Utomo, 2016).



Gambar 2.1 Morfologi Daun Alpukat Hijau Panjang (dokumentasi pribadi).

Daun alpukat memiliki panjang 10-20 cm, lebar 3 cm, dan panjang tangkai 1,5-5 cm. Pada tanaman alpukat daunnya disebut daun tidak lengkap karena hanya terdiri dari tangkai dan helaian saja tanpa adanya pelepah daun. Warna dari daun alpukat ini yaitu hijau tua dan berwarna hijau muda hingga agak kemerahan pada bagian pucuknya (Sumiarsih, 1993; Tersono, 2008).

2.1.3 Kandungan Fitokimia dan Manfaat Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Tanaman alpukat (*Persea americana* Mill.) merupakan tanaman yang telah banyak berkontribusi sebagai obat tradisional. Daun alpukat memiliki kandungan fitokimia, makro nutrien, serta mineral yang beberapa diantaranya lebih tinggi kuantitasnya dibandingkan dengan yang terkandung dalam buah maupun biji (Henry, 2015; Arukwe, 2012). Terdapat kandungan protein, vitamin A, B1, B2, C, serta vitamin D dan E dalam daun alpukat. Beberapa asam lemak omega, fitosterol, tokoferol, squalene, sodium, potassium, kalsium, magnesium, fosfor, dan silikon juga terkandung dalam daun alpukat (Duarte, 2016; Henry, 2015). Berikut ini adalah pemaparan tentang kandungan fitokimia daun alpukat yang telah dikemukakan oleh Arukwe (2012) sebagaimana dalam tabel 2.2 berikut.

2.2 Kandungan Fitokimia pada Daun, Buah, dan Biji Alpukat (mg/100 gram).

KandunganFitokimia	Daun	Buah	Biji
Saponin	1,29±0,08	0,14±0,01	19,21±2,81
Tanin	0,68±0,06	0,12±0,03	0,24±0,12
Flavonoid	8,11±0,14	4,25±0,16	1,90±0,07
Lemak	4,01±0,16	29,94±1,24	16,54±2,10
Sodium	80,42±9,12	12,61±1,19	0,30±0,02
Kalsium	56,13±3,31	210,08±0,17	14,15±3,01
Magnesium	75,60±13,31	26,89±4,01	26,16±5,90
Fosfor	48,98±5,50	51,00±6,12	31,33±6,11
Potassium	148,92±0,12	385,14±12,01	100,83±5,64
Serat	38,40±5,12	2,06±0,33	3,10±0,18

Sumber: Arukwe, 2012.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ozolua (2009) menunjukkan bahwa buah dan daun alpukat berpotensi sebagai obat alami untuk menurunkan kadar kolesterol total. Menurut Duarte (2016), potasium yang terkandung dalam daun alpukat memiliki kadar sangat tinggi mencapai 339 mg/100 gr dilaporkan berfungsi dalam meregulasi aktivitas otot serta dapat mengurangi resiko penyakit kardiovaskular. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Camalia (2017) menunjukkan bahwa air rebusan daun alpukat berpotensi untuk menurunkan tekanan darah pada lansia yang menderita hipertensi. Hal tersebut dikarenakan daun alpukat berfungsi sebagai diuretik sehingga dapat mengurangi tekanan darah dan batu ginjal. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Adeyemi, 2002;

Arukwe; 2012) menunjukkan bahwa daun alpukat juga memiliki aktivitas sebagai analgesik dan berperan sebagai hepatoprotektor.

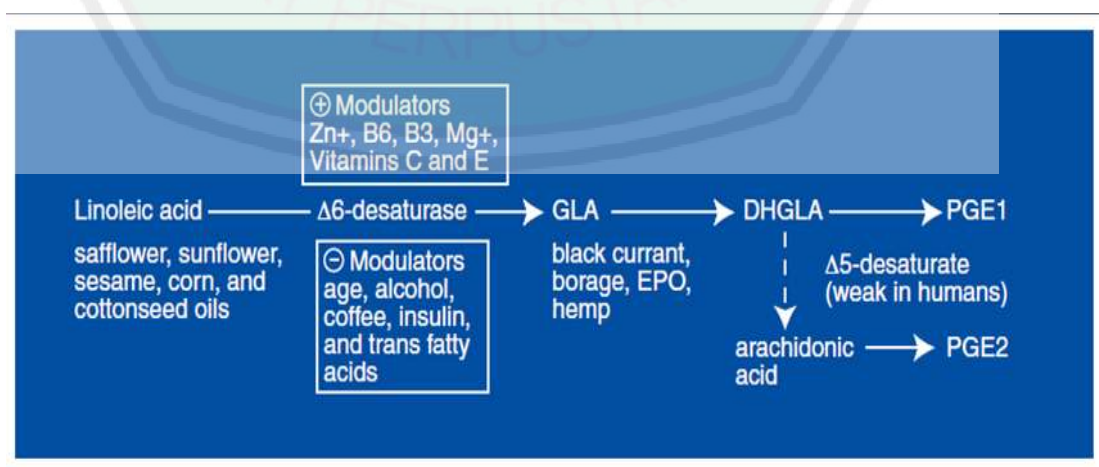
Beberapa penelitian mengenai kandungan fitokimia daun alpukat menunjukkan bahwa daun alpukat diketahui mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antibiotik, antiinflamasi, dan bersifat antibakteri pada jaringan (Ozolua, 2009; Henry, 2015; Anggorowati, 2016; Mardiyarningsih, 2014). Kandungan flavonoid pada daun alpukat dilaporkan lebih besar dari pada yang terkandung dalam buah maupun biji, yaitu sebesar 8 mg/100 gram ekstrak daun alpukat (Arukwe, 2012). Selain itu, daun alpukat juga diketahui mengandung vitamin C dengan kadar yang tinggi. Fungsi dari flavonoid dan vitamin C yaitu dapat berperan sebagai antioksidan di dalam tubuh (Henry, 2015). Anggorowati (2016) menyebutkan bahwa senyawa flavonoid bersifat sebagai antioksidan yang berperan untuk menghambat kemungkinan terjadinya penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung, peradangan, kanker, keropos tulang, dan penuaan dini.

Efek anti oksidan senyawa flavonoid berperan untuk melindungi sel dari kerusakan akibat *singlet oxygen*, *superoxide*, *peroxyl radicals*, *hydroxyl radicals*, dan *peroxy nitrite* yang berperan dalam patogenesis gastritis. Flavonoid mampu menjadi agen sitoproteksi bagi lambung dengan cara menstabilisasi membran dan mempengaruhi beberapa proses metabolisme intermediet serta menghambat peroksidasi lipid dengan cara meningkatkan aktivitas enzim Superoksida Dismutase (SOD). Selain itu, senyawa flavonoid mampu meningkatkan kandungan prostaglandin mukosa lambung dengan menstimulasi enzim siklooksigenase-1 (COX-1) (Islamiah, 2017).

Daun alpukat mengandung tanin yang merupakan golongan polifenol dan dapat berfungsi sebagai astringen. Salawu (2009) menyatakan bahwa fungsi tanin sebagai astringen memiliki efek dalam memproteksi membran mukosa dan mempertahankan integritas mukosa lambung dari enzim proteolitik serta iritan dari bahan-bahan kimia. Hal tersebut didukung oleh pernyataan Neyres (2012) bahwa tanin juga dapat mempresipitasi mikroprotein pada daerah lesi mukosa lambung sehingga membentuk lapisan protektif tipis yang melindungi dari faktor iritan dan enzim proteolitik.

Perlindungan pada mukosa lambung akibat iritan juga diperoleh dari kandungan saponin yang memiliki efek penghambatan pada lesi mukosa lambung sebagai protektor membran mukosa (Morikawa, 2006). Selain itu, untuk mengurangi kerusakan mukosa juga dikarenakan oleh kandungan beberapa mineral dalam daun alpukat. Daun alpukat mengandung alumunium, sodium, kalsium, fosfor, alumunium, dan magnesium (Arukwe, 2012). Beberapa mineral seperti magnesium, kalsium, dan sodium termasuk basa yang dapat menetralkan asam lambung (Tomina, 2014). Alumunium dan magnesium merupakan bahan yang dijadikan sebagai komposisi antasida untuk menetralkan asam lambung pada penderita gastritis (Hamid, 2012).

Terdapat dua jenis asam lemak yang terkandung dalam daun alpukat, yaitu asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh. Asam lemak tidak jenuh yang terkandung dalam daun alpukat seperti asam linoleat merupakan prekursor asam arakhidonat untuk pembentukan prostaglandin (Kaur, 2018, Arukwe, 2012). Sato (2004) menyebutkan bahwa dalam pembentukan prostaglandin, dengan bantuan enzim δ -6-desaturase, asam linoleat akan diubah menjadi γ -linoleic acid (GLA). Selanjutnya, GLA akan diubah menjadi *dihomo*- γ -linoleic acid (DHGLA) dengan bantuan enzim δ -5-desaturase. DHGLA tersebut selanjutnya akan diubah menjadi prostaglandin PGE1 dan asam arakhidonat. Asam arakhidonat merupakan prekursor PGE2 yang berfungsi dalam meningkatkan produksi mukus dan bikarbonat pada lapisan mukosa lambung. Proses terbentuknya PGE2 telah dijelaskan oleh Thorne (2004) sebagaimana dalam gambar 2.2 berikut ini.



Gambar 2.2 Jalur dalam Pembentukan Prostaglandin (Thorne, 2004).

PGE2 merupakan *gastroprotective compound* yang berfungsi dalam meningkatkan fungsi pertahanan mukosa lambung. Fungsi pertahanan tersebut dilakukan dengan cara meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, menjaga aliran darah, serta menjaga integritas endotel dan sel mast. Ketersediaan PGE2 dalam jumlah yang cukup mampu menjaga produksi mukus untuk melindungi permukaan mukosa dari asam yang dihasilkan oleh lambung (Nishizaki, 1994). Menurut Hoshino (2011), PGE2 memiliki efek sitoprotektif yang kuat pada mukosa lambung melalui perannya dalam berbagai mekanisme tidak langsung, seperti menghambat motilitas lambung, menghambat sekresi asam, menghambat radikal bebas, dan mengatur mekanisme syaraf pada lambung. Menurut Amrulloh (2016), prostaglandin (PGE2) memperkuat pertahanan mukosa lambung dengan cara meningkatkan kadar fosfolipid mukosa lambung sehingga hidrofobisitas permukaan lambung meningkat dan selanjutnya akan mengurangi difusi balik ion hidrogen.

Takeuchi (2017) menjelaskan bahwa prostaglandin terlibat dalam regulasi beberapa fungsi lambung seperti meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat melalui reseptor EP4 serta menghambat asam atau motilitas sel parietal di lambung melalui reseptor EP1 dan EP3. Mekanisme penghambatan oleh PGE2 diperantarai oleh reseptor EP3 melalui dua cara, yaitu bekerja secara langsung dengan cara menghambat sekresi asam pada sel parietal dan bekerja secara tidak langsung dengan cara menghambat pembebasan histamin pada sel-sel ECL. Selain itu, prostaglandin juga dapat meningkatkan aliran darah pada mukosa lambung melalui reseptor EP2, EP3, dan EP4 sehingga aliran nutrisi pada mukosa lambung terjaga. Oleh sebab itu, rendahnya produksi prostaglandin (PGE2) pada lambung dapat mengakibatkan meningkatnya kadar asam dan menurunkan produksi mukus sehingga terjadi ketidakseimbangan produksi antara keduanya.

Berdasarkan kandungan senyawa-senyawa fitokimia dalam daun alpukat tersebut, kemungkinan daun alpukat memiliki banyak manfaat untuk berbagai macam penyakit. Penggunaan obat alternatif dengan kadar dan kandungan fitokimia yang sesuai dapat digunakan sebagai bentuk ikhtiar dalam mengobati penyakit. Hal ini sebagaimana dalam hadits Nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan oleh Imam Muslim (2204):

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu Wa Ta’ala” (HR. Imam Muslim: 2204).

Lafadz yang memiliki arti bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya adalah bersifat umum, mencakup segala penyakit dan segala macam obat yang dapat menyembuhkan penderita, karena sesungguhnya Allah telah menyiapkan segala macam obat untuk menyembuhkan penyakit (Al-Jauziyah, 1994). Kata دَاءٍ دَوَاءٌ mempunyai arti bahwa setiap penyakit pasti memiliki obat yang sesuai dengan jenis penyakit tersebut. Namun, setiap usaha pengobatan yang dilakukan kembali pada Allah SWT karena kuasa untuk menyembuhkan penyakit hanya Allah SWT.

2.2 Mencit (*Mus musculus* Linn.)

2.2.1 Definisi Mencit (*Mus musculus* Linn.)

Mencit (*Mus musculus* Linn.) termasuk hewan pengerat yang tidak memiliki kelenjar keringat seperti kebanyakan hewan-hewan lainnya. Berat badan mencit dapat mencapai 18-20 gram pada usia 4 minggu. Hewan pengerat ini termasuk ke dalam kelompok hewan yang sering digunakan sebagai hewan coba. Hal ini dikarenakan mencit dapat berkembangbiak dengan cepat, mudah dipelihara, harganya lebih ekonomis, tahan terhadap penyakit, dan lebih jinak (Kusumawati, 2004).

Pemanfaatan mencit sebagai hewan coba tersebut termasuk dalam nikmat Allah SWT yang dilimpahkan kepada makhluknya. Hal ini sebagaimana dalam Q.S. Luqman (31): 20, berikut ini:

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُم مَّا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعَمَهُ ظَاهِرَةً وَبَاطِنَةً وَمِنَ

النَّاسِ مَنْ يُجَادِلُ فِي اللَّهِ بِغَيْرِ عِلْمٍ وَلَا هُدًى وَلَا كِتَابٍ مُنِيرٍ ﴿٢٠﴾

“Tidakkah kamu perhatikan sesungguhnya Allah telah menundukkan untuk (kepentingan) mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin. Dan di antara manusia ada yang membantah tentang (keesaan) Allah tanpa ilmu pengetahuan atau petunjuk dan tanpa Kitab yang memberi penerangan” (Q.S. Luqman (31): 20).

Kata سَخَّرَ memiliki makna *menundukkannya* sehingga lafadz سَخَّرَ لَكُمْ mengandung makna *menundukkannya bagi kalian untuk kepentingan kalian*. Lafadz مَا فِي السَّمَوَاتِ bermakna *apa yang ada di langit*, berupa matahari, bulan, bintang-bintang, angin, dan hujan dan مَا فِي الْأَرْضِ berarti *apa yang ada di bumi*, seperti pepohonan, sungai, gunung, lembah, laut, beraneka ragam hewan, dan bahan tambang (Al-Jazairi, 2009). Allah SWT menyebutkan bahwa Dia telah memberikan nikmat-nikmat-Nya kepada anak Adam dan Allah telah menundukkan bagi mereka apa yang ada di langit seperti matahari, bulan, bintang, dan malaikat, serta mendatangkan berbagai manfaat bagi mereka. Kata وَمَا فِي الْأَرْضِ “Dan apa yang ada di bumi” bersifat umum, termasuk pegunungan, pepohonan, dan masih banyak lagi (Al-Qurthubi, 2009). Penjelasan tersebut menunjukkan bahwa segala sesuatu nikmat Allah SWT yang ada di bumi tersebut termasuk mencit. Mencit dapat dimanfaatkan untuk kepentingan manusia terutama dalam dunia pendidikan sebagai hewan percobaan.

2.2.2 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus* Linn.)

Secara taksonomi, klasifikasi mencit menurut Boolootion (1991) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> Linn.

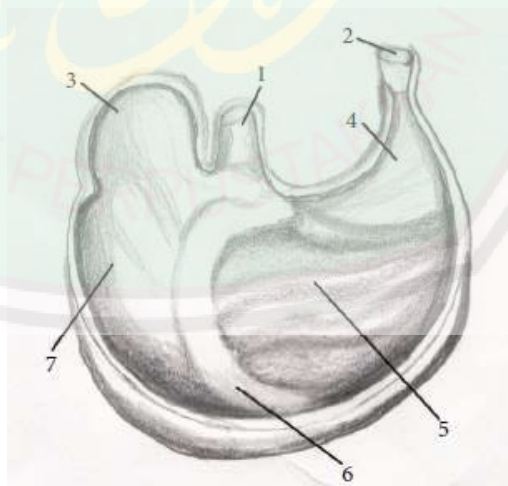
2.3 Lambung

2.3.1 Anatomi Lambung

Lambung merupakan saluran pencernaan berbentuk seperti huruf J yang berhubungan dengan esofagus. Letak lambung berada di sebelah kiri hati, di depan pankreas dan limpa, menempel pada sebelah kiri fundus uteri di bawah diafragma (Waugh, 2014; Ellis, 2011). Lambung pada sebagian besar mamalia terdiri atas dua daerah, yaitu lambung kelenjar dan lambung non kelenjar. Lambung non kelenjar merupakan pintu masuk yang menghubungkan esofagus

dengan lambung (Soybel, 2005; Ghoshal, 1989). Letak dari lambung non kelenjar ini yaitu pada daerah sebelum kardia (Stevens, 1996). Lambung non kelenjar dapat meluas hingga mampu menampung sekitar 60% dari volume total lambung (Miller, 1996). Ciri-ciri lambung non kelenjar yaitu berwarna keabu-abuan, ber dinding tipis, dan terlihat sedikit transparan. Sedangkan lambung kelenjar merupakan daerah lambung yang terdapat banyak kelenjar lambung dan ciri-cirinya yaitu berwarna putih serta memiliki dinding yang tebal (Ghoshal, 1989).

Secara anatomi, lambung mencit terdiri atas tiga bagian, yaitu kardia, korpus, dan pylorus (Dare, 2012). Daerah kardia adalah bagian lambung yang memiliki luas sangat sempit dan merupakan zona pembatas dekat *gastroesophageal junction*. Bagian gastroesofageal merupakan daerah peralihan yang membatasi antara lambung dengan esofagus (Miller, 1996; Soybel, 2005; Ellis, 2011). Korpus merupakan bagian lambung yang terdapat banyak sel-sel parietal untuk mensekresikan HCl dan merupakan daerah paling luas di antara bagian-bagian lambung lainnya yaitu mulai dari daerah setelah lubang kardia hingga *incisura angularis*. Daerah pilorus merupakan bagian lambung yang paling mudah dikenali karena adanya lekukan dan tersusun atas otot polos berbentuk cincin sebagai pemisah antara lambung dengan *spinchter* yang membatasi lambung dengan duodenum (Ellis, 2011) sebagaimana dalam gambar 2.3.



Gambar 2.3 Anatomi Lambung 1). Kardia, 2). Pylorus, 3). Fundus, 4). Kelenjar pilorus, 5). Kelenjar gastrik, 6). Kelenjar kardia, 7). Bagian non kelenjar (Vdoviakova, 2016).

2.3.2 Histologi Lambung

Secara histologi, lambung tersusun atas empat lapisan, yaitu tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, dan serosa (Yatim, 1990) (lihat gambar 2.4). Berikut ini penjelasan tentang lapisan-lapisan pada lambung:

1. Tunika Mukosa

Mukosa merupakan lapisan terluar yang tebal, mengandung banyak kelenjar, dan menjadi barrier utama untuk melindungi lambung dari sekret-sekret baik produk lambung itu sendiri maupun agen-agen dari luar, termasuk makanan, toksin, obat-obatan, serta organisme patogen yang menginfeksi lambung. Bagian mukosa terdiri atas tiga komponen yaitu epitelium, lamina propria, dan kelenjar. Epitel yang melapisi permukaan mukosa pada lambung yaitu epitel silindris sebaris. Epitel pada permukaan mukosa ditandai dengan adanya lekukan-lekukan yang dalam hingga daerah lamina propria disebut *rugae*. Ketika lambung dalam keadaan penuh maka lipatan-lipatan ini akan menjadi rata dan tampak licin. *Rugae* memiliki kedalaman yang berbeda-beda pada setiap bagian lambung. Di bawah epitel terdapat lamina propria yang di bawahnya terdapat kelenjar lambung (Yatim, 1990; Soybel, 2005; Ghoshal, 1989).

Kelenjar lambung dibedakan atas tiga jenis, yaitu kelenjar kardial, kelenjar korpus, dan kelenjar pilorus. Kelenjar kardial berada pada daerah kardial, terdiri atas sel kelenjar yang mengandung banyak butir musigen dan intinya agak gepeng berada dekat dasar. Kelenjar korpus terletak pada daerah korpus yang mengisi sebagian besar tunika mukosa. Kelenjar ini terdiri atas sel parietal, sel zimogen (*chief cell*), serta sel leher. Sel parietal dapat mensekresikan lendir yang mengandung HCl dan pepsin, sel zimogen (*chief cell*) mensekresikan lendir yang mengandung pepsin, dan sel leher yang dapat menghasilkan mukus. Sedangkan kelenjar pilorus terdapat pada daerah pilorus dan saluran kelenjar ini bermuara di dasar di bawah lamina propria. Kelenjar ini pendek dan berpilin serta tersusun atas dua sel utama, yaitu sel musigen yang mensekresikan lendir dan sel gastrin yang mensekresikan hormon gastrin (Yatim, 1990; Soybel, 2005; Dare, 2012).

Setiap kelenjar lambung tersusun atas 4 macam sel, yaitu sel musigen, sel parietal (*HCl- secreting parietal cells*), sel zimogen (*pepsinogen secreting chief cell*), dan sel enterokromafin (*enterochromaffin-like (ECL) cells*). Sel musigen

tersebar di seluruh bagian lambung, terdapat pada bagian atas kelenjar, dan berfungsi menghasilkan getah lendir netral yang berperan untuk melindungi permukaan lambung dari asam yang dihasilkan oleh sel parietal. Sel parietal (*HCl-secreting parietal cells*) tersebar di seluruh bagian lambung, paling banyak terdapat pada daerah korpus lambung, terletak di sepanjang dinding kelenjar, berbentuk bundar gepeng dan di dalam selnya terdapat kanalikuli untuk melancarkan ekskresi HCl. Sel zimogen (*pepsinogen secreting chief cell*) disebut sel utama yang mengekskresikan faktor intrinsik, pepsin, serta renin. Secara histologi, sel ini tampak gelap karena mengandung butiran sedangkan sel parietal di sekitarnya tampak terang (Yatim, 1990; Dare, 2012). Sel enterokromafin (*enterochromaffin-like (ECL) cells*) termasuk sel endokrin yang berfungsi mengatur komposisi sekret lambung, motilitas dinding usus, serta proses penyerapan makanan. Sel ini merupakan sel yang paling sedikit jumlahnya. Fungsi sel ini yaitu dapat mengekspresikan enzim *histidine karboksilase* untuk memproduksi *paracrin agonist* dan histamin (Soybel, 2005; Gartner, 2001).

2. Submukosa

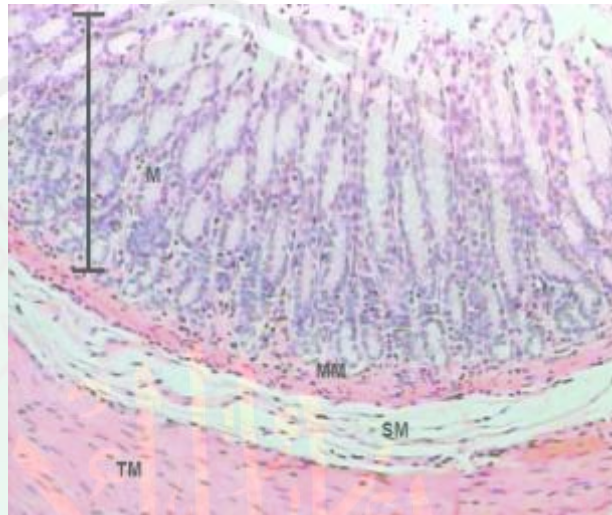
Lapisan submukosa merupakan lapisan lambung yang berada di bawah mukosa. Submukosa tersusun atas jaringan ikat fibroelastis dan jaringan lemak serta terdapat pembuluh darah yang besar-besar dan simpul syaraf Meissner. Selain itu, pada lapisan ini juga banyak terdapat sel-sel limfosit, eosinofil, sel mast, sel plasma, arteriol, dan pleksus venosus (Yatim, 1990; Fawcett, 2002).

3. Muskularis

Muskularis merupakan lapisan yang berada di bawah sub mukosa yang terdiri atas tiga lapisan otot polos, yaitu lapisan miring bagian dalam, lapisan sirkular bagian tengah, dan lapisan paling luar tersusun secara longitudinal. Lapisan-lapisan ini menyatu pada suatu bidang temu. Pada bagian pilorus terdapat lapisan miring dan sirkular yang membentuk cincin sebagai pemisah antara lambung dengan duodenum (spinchter) (Yatim, 1996; Fawcett, 2002). Mencit memiliki tunika muskularis yang tebal tersusun atas lapisan spiral dan sirkular miring (Ghoshal, 1989).

4. Serosa

Serosa merupakan lapisan terluar dari dinding yang menyusun lambung. Pada daerah serosa tersusun atas mesotelium dari lapisan peritoneum dan lamina propria dari jaringan ikat renggang (Yatim, 1990). Lambung mencit memiliki lapisan serosa yang sangat tipis (Ghoshal, 1989).



Gambar 2.4 Gambaran Mikroskopik Lambung Normal. M=mukosa, MM= mukosa muskularis, SM= submukosa, TM= tunika muskularis, HE, 400x (Puspitasari, 2007).

2.3.3 Fisiologi Lambung

Secara fisiologis, lambung memiliki beberapa fungsi penting dalam proses pencernaan makanan. Fungsi utama lambung yaitu menerima makanan dari esofagus, menampung sementara, mencampur makanan dengan getah lambung (mengasamkan makanan), menginisiasi pencernaan protein, mengabsorpsi zat tertentu dalam jumlah terbatas, dan mendorong makanan menuju usus halus (Shier, 2000; Mader, 2005; Syaifuddin, 2011). Beberapa zat yang dapat diabsorpsi di dinding lambung diantaranya yaitu beberapa obat larut lemak (aspirin) dan alkohol. Selain itu, zat yang larut air juga dapat terabsorpsi pada dinding lambung dalam jumlah yang tidak jelas. Selain beberapa fungsi tersebut, fungsi utama lambung yaitu memproduksi mukus untuk melindungi lambung dari asam yang dihasilkannya sendiri (Setiadi, 2007).

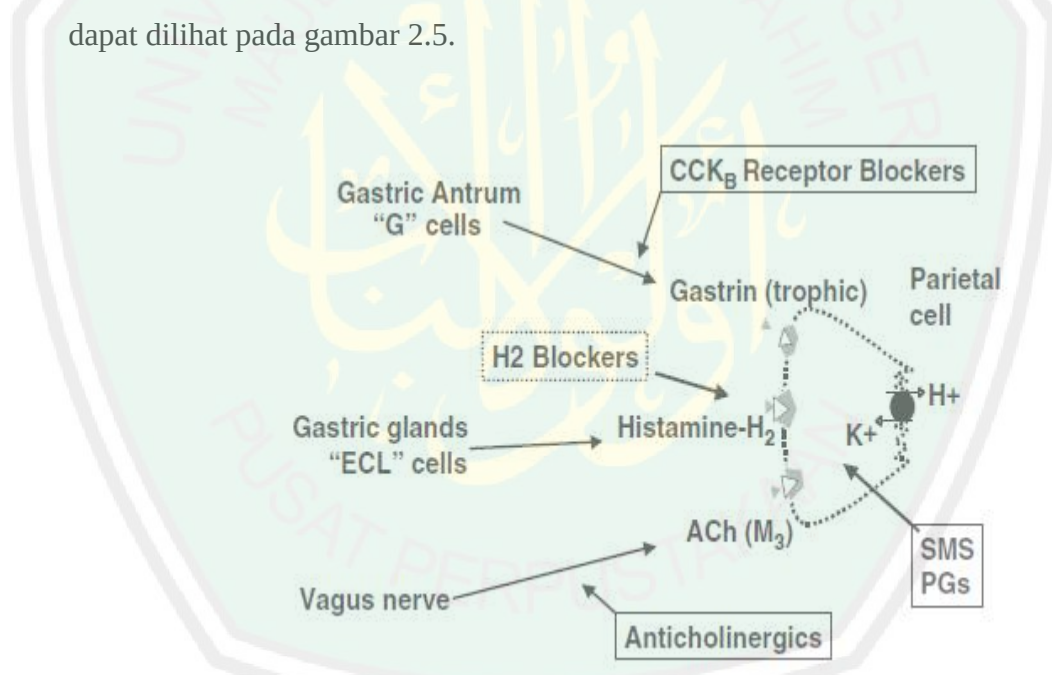
Terdapat dua macam pencernaan di lambung, yaitu pencernaan secara mekanik dan kimiawi. Pencernaan mekanis meliputi menyimpan dan mencampur

makanan dengan getah lambung, serta mengeluarkan kimus ke dalam usus. Sedangkan pencernaan kimiawi yaitu memecah makanan yang masuk melalui esofagus dengan bantuan enzim-enzim yang dihasilkan oleh lambung. Enzim-enzim tersebut yaitu HCl, pepsin, renin, dan lipase lambung. HCl berfungsi mengasamkan makanan untuk membunuh kuman yang ikut masuk serta berperan dalam mengaktifkan pepsinogen menjadi pepsin. Pepsin berfungsi untuk memecah protein menjadi pepton. Renin berfungsi mengubah protein susu menjadi kasein dan kaseinogen. Sedangkan lipase lambung berfungsi memecah lemak menjadi asam lemak untuk merangsang sekresi getah lambung. Selain itu, lambung juga menyekresikan faktor intrinsik berupa glikoprotein yang disekresikan oleh sel parietal. Fungsi faktor intrinsik tersebut yaitu untuk membantu pencernaan vitamin B12 sehingga dapat diabsorpsi di usus halus (Setiadi, 2007; Syaifuddin, 2011).

Aktivitas lambung dalam mencerna makanan dengan cara mekanik maupun kimiawi tersebut mengakibatkan terbentuknya kimus. Kimus merupakan massa homogen setengah cair yang memiliki kadar asam sangat tinggi. Selanjutnya, kimus tersebut didorong masuk ke dalam usus halus sedikit demi sedikit untuk selanjutnya dilakukan absorpsi. Kadar asam yang sangat tinggi pada kimus tersebut dikarenakan dalam proses pencernaan makanan secara kimiawi di lambung terjadi pencampuran makanan dengan asam klorida (HCl) yang disekresikan oleh sel parietal lambung (Setiadi, 2007).

Kadar asam klorida (HCl) yang terlalu tinggi dapat mengakibatkan tidak seimbangnya keasaman di lambung sehingga dapat menembus mukus yang dihasilkan oleh sel epitel dan dapat menyebabkan terganggunya integritas mukosa lambung. Sekresi asam klorida (HCl) dipengaruhi oleh transport ion dan signal intraseluler yang distimulasi oleh aktivitas neurohormonal. Terdapat tiga neurohormonal yang berperan dalam menstimulasi sekresi asam, yaitu asetilkolin, histamin, dan gastrin. Asetilkolin dihasilkan oleh syaraf vagus, histamin dihasilkan oleh sel ECL, sedangkan gastrin dihasilkan oleh sel G. Ketika mendapat rangsangan berupa makanan yang masuk maka ketiga komponen neurohormonal ini akan bekerja sama sehingga dapat menghasilkan sekresi asam oleh sel parietal (Soybel, 2005).

Mekanisme sekresi asam yaitu diawali oleh rangsangan dari makanan yang dapat merangsang naiknya asam lambung, diantaranya yaitu makanan pedas dan asam. Ketika makanan masuk ke dalam lambung maka otak akan menyalurkan sinyal melalui syaraf vagus sehingga syaraf vagus akan menghasilkan asetilkolin. Asetilkolin merupakan *neurotransmitter* yang berperan dalam mentransmisikan sinyal kepada sel parietal untuk menghasilkan asam. Asetilkolin dapat berikatan dengan reseptor M3 pada sel parietal dan menstimulasi sel G untuk menghasilkan gastrin. Sekresi gastrin oleh sel G mengakibatkan gastrin tersebut bekerja secara langsung dan berikatan pada reseptor CCKB sel parietal untuk menghasilkan asam dan bekerja secara tidak langsung dengan cara menstimulasi sel ECL untuk menghasilkan histamin. Histamin yang dihasilkan oleh sel ECL tersebut selanjutnya akan berikatan dengan reseptor H2 pada sel parietal lambung sehingga terjadi sekresi asam (Kumar, 2011; Permatasari, 2011; Soybel, 2005) sebagaimana dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Mekanisme Sekresi Asam (Soybel, 2005).

Sekresi asam oleh sel parietal tersebut dikarenakan oleh adanya enzim $H^+/K^+ - ATPase$ yang berada di kanalikuli sel parietal. Ketika sel parietal dalam fase istirahat (tidak terstimulasi), enzim $H^+/K^+ - ATPase$ berada pada bagian membran tubular sitoplasma sel parietal dan akan berpindah pada mikrovili kanalikuli ketika sel parietal dalam keadaan terstimulasi. Perpindahan enzim

H^+/K^+ - ATPase ini diasumsikan sebagai hasil dari peleburan vesikel sitoplasma dengan mikrovili rudimenter membentuk mikrovili yang memanjang pada kanalikuli. Berpindahnya enzim ini pada kanalikuli mengakibatkan terjadinya pertukaran hidrogen (H^+) dari sitoplasma dengan kalium (K^+) ekstraseluler sehingga terjadi sekresi asam oleh sel parietal (Shin, 2009).

Sekresi asam klorida (HCl) oleh sel parietal dapat dihambat oleh komponen penghambatan signal neurohormonal yaitu somatostatin, *epidermal growth factor and transforming growth factor alpha (EGF/TGF α)*, dan prostaglandin. Somatostatin secara tidak langsung berperan dalam meregulasi sekresi asam melalui efeknya pada sekresi gastrin dan penekanan produksi histamin oleh sel ECL. Ketika kadar gastrin tinggi maka sel D akan menyekresikan somatostatin untuk mengurangi sekresi gastrin oleh sel G. Penghambatan sekresi gastrin oleh somatostatin ini berakibat pada berkurangnya produksi histamin oleh sel ECL sehingga tidak dapat menstimulasi sel parietal untuk menghasilkan asam. Penghambatan sekresi asam oleh EGF/TGF α terjadi di bawah kendali sel parietal melalui modulasi jalur tirosin kinase intraseluler yang berpengaruh dalam mengatur persignalan pada jalur tersebut. Sedangkan prostaglandin E_2 berpengaruh terhadap jalur persignalan intraseluler dalam produksi maupun penghambatan histamin yang diaktivasi oleh *cholinergic agonist* dan histamin. Jadi, dapat disimpulkan bahwa penghambatan sekresi asam dapat terjadi secara fisiologi oleh agen neurohormonal endogen yang diatur oleh otak dan sistem syaraf pusat (Soybel, 2005).

2.3.4 Patologi Lambung

Mukosa lambung memiliki keseimbangan antara faktor perusak (agresif) dan faktor ketahanan mukosa (defensif). Mekanisme keseimbangan tersebut memiliki peran yang sangat penting untuk mempertahankan fungsi dan integritas mukosa lambung. Apabila terjadi gangguan keseimbangan yang dikarenakan oleh meningkatnya faktor agresif atau menurunnya faktor defensif maka akan terjadi kerusakan atau lesi pada mukosa lambung (Johnson, 2007; Robbins, 2005; Chey, 2003). Faktor agresif yang utama yaitu asam lambung (HCl) dan pepsin. Asam lambung (HCl) dan pepsin memiliki peran yang dominan apabila terjadi

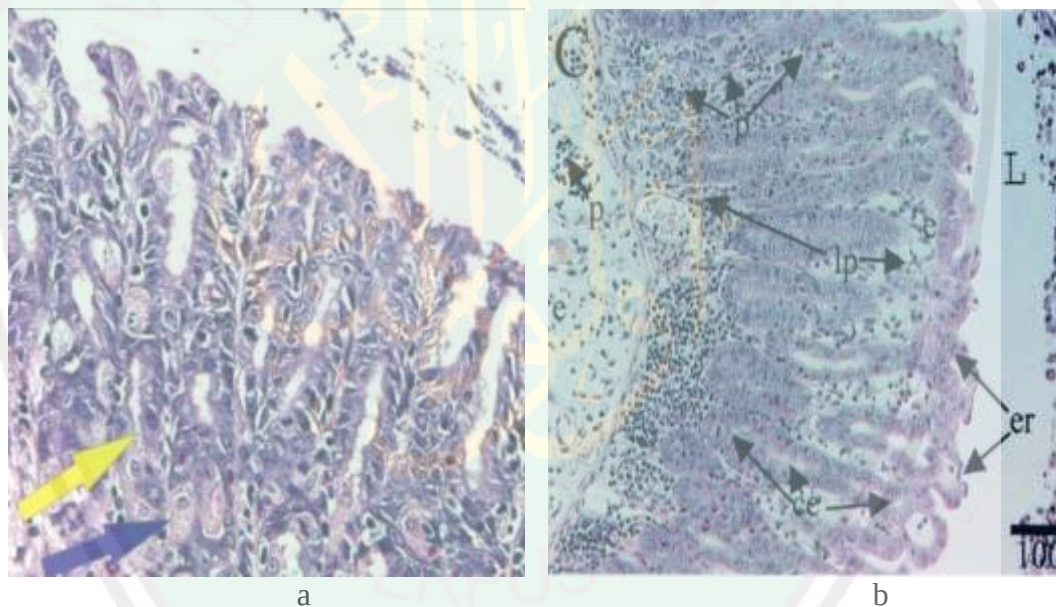
hipersekreasi asam pada lambung (Tarigan, 2006; Neal, 2006; Johnson, 2007; Robbins, 2005).

Pada dasarnya, asam lambung (HCl) dan pepsin tidak akan menyebabkan kerusakan lambung apabila dalam keadaan normal. Namun, ketahanan mukosa lambung dapat rusak dikarenakan oleh berbagai sebab, misalnya penggunaan asam asetil salisilat, empedu, dan iskemia mukosa, maka akan terjadi difusi balik ion H^+ ke dalam mukosa lambung. Difusi balik ion H^+ akan mengakibatkan terjadinya reaksi berantai yang dapat menginduksi terjadinya kerusakan mukosa lambung (Enaganti, 2006).

Difusi balik ion H^+ akan mengakibatkan pepsin dilepas dalam jumlah besar, protein plasma dan Na^+ banyak yang masuk ke dalam lumen lambung dan selanjutnya akan terjadi pelepasan histamin oleh sel ECL. Pelepasan histamin oleh sel ECL dapat menstimulasi sel parietal untuk menyekresikan asam dalam jumlah banyak, peningkatan permeabilitas kapiler, oedema, dan pendarahan. Selain itu juga akan merangsang parasimpatik lokal akibat semakin meningkatnya sekresi asam lambung meningginya tonus muskularis mukosa, sehingga kongesti vena semakin hebat, dan menyebabkan pendarahan. Keadaan ini yang merupakan penyebab semakin berlanjutnya kerusakan mukosa sehingga dapat berakibat pada erosi superfisial dan ulserasi (Tarnawski, 2004).

Inflamasi pada mukosa lambung dapat berupa hiperemi ringan dan oedema yang disertai dengan serbukan sel radang, makrofag, limfosit, eosinofil, dan polimorfonuklear pada lamina propria mukosa lambung, terkadang disertai pula dengan pelepasan sebagian mukosa pada lambung. Apabila inflamasi tersebut tidak dihambat maka akan meluas hingga mencapai daerah muskularis mukosa (Haqiqi, 2015). Iritasi pada mukosa lambung yang terjadi dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan kerusakan mukosa lambung yang berulang-ulang sehingga dapat berakibat pada terjadinya radang lambung kronis dan tukak lambung. Hal ini dapat terjadi pada pecandu alkohol, perokok berat, penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dalam jangka waktu panjang, dan refluks empedu. Keadaan tersebut juga dapat terjadi pada fungsi pengosongan lambung yang lambat sehingga mengakibatkan mukosa lambung kontak lama dengan isi lambung (Sibuea, 2005).

Menurut Barthel (2003), menyatakan bahwa kerusakan mukosa lambung ditandai dengan adanya perubahan pada epitel lambung seperti deskuamasi, erosi, dan ulserasi. Deskuamasi merupakan suatu keadaan sel-sel epitel lambung yang mengalami pengelupasan. Pengelupasan tersebut adalah salah satu bentuk pertahanan bagi mukosa lambung karena sel-sel epitel tersebut mengalami regenerasi akibat terpapar oleh zat-zat yang dapat merusak mukosa lambung. Dalam keadaan normal, lambung mengalami deskuamasi sel-sel epitel setiap 1-3 hari sekali. Selain terjadi deskuamasi, mukosa lambung yang terpapar oleh zat-zat yang dapat mengiritasi mukosa lambung juga ditandai dengan adanya erosi. Erosi merupakan suatu kejadian hilangnya 1-10 sel-sel epitel pada mukosa lambung. Sedangkan ulserasi merupakan suatu bentuk kerusakan mukosa lambung yang terjadi karena hilangnya lebih dari 10 sel-sel epitel pada mukosa lambung.



Gambar 2.6. a. Epitel Mukosa Normal, panah kuning= sel zimogen, panah biru= sel parietal. b. er= Erosi Epitel Mukosa, lp= lamina propria, p= PMN (polimorfonuklear), e= edema, pewarnaan HE, 400x (Barthel, 2003).

2.4 Aspirin

2.4.1 Farmakokinetik Aspirin

Pemberian aspirin secara oral dapat diabsorpsi dengan cepat secara difusi pasif di lambung dan sebagian yang lainnya diserap di daerah usus halus bagian atas. Aspirin segera dihidrolisa menjadi asam salisilat dengan kadar puncak di

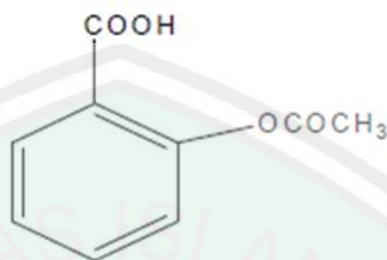
plasma tercapai dalam 1-2 jam. Kemampuan lambung dalam mengabsorbsi aspirin bergantung pada bentuk aspirin yang dikonsumsi serta keadaan lambung itu sendiri, misalnya ketika lambung dalam keadaan kosong dan pH lambung yang rendah (sangat asam). Aspirin dapat diabsorbsi secara langsung kira-kira 70% ketika diberikan secara oral. Hal ini dikarenakan sebagian lagi diatur dan diabsorbsi dengan cara diasetilasi di dalam plasma dan hati sebelum masuk ke sistem sirkulasi (Miladiyah, 2012; Ritu, 2012).

Salisilat dapat didistribusikan hampir ke seluruh cairan tubuh dan jaringan. Dalam sirkulasi, salisilat dapat terikat dengan protein plasma (terutama albumin) sebanyak 80-90%. Pada dosis rendah, salisilat dapat terikat oleh albumin sebanyak 90% dan dapat terikat hanya sekitar 75% pada konsentrasi tinggi. Waktu paruh asam salisilat ini tergantung pada dosis aspirin yang diminum. Semakin tinggi dosis aspirin, maka waktu paruh asam salisilat semakin panjang, jalur metabolisme asam salisilat menjadi jenuh sehingga kadarnya dalam plasma meningkat dan mengakibatkan intoksikasi. Sekitar 80% metabolisme asam salisilat pada dosis rendah terjadi di hepar, dikonjugasikan dengan glisin membentuk asam salisilat urat dan dikonjugasikan dengan asam glukuronat membentuk asam salisilat glukuronat dan salisilat fenolat glukuronat. Metabolisme salisilat ini dapat mengalami kejenuhan (saturasi). Saturasi kinetika salisilat terjadi pada pemberian dosis 1-2 gram untuk orang dewasa dan akan meningkatkan resiko timbulnya efek samping jika diberikan lebih dari dosis tersebut. Asam salisilat diekskresi oleh organ ginjal sebesar 5,6 - 35,6% melalui pembuangan urin. Selain itu, asam salisilat juga diekskresikan melalui air mata dan ASI sehingga dianggap tidak aman bagi ibu menyusui (Miladiyah, 2012).

2.4.2 Farmakodinamik Aspirin dan Efeknya terhadap Mukosa Lambung

Aspirin atau sering dikenal dengan nama asam asetil salisilat (rumus kimia: $C_9H_8O_4$) merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid yang berfungsi sebagai anti inflamasi, antipiretik, serta analgesik yang paling banyak digunakan hingga saat ini. Selain itu, aspirin juga dapat berperan sebagai anti platelet sehingga memperpanjang terjadinya pendarahan. Aspirin termasuk anggota OAINS yang merupakan derivat asam salisilat paling berbeda dengan derivat lainnya karena obat ini memiliki gugus *acetyl ester* (lihat gambar 2.6).

Gugus asetil inilah yang menyebabkan aspirin memiliki mekanisme kerja dengan cara menginaktivasi enzim COX secara *irreversible* sehingga berakibat pada terhambatnya jalur asam arakhidonat untuk biosintesis prostaglandin (Kartasasmita, 2002; Rocca, 2012; Miladiyah, 2012; Walsangikar, 2013).



Gambar 2.7 Struktur Kimia Aspirin.

Prostaglandin merupakan senyawa dalam tubuh yang berperan dalam mekanisme imun pada proses timbulnya reaksi nyeri, demam, dan reaksi-reaksi peradangan. Selain itu, prostaglandin juga berperan penting dalam proses fisiologis normal, memelihara fungsi regulasi berbagai organ, dan sebagai pelindung pada saluran pencernaan karena berperan penting dalam pembentukan mukus sehingga lebih resisten terhadap iritasi mekanis, termis, osmotis, dan kimiawi. Oleh karena itu, berkurangnya prostaglandin pada selaput lendir lambung dapat memicu timbulnya erosi lambung karena mukosa lambung tidak mampu menahan asam secara efektif (Piper, 1997; Kartasasmita, 2002).

Kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh konsumsi aspirin dapat terjadi melalui dua cara, yaitu secara topikal dan sistemik. Kerusakan secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam sedangkan kerusakan secara sistemik yaitu kerusakan mukosa lambung terjadi dengan cara menurunnya produksi prostaglandin secara signifikan (Wilmana, 2001). Haqiqi (2015) menyatakan bahwa produksi prostaglandin dapat menurun secara drastis karena efek yang ditimbulkan oleh aspirin tersebut dalam menghambat enzim *cyclo-oxygenase-1* (COX-1) dan *cyclo-oxygenase-2* (COX-2).

Wolfe (1999), menyatakan bahwa kerusakan mukosa lambung akibat konsumsi aspirin juga dapat terjadi dengan cara berkurangnya hidrofobisitas mukus yang dihasilkan epitel sehingga permukaan epitel akan rusak. Akibatnya,

asam klorida (HCl) dan pepsin dapat berdifusi menembus pertahanan mukosa lambung. Lambung ketika masih dalam keadaan normal mampu menyeimbangkan antara sekresi asam (faktor agresif) melalui mekanisme pertahanan mukosa lambung (faktor defensif) dengan produksi mukus bikarbonat yang dapat memberikan perlindungan fisiokimia terhadap ion H^+ (Silbernagl, 2000, Guyton, 2006).

OAINS berifat asam lemah dan memiliki partikel yang kecil bersama dengan ion H^+ dapat berdifusi ke dalam sel epitel mukosa lambung sehingga terjadi penumpukan obat pada lapisan sel epitel tersebut. Selanjutnya akan terjadi ulserasi serta terjadi proses inflamasi sehingga inflamasi tersebut tidak dapat dideteksi dengan baik karena terhambatnya produksi prostaglandin. Selain itu juga terjadi kerusakan mitokondria yang berakibat menurunnya produksi *adenosine triphosphate* (ATP), peningkatan *adenosine monophosphate* (AMP), dan peningkatan *adenosine diphosphate* (ADP) sehingga berpotensi mengakibatkan kerusakan sel. Selain itu, OAINS juga berakibat pada tidak seimbangnya ion Na^+/K^+ sehingga mukosa lambung menurun ketahanannya akibat penetrasi asam, pepsin, empedu, dan enzim (Amrulloh, 2016).

2.5 Hubungan Aspirin dengan Volume Getah Lambung, Keasaman (pH) Getah Lambung, Histologi Lambung, dan Ekstrak Daun Alpukat

Aspirin merupakan anggota golongan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang biasa digunakan oleh masyarakat sebagai obat analgesik, antiinflamasi, dan antipireksi. Aspirin bekerja dengan cara menekan kerja enzim COX dalam memproduksi prostaglandin (Rocca, 2012; Kartasmita, 2002). Prostaglandin yang dihasilkan COX-1 sangat berperan penting dalam mempertahankan ketahanan mukosa lambung. Produksi prostaglandin yang cukup mampu menjaga integritas mukosa lambung dengan cara meregulasi sekresi asam lambung, sekresi mukus dan bikarbonat, serta menjaga aliran darah dan nutrisi untuk sel-sel di lambung. Oleh karena itu, penghambatan enzim COX-1 oleh aspirin dapat menimbulkan efek samping terhadap mukosa lambung (Kusumawati, 2002; Raini, 2009).

Kerusakan mukosa lambung akibat konsumsi aspirin kemungkinan dapat dicegah dengan ekstrak daun alpukat yang banyak mengandung fitokimia penting untuk memperbaiki kerusakan mukosa lambung. Menurut Arukwe (2012), daun alpukat mengandung asam linoleat yang merupakan prekursor asam arakhidonat untuk pembentukan prostaglandin. Thorne (2004) menyatakan bahwa prostaglandin dapat berfungsi dalam peningkatan produksi mukus pada lapisan mukosa lambung. Ekstrak daun alpukat juga mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan beberapa vitamin yang dapat membantu dalam mengurangi serta memperbaiki kerusakan pada mukosa lambung. Selain itu, dalam ekstrak daun alpukat terkandung beberapa mineral seperti alumunium, kalsium, magnesium, dan sodium. Menurut Jagadesh (2015) mineral-mineral tersebut termasuk basa untuk menetralkan asam lambung. Yuliasuti (2016) menyatakan bahwa beberapa mineral tersebut diketahui dapat menetralkan asam dan menaikkan nilai pH getah lambung sehingga akan mempercepat perbaikan kerusakan mukosa lambung. Hal tersebut diperkuat oleh pernyataan Owoyele (2015) bahwa senyawa-senyawa dalam ekstrak daun alpukat memiliki sitoproteksi yang kuat dan mempunyai efek anti sekretori sehingga dapat mengurangi volume dan keasaman (pH) getah lambung dan dapat mengurangi kerusakan sel-sel epitel lambung yang berakibat pada ulserasi.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian eksperimental laboratorium menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan tersebut terdiri dari:

1. Kontrol normal: mencit jantan normal, tanpa pemberian aspirin dan tanpa pemberian ekstrak daun alpukat.
2. Kontrol negatif: mencit jantan normal, diberi aspirin 5 mg/25grBB mencit.
3. Kontrol positif: mencit jantan normal yang diberi aspirin 5 mg/25grBB mencit dan diberi misoprostol 1,3 µg/25grBB mencit.
4. P1 (perlakuan 1): mencit jantan normal yang diberi aspirin 5 mg/25grBB mencit dan diberi ekstrak daun alpukat dengan dosis 2,5 mg/25grBB mencit.
5. P2 (perlakuan 2): mencit jantan normal yang diberi aspirin 5 mg/25grBB mencit dan diberi ekstrak daun alpukat dengan dosis 5 mg/25grBB mencit.
6. P3 (perlakuan 3): mencit jantan normal yang diberi aspirin 5 mg/25grBB mencit dan diberi ekstrak daun alpukat dengan dosis 7,5 mg/25grBB mencit.

3.2 Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa mencit (*Mus musculus* Linn.) jantan strain *Balb/c* berumur 1,5-2 bulan yang diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) Malang. Jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus $(t-1)(n-1) \geq 15$, t merupakan jumlah perlakuan dan n merupakan jumlah sampel per kelompok (Hanafiah, 2014). Perlakuan (t) pada penelitian ini yaitu 6, sehingga diperoleh nilai jumlah sampel (n) sebagai berikut:

$$\begin{array}{ll}
 (t-1)(n-1) & \geq 15 \\
 (6-1)(n-1) & \geq 15 \\
 5(n-1) & \geq 15 \\
 5n - 5 & \geq 15 \\
 5n & \geq 15 + 5 \\
 n & \geq 20/5 \\
 n & \geq 4
 \end{array}$$

3.3 Variabel Penelitian

Variabel-variabel dalam penelitian ini yaitu:

1. Variabel Bebas

Pemberian ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dengan dosis berbeda, yaitu 2,5 mg/25grBB mencit, 5 mg/25grBB mencit, dan 7,5 mg/25grBB mencit.

2. Variabel Terikat

Volume getah lambung, keasaman (pH) getah lambung, dan perubahan histologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.).

3. Variabel Kontrol

a. Jenis mencit:

Mencit (*Mus musculus* Linn.) jantan, strain *Balb/c*, usia 1,5-2 bulan, berat badan 20-25 gram, gerak aktif serta rambut tidak rontok.

b. Cara pemeliharaan:

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari di Laboratorium Hewan Coba Jurusan Biologi sebelum hari perlakuan hingga berat badan mencit 20-25 gram. Mencit diberi makan pellet SP serta minum air mineral secara *ad libitum*.

c. Perlakuan

Teknik pemberian aspirin dan ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung.

3.4 Waktu dan Tempat

Waktu pelaksanaan penelitian ini yaitu pada bulan September-November 2019 mulai dari pemeliharaan hewan coba hingga pengamatan preparat histologi lambung mencit. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Jurusan Biologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang untuk pemeliharaan (aklimatisasi), pembuatan ekstrak daun alpukat, pemberian perlakuan, dan pembedahan hewan coba, serta pengambilan data yang meliputi pengukuran volume getah lambung, pengukuran keasaman (pH) getah lambung, dan pengamatan preparat histologi lambung mencit.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Persiapan

3.5.1.1 Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *handglove*, jas laboratorium, masker, bak plastik dan penutup, tempat makanan dan minuman mencit, sonde lambung 1 ml, papan dislokasi, 1 set alat bedah, *oven*, tumbukan, neraca analitik, pengaduk, *beaker glass*, cawan petri, plastik wrap, aluminium foil, spatula, corong, kertas saring, vakum (penyedot), mikroskop cahaya, kaca benda, kaca penutup, mikrotom, botol kaca untuk ekstraksi, tempat organ, label, dan plastik.

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu mencit (*Mus musculus* Linn.) jantan strain *Balb/C*, pakan mencit pellet SP, serbuk kayu, air mineral, aquades, aspirin, ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.), misoprostol, NaOH 0,01 M (Merck), indikator penolftalein (Merck), NaCl fisiologis 0,9 % (Merck), sampel organ lambung mencit, dan bahan untuk membuat preparat histologi lambung yaitu formalin 10% (Merck), alkohol bertingkat (50%, 70%, 80%, 90%, 95%, dan alkohol absolut) (Merck), xylol (Merck), paraffin (Merck), dan pewarna Hematoxylin-Eosin (Merck).

3.5.1.2 Penghitungan Dosis

1. Penghitungan Dosis Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Dosis ekstrak daun alpukat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 200 mg/kgBB. Selanjutnya dosis 200 mg/kgBB tersebut dikonversikan ke berat badan mencit 25 gram sehingga diperoleh dosis ekstrak daun alpukat sebesar 5mg/25grBB mencit (lampiran 1). Dosis lainnya diperoleh dengan cara mengambil rentang setengah di bawah dan setengah di atas dari dosis penelitian tersebut sehingga digunakan dosis 2,5 mg/25grBB mencit dan 7,5 mg/25grBB mencit.

Dosis ekstrak daun alpukat yang dibutuhkan untuk tiap ekor mencit pada kelompok P2 dalam penelitian ini yaitu 5 mg/25grBB mencit. Setiap kelompok perlakuan terdiri atas 4 ekor mencit sehingga berat ekstrak yang dibutuhkan untuk

1 kelompok perlakuan yaitu $5 \text{ mg}/25\text{grBB}$ mencit $\times 4$ ekor = $20 \text{ mg}/4$ ekor mencit. Jadi, untuk memperoleh dosis yang setara dengan $200 \text{ mg}/\text{kgBB}$ tikus, ekstrak daun alpukat sebanyak 20 mg dilarutkan dalam $1,2 \text{ mL}$ air mineral, kemudian disondekan pada 4 ekor mencit tersebut masing-masing $0,3 \text{ mL}$. Pada kelompok P1 dan P3 dilakukan pemberian ekstrak daun alpukat sesuai dengan dosis masing-masing kelompok seperti pada kelompok P2.

2. Penghitungan Dosis Aspirin

Dosis aspirin yang digunakan agar dapat menurunkan produksi prostaglandin untuk meningkatkan asam lambung pada tikus (massa = 175 gram) sehingga menyebabkan gastritis akut yaitu sebesar $200 \text{ mg}/\text{kgBB}$ (Header, 2016). Kemudian dosis $200 \text{ mg}/\text{kgBB}$ tersebut dikonversikan ke dalam berat badan mencit 25 gram sehingga diperoleh dosis sebesar $5 \text{ mg}/25\text{grBB}$ mencit (lampiran 1).

Dosis aspirin yang dibutuhkan untuk tiap ekor mencit dalam penelitian ini yaitu $5 \text{ mg}/25\text{grBB}$ mencit. Setiap kelompok perlakuan terdiri atas 4 ekor mencit sehingga aspirin yang dibutuhkan untuk 1 kelompok perlakuan yaitu $5 \text{ mg} \times 4$ ekor = $20\text{mg}/4$ ekor mencit. Jadi, untuk memperoleh dosis yang setara dengan $200 \text{ mg}/\text{kgBB}$ tikus, aspirin tablet 80 mg dilarutkan dalam air mineral sebanyak $80/z = 5/0,3$ sehingga diperoleh nilai z sebesar $4,8 \text{ mL}$ (pelarut). Aspirin dosis $5 \text{ mg}/25\text{grBB}$ mencit ($0,3 \text{ mL}$) kemudian disondekan pada 20 ekor mencit dari 5 kelompok perlakuan.

3. Penghitungan Dosis Misoprostol

Pemberian misoprostol pada mencit kontrol positif dilakukan pada hari ke 11 secara oral menggunakan sonde lambung sebanyak $0,3 \text{ mL}$. Menurut Raini (2009), menyatakan bahwa dosis misoprostol per hari yang digunakan untuk manusia dengan berat 70 kg yaitu sebesar $800 \mu\text{g}$. Pemberian misoprostol pada dosis $800 \mu\text{g}$ tersebut diberikan $2 \times 400 \mu\text{g}$ per hari. Dosis misoprostol yang digunakan pada manusia ini selanjutnya dikonversikan ke dosis mencit setara dengan mengalikan $0,0026$ untuk 20 gram mencit. Faktor konversi manusia (70 kg) ke mencit (20 gr) adalah $0,0026$ (Harmita, 2008). $400 \mu\text{g} \times 0,0026 = 1,04 \mu\text{g}/20 \text{ gr}$ mencit. Dosis untuk mencit 25 gram yaitu $25/20 \times 1,04 = 1,3 \mu\text{g}$.

Konsentrasi misoprostol yang dibutuhkan untuk tiap ekor mencit dalam penelitian ini yaitu 1,3 µg. Dalam satu kelompok perlakuan terdiri atas 4 ekor mencit sehingga banyaknya misoprostol yang dibutuhkan untuk 1 kelompok perlakuan yaitu 1,3 µg x 4 ekor = 5,2 µg. Jadi, untuk memperoleh dosis yang setara dengan 400 µg/BB manusia, misoprostol sebanyak 5,2 µg dilarutkan dalam 1,2 mL air mineral, kemudian disondekan pada 4 ekor mencit masing-masing 0,3 mL. Pemberian misoprostol ini dilakukan dua kali sehari pada pagi dan sore hari sehingga total dosis yang diberikan per hari adalah 800 µg.

3.5.1.3 Aklimatisasi

Sebelum penelitian dilakukan, disiapkan terlebih dahulu tempat dan perlengkapan untuk memelihara hewan coba, meliputi bak plastik, sekam kayu, tempat makan, dan tempat minum. Bak plastik yang digunakan dicuci terlebih dahulu sebelum digunakan dan dibersihkan setiap hari. Sekam kayu yang digunakan diganti setiap hari agar selalu terjaga kebersihannya. Tempat pakan dan tempat minum sebelum digunakan dipastikan bersih terlebih dahulu. Setelah perlengkapan tersebut siap, maka mencit diaklimatisasi selama 7 hari dengan diberi makan pellet SP dan minum air mineral secara *ad libitum*. Mencit ditimbang setiap hari untuk mengontrol berat badannya hingga memiliki berat 20-25 gram.

3.5.2 Kegiatan Penelitian

3.5.2.1 Pembuatan Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Penelitian ini menggunakan daun alpukat varietas hijau panjang yang diperoleh dari Materia Medika. Pembuatan ekstrak daun alpukat varietas hijau panjang ini dilakukan dengan menggunakan metode maserasi berdasarkan yang telah dilakukan oleh Manu (2013), Umam (2015), dan Ojewole (2006). Langkah dalam pembuatan ekstrak meliputi penimbangan simplisia sebanyak 100 gram yang kemudian dimasukkan ke dalam toples kaca. Kemudian ditambahkan aquades sebanyak 700 mL ke dalam toples tersebut hingga simplisia terendam sepenuhnya. Selanjutnya dilakukan pengadukan hingga homogen dan dimaserasi selama 48 jam pada suhu ruang. Setelah itu, dilakukan penyaringan dengan cara disedot menggunakan vakum untuk memperoleh filtrat. Ampas simplisia daun alpukat diremaserasi selama 24 jam untuk memperoleh filtrat yang lebih banyak.

Langkah terakhir yaitu dilakukan penguapan air pada filtrat menggunakan oven pada suhu 40°C selama 5 jam hingga diperoleh ekstrak kental daun alpukat.

3.5.2.2 Pemberian Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) diberikan pada mencit kelompok P1, P2, dan P3 sesuai dengan dosis masing-masing perlakuan. Pemberian ekstrak daun alpukat dilakukan menggunakan sonde lambung. Ekstrak tersebut diberikan satu kali dalam sehari selama 7 hari setelah pemberian aspirin pada hari ke 11. Pada hari ke 17 setelah pemberian ekstrak daun alpukat, mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 14 jam untuk selanjutnya didislokasi pada hari ke 18.

3.5.2.3 Pemberian Aspirin

Aspirin dengan dosis 5 mg/25grBB mencit di diberikan pada mencit kelompok kontrol positif, kontrol negatif, P1, P2, P3. Sebelum aspirin diberikan kepada mencit kelompok yang diinduksi, mencit tidak diberi makan 1 jam sebelumnya agar terjadi pengosongan pada lambung mencit. Pemberian aspirin dilakukan satu kali sehari menggunakan sonde lambung pada hari ke 8 hingga hari ke 10.

3.5.2.4 Pemberian Misoprostol

Misoprostol diberikan dengan dosis 1,3 µg/25grBB mencit pada mencit kelompok kontrol positif. Pemberian misoprostol dilakukan dua kali dalam sehari selama 7 hari setelah pemberian aspirin pada hari ke 11. Pada hari ke 17 setelah pemberian misoprostol, mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 14 jam untuk selanjutnya didislokasi pada hari ke 18.

3.5.2.5 Dislokasi

Dislokasi dilakukan pada hari ke 18 dari hari pertama aklimatisasi. Metode yang dilakukan yaitu metode dislokasi pada bagian leher kemudian hewan coba diletakkan di atas papan seksi dan kakinya dikaitkan dengan jarum pentul untuk memudahkan pembedahan. Pembedahan dilakukan pada bagian *linea alba* abdomen kemudian diisolasi organ lambung. Pengambilan organ lambung dilakukan dengan cara memisahkan terlebih dahulu organ lambung dengan organ-organ yang lainnya untuk memudahkan pengguntingan. Kemudian digunting

saluran lambung tersebut pada bagian esofagus dan ujung yang satunya pada bagian duodenum.



Gambar 3.1 *Linea alba* Abdomen Mencit (dokumentasi pribadi).

3.5.2.6 Pembuatan Preparat Histologi Lambung

Proses dalam pembuatan preparat histologi ini terdiri atas fiksasi, dehidrasi dan infiltrasi, penjernihan (*clearing*), infiltrasi parafin, penanaman (*embedding*), penyayatan (*sectioning*), pewarnaan (*staining*), penutupan (*mounting*), dan pelabelan. Berikut ini adalah langkah-langkah pembuatan preparat histologi lambung:

1. Difiksasi Organ lambung menggunakan formalin 10% selama 24 jam.
2. Didehidrasi organ lambung menggunakan alkohol bertingkat (70%, 80%, 100%, dan 100%) masing-masing selama 3 menit.
3. Dilakukan *clearing* (dealkoholisasi) pada organ lambung dengan cara ditetesi xylol selama 30 menit untuk menjernihkan serta membersihkan sisa-sisa alkohol yang tertinggal di dalam jaringan.
4. Diinfiltrasi organ lambung dengan xylol:parafin (1:9) dilakukan di dalam inkubator selama 24 jam pada suhu 60°C. Kemudian diganti dengan parafin murni dan diinkubasi selama 1 jam pada suhu 60°C.
5. Dilakukan penanaman (*embedding*) dengan cara memasukkan organ lambung yang telah diinfiltrasi (dalam keadaan panas) tersebut ke dalam blok parafin dan kemudian dibiarkan pada suhu ruang selama semalaman agar blok mengeras.
6. Dilakukan pemotongan (*sectioning*) pada blok yang berisi organ lambung menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-5 μm . Kemudian diambil hasil

pemotongan menggunakan kaca benda dan dimasukkan ke dalam air hangat dan dilakukan berulang kali untuk menghilangkan sisa parafinnya. Selanjutnya ditetesi dengan alkohol konsentrasi tinggi ke rendah (100%, 100%, 80%, dan 70%) masing-masing selama 3 menit.

7. Dilakukan pewarnaan (*staining*) dengan cara dimasukkan ke dalam pewarna Hematoxylin selama 15 menit, kemudian dicuci menggunakan aquades. Selanjutnya direndam dalam pewarna Eosin selama 1 jam, kemudian dicuci dengan aquades.
8. Ditetesi dengan xylol untuk membersihkan sisa-sisa alkohol di jaringan
9. Ditetesi entelan untuk merekatkan kaca benda.
10. Ditutup preparat yang telah diwarnai menggunakan kaca benda.
11. Diberi label sesuai dengan kelompok perlakuan.
12. Dilakukan pengamatan di bawah mikroskop komputer.

3.5.3 Pengambilan Data

3.5.3.1 Pengukuran Volume Getah Lambung

Hewan coba dari setiap kelompok perlakuan yang telah diambil organ lambungnya selanjutnya dibuka pada bagian *spinchter* dan digelontor dengan 2 mL NaCl fisiologis 0,9% hingga isi lambung keluar seluruhnya. Selanjutnya getah lambung yang telah bercampur dengan NaCl fisiologis 0,9% tersebut dikumpulkan dalam *tube* untuk disentrifuge (Owoyele, 2015). Sentrifugasi dilakukan selama 10 menit pada kecepatan 3000 rpm untuk diambil supernatannya dan diukur volumenya. Supernatan hasil sentrifugasi tersebut kemudian diukur volumenya dan hasil pengukurannya dikurangi dengan volume NaCl 0,9% yang digunakan untuk menggelontor sehingga diperoleh hasil volume getah lambung. Volume getah lambung kemudian dicatat untuk selanjutnya dianalisis menggunakan SPSS.

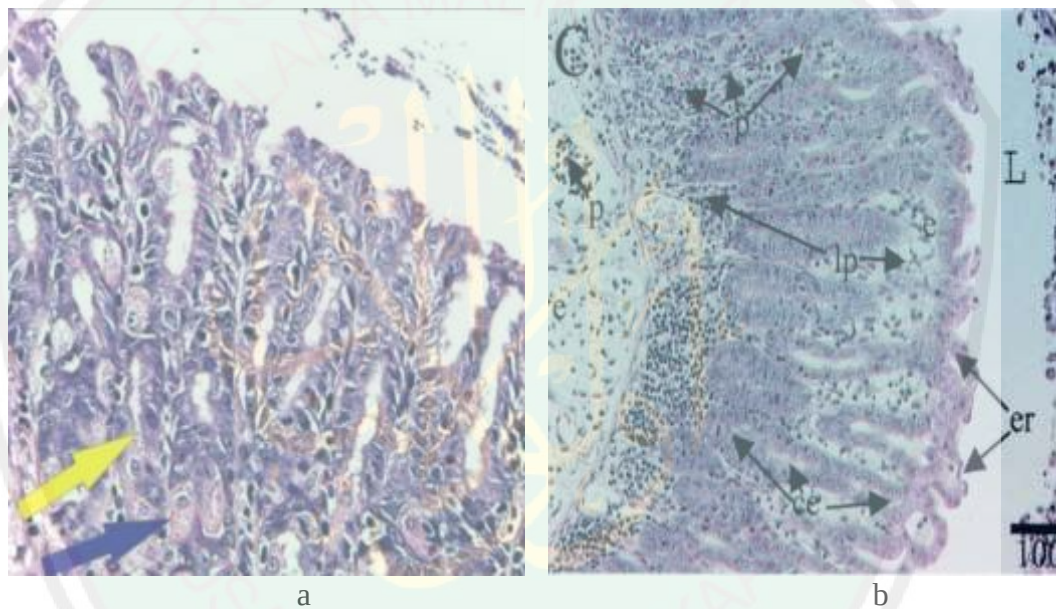
3.5.3.2 Pengukuran Keasaman Getah Lambung

Pengukuran keasaman getah lambung (pH) dilakukan dengan cara titrasi asam basa. Titrasi dilakukan menggunakan titran NaOH 0,01 M dan indikator penolftalein. Titrasi dihentikan ketika larutan getah lambung yang dititrasi telah berubah warna menjadi merah muda yang berarti getah lambung mencit dan larutan NaOH 0,01 M tersebut telah mencapai titik ekuivalen. Dicatat banyaknya

NaOH 0,01 M yang diperlukan untuk mencapai titik ekuivalen tersebut. Selanjutnya dilakukan penghitungan keasaman (pH) getah lambung menggunakan rumus $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ (Day, 2002; Christian, 2014).

3.5.3.3 Pengamatan Preparat Histologi Lambung

Pengamatan preparat histopatologi lambung dilakukan menggunakan mikroskop cahaya. Preparat histopatologi lambung diamati pada 10 lapang pandang dengan perbesaran 400 kali sesuai *skoring histopathology mucosal lesion* oleh Barthel (2003). Penentuan kerusakan mukosa lambung dilakukan dengan cara mengamati epitel pada mukosa lambung dari setiap kelompok kemudian membandingkannya dengan epitel pada kontrol normal dan gambar literatur.



Gambar 3.2. a. Epitel Mukosa Normal, panah kuning= sel zimogen, panah biru= sel parietal. b. er= Erosi Epitel Mukosa, lp= lamina propria, p= PMN (polimorfonuklear), e= edema, pewarnaan HE, 400x (Barthel, 2003).

Berikut ini adalah kriteria penilaian kerusakan histologi lambung berdasarkan histopatologi gaster skoring Barthel (2003).

3.1 Kriteria Penilaian Histopatologi Gaster Skoring Manja Barthel.

Tingkat Kerusakan	Nilai
Tidak terdapat perubahan patologi (normal)	0
Deskuamasi epitel (pengelupasan sel epitel)	1
Erosi permukaan epitel (terdapat gap 1-10 sel epitel)	2
Ulserasi epitel (terdapat gap >10 sel epitel)	3

Sumber: Barthel (2003).

3.6 Analisis Data

Hasil pada penelitian Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin ini akan diperoleh data kuantitatif volume getah lambung, keasaman (pH) getah lambung, dan skor histopatologi lambung. Data dari semua kelompok sampel diolah dengan program SPSS dan dinyatakan dalam bentuk *Mean ± Standard Deviation*. Selanjutnya dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas pada data yang telah diperoleh. Apabila data terdistribusi normal dan homogen ($\alpha = 0,05$) maka dilakukan uji parametrik sedangkan data yang tidak normal dan tidak homogen diuji menggunakan uji non parametrik (Sulisetijono, 2016). Data yang memenuhi syarat uji parametrik kemudian dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* sedangkan data yang tidak memenuhi syarat uji parametrik maka dianalisis menggunakan uji *Kruskall-Wallis* untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun alpukat terhadap volume getah lambung, keasaman (pH) getah lambung, dan histopatologi lambung. Apabila terdapat pengaruh pada data yang diuji parametrik, maka dilanjutkan dengan uji Duncan sedangkan untuk data non parametrik dilanjutkan dengan uji *Games-Howell* ($\alpha = 0,05$).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

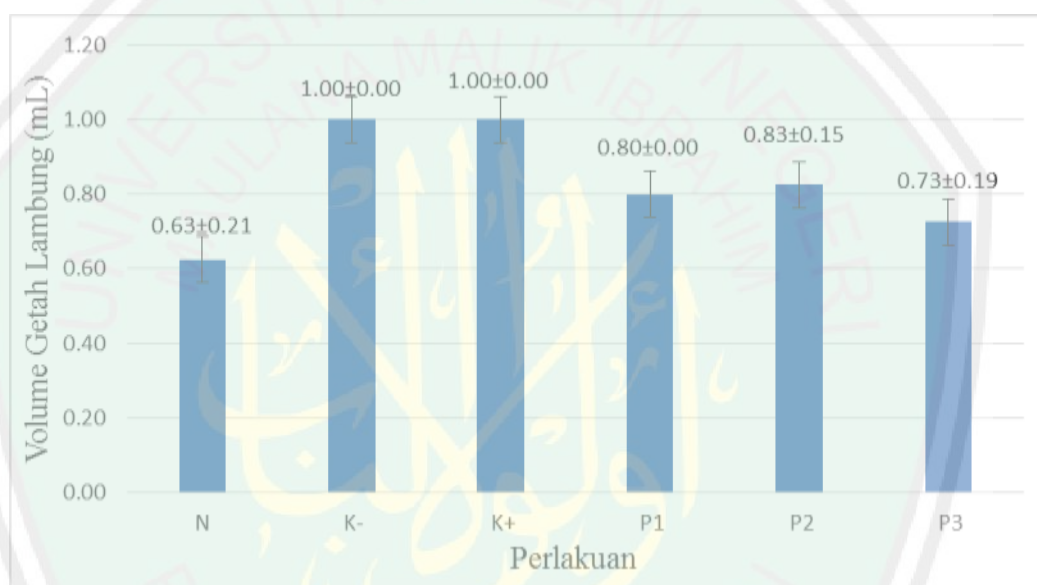
4.1 Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Volume Getah Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin

Aspirin (asam asetil salisilat) merupakan satu dari sekian banyak anggota obat anti inflamasi non steroid yang telah digunakan secara luas oleh masyarakat untuk mendapatkan efek antiinflamasi, antiplatelet, analgesik, dan antipiretik. Konsumsi aspirin dapat diserap secara langsung di lambung dan usus halus bagian atas, terutama dengan cara difusi pasif melalui saluran gastrointestinal. Aspirin secara langsung dihidrolisis menjadi asam salisilat oleh enzim esterase dalam mukosa gastrointestinal dan plasma (Neha, 2011). Asam salisilat secara luas didistribusikan ke seluruh tubuh dengan konsentrasi tertinggi yaitu di plasma, liver, korteks ginjal, jantung, dan paru-paru (Marcia, 2007).

Cara kerja aspirin pada penelitian ini yaitu dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dalam metabolisme asam arakhidonat sehingga menyebabkan biosintesis prostaglandin terhambat. Prostaglandin memainkan peran penting pada timbulnya demam, nyeri, dan reaksi-reaksi peradangan. Gejala-gejala tersebut dapat ditekan oleh obat anti inflamasi non steroid melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. Meskipun demikian, prostaglandin juga berperan penting pada proses-proses fisiologis normal dan pemeliharaan fungsi regulasi berbagai organ. Prostaglandin bertindak sebagai protektor pada permukaan mukosa gastrointestinal. Dengan adanya prostaglandin, resistensi selaput lendir akan meningkat terhadap iritasi mekanis, osmotis, termis, maupun kimiawi. Prostaglandin juga meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung dan mengurangi sekresi asam lambung (Kartasasmita, 2002).

Berkurangnya sekresi asam akibat meningkatnya produksi prostaglandin tersebut dapat mempengaruhi volume getah lambung mencit. Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap volume getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin, diperoleh hasil pengukuran volume getah lambung pada setiap kelompok

perlakuan. Volume getah lambung pada kelompok normal menunjukkan nilai rata-rata sebesar 0,63 mL. Pada kelompok yang diinduksi aspirin tanpa pemberian obat kontrol maupun ekstrak daun alpukat (K-) menunjukkan rata-rata volume getah lambung paling banyak, yaitu sebesar 1 mL. Hal tersebut juga terjadi pada kelompok yang diberi obat kontrol (K+) yang menunjukkan nilai rata-rata volume yang paling banyak yaitu 1 mL. Sedangkan pada kelompok P3 menunjukkan rata-rata volume getah lambung menci (0.73 mL) yang paling mendekati volume getah lambung pada kelompok normal (0.63 mL). Hasil tersebut dapat dilihat pada grafik rata-rata volume getah lambung menci pada gambar 4.1 berikut.



Gambar 4.1 Rata-Rata Volume Getah Lambung (mL) Menci (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin.

Berdasarkan data yang telah diperoleh pada penelitian, kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS. Data rata-rata volume getah lambung menci dilakukan uji normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov Test*. Hasil uji normalitas pada rata-rata volume getah lambung tersebut menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,276 ($p > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan *Lavene Test* pada data volume getah lambung tersebut. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa volume getah lambung menci tersebut tidak homogen karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) (lampiran 2.2). Oleh

karena data tersebut tidak homogen, maka data tersebut tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik sehingga dilakukan uji non parametrik menggunakan Kruskal-Wallis.

Hasil uji Kruskal-Wallis pada volume getah lambung mencit menunjukkan bahwa data tersebut memiliki nilai signifikansi sebesar 0,006 ($p < 0,05$) (lampiran 2.2). Hal tersebut mengindikasikan bahwa hipotesis 1 (H_1) diterima dan hipotesis 0 (H_0) ditolak. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap volume getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin. Oleh karena itu, data dapat diuji lanjut untuk mengetahui perbedaan pengaruh antar perlakuan terhadap volume getah lambung mencit. Uji lanjut yang digunakan pada penelitian ini yaitu uji Games-Howell. Pada uji Games-Howell diperoleh hasil bahwa kelompok P1 merupakan kelompok perlakuan yang memiliki perbedaan nyata terhadap K- dan K+ (lampiran 2.2). Sedangkan pada kelompok P1, P2, P3, K-, dan K+ tidak terdapat perbedaan yang nyata terhadap kelompok normal (N). Ringkasan hasil uji Games-Howell dapat dilihat pada tabel 4.1 berikut.

4.1 Hasil Uji Games-Howell ($\alpha = 5\%$) pada Volume Getah Lambung Mencit

Kelompok Perlakuan	Jumlah	Rata-rata $\pm$ SD	Notasi
N (normal)	4	0,63 $\pm$ 0,21	ab
P3 (aspirin+ekstrak dosis 7,5 mg/25gr)	4	0,73 $\pm$ 0,19	ab
P1(aspirin+ekstrak dosis 2,5 mg/25gr)	4	0,80 $\pm$ 0,00	a
P2 (aspirin+ekstrak dosis 5 mg/25gr)	4	0,83 $\pm$ 0,15	ab
K- (aspirin)	4	1,00 $\pm$ 0,00	b
K+ (aspirin+ misoprostol)	4	1,00 $\pm$ 0,00	b

Hasil yang berbeda nyata pada kelompok P1 terhadap kelompok K- dan K+ tersebut kemungkinan disebabkan oleh kondisi semua mencit pada kelompok P1 stabil dan tidak mengalami stress sehingga tidak mengganggu fungsi fisiologis lambung. Selain itu, pemberian dosis ekstrak daun alpukat yang sesuai juga sangat mempengaruhi hasil tersebut sehingga semua ulangan dari kelompok P1

menunjukkan rata-rata volume getah lambung yang secara signifikan berbeda dengan kelompok K- dan K+.

Penggunaan aspirin dalam penelitian ini adalah sebagai faktor agresif yang dapat menstimulasi hipersekresi asam di lambung. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok yang hanya diberi aspirin tanpa pemberian ekstrak daun alpukat memiliki rata-rata volume getah lambung dalam jumlah tinggi. Semua ulangan dari kelompok K- menunjukkan nilai yang tinggi dan seragam, hal tersebut dapat dilihat dari volume getah lambung pada setiap ulangan kelompok tersebut (gambar 4.1). Meskipun demikian, berdasarkan uji statistik Games-Howell didapatkan bahwa volume getah lambung pada kelompok K- tidak berbeda secara signifikan terhadap kelompok normal (N). Hal tersebut mengindikasikan bahwa induksi aspirin untuk meningkatkan sekresi getah lambung mencit dalam penelitian ini belum berhasil.

Dosis aspirin yang diberikan pada kelompok K- dalam penelitian ini sebesar 5 mg/25grBB mencit. Seharusnya pemberian aspirin dosis 5 mg/25grBB mencit yang diberikan satu kali sehari selama tiga hari dalam penelitian ini mampu menginduksi terjadinya hipersekresi getah lambung sehingga mampu menaikkan volume getah lambung. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Header (2016), bahwa pemberian aspirin pada dosis 200mg/kgBB tikus (5 mg/25grBB mencit) yang diberikan satu kali sehari mampu menyebabkan gastritis akut dan menaikkan volume getah lambung dengan rata-rata sebanyak 0,75 mL.

Data hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rata-rata volume getah lambung mencit yang diinduksi aspirin pada gambar 4.1 tidak berbeda jauh antar kelompok. Kelompok K+ yang diberikan obat kontrol berupa misoprostol menunjukkan hasil nilai rata-rata volume getah lambung sama dengan kelompok K- yaitu sebesar 1 mL. Pada kelompok K+ seharusnya menunjukkan rata-rata nilai volume getah lambung yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok K-. Hal ini mungkin disebabkan oleh obat kontrol tersebut yang tidak dapat bekerja secara optimal dalam mengurangi sekresi asam sehingga tidak mampu mengurangi volume getah lambung mencit. Penyebab lain yang dapat mempengaruhi hipersekresi asam pada lambung yaitu kondisi fisiologis mencit itu

sendiri, kemungkinan dikarenakan sel-sel pada lambung dalam keadaan tidak normal sebelum diberikan perlakuan.

Pada penelitian ini diperoleh hasil rata-rata volume getah lambung mencit pada kelompok P1, P2, dan P3 yang lebih rendah dari pada kelompok K- dan K+. Hal tersebut dapat dikarenakan oleh dosis ekstrak yang diberikan pada kelompok P1, P2, dan P3 sudah mampu mengurangi sekresi getah lambung. Rata-rata volume getah lambung pada P1 sebesar 0,80 mL dan rata-rata volume getah lambung pada P2 adalah 0,83 mL, Sedangkan pada P3 menunjukkan rata-rata volume getah lambung paling sedikit di antara ketiganya, yaitu sebesar 0,73 mL. Jika dibandingkan antara P1 dengan P2 maka dapat diketahui bahwa P2 memiliki rata-rata volume getah lambung yang lebih banyak meskipun dosis ekstrak yang diberikan pada P2 lebih tinggi. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh dosis ekstrak daun alpukat 5 mg/25grBB mencit dalam penelitian ini belum mampu bekerja dengan baik untuk mengendalikan hipersekresi di lambung. Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa dosis yang diberikan pada kelompok P3 merupakan dosis yang paling berpotensi untuk mengurangi hipersekresi di lambung. Berdasarkan data hasil penelitian ini, semakin tinggi dosis ekstrak daun alpukat yang diberikan kepada mencit maka akan semakin berkurang sekresi getah lambung yang dihasilkan, kecuali dosis pada kelompok P2 yang menunjukkan volume getah lambung lebih tinggi dari pada P1.

Hasil pengukuran volume getah lambung mencit dalam penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok P3 memiliki rata-rata volume getah lambung lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok yang diberikan obat kontrol. Pada kelompok P3 memiliki rata-rata volume getah lambung sebesar 0,73 mL, sedangkan pada kelompok K+ (diberi obat kontrol) memiliki rata-rata volume getah lambung sebesar 1 mL. Berdasarkan hasil dalam penelitian ini, kemungkinan pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 7,5 mg/25grBB mencit lebih berpotensi untuk mengurangi sekresi getah lambung jika dibandingkan dengan pemberian obat kontrol (misoprostol). Hal tersebut dapat dilihat dari rata-rata volume getah lambung mencit yang diberi ekstrak daun alpukat pada dosis 7,5 mg/25grBB mencit menunjukkan rata-rata volume getah lambung yang lebih

rendah dan mendekati kelompok normal jika dibandingkan dengan rata-rata volume getah lambung pada kelompok K+ (gambar 4.1).

Alpukat merupakan tanaman yang telah banyak digunakan sebagai obat tradisional. Akar, batang, buah dan biji, serta daun alpukat sudah digunakan secara luas dalam pengobatan tradisional. Daun alpukat memiliki banyak manfaat untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya yaitu dapat digunakan untuk anti gastritis dan bersifat gastroprotektif (Tcheghebe, 2016). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Owoyele (2015) menunjukkan bahwa ekstrak daun alpukat memiliki efek anti sekretori. Hal tersebut terbukti dengan berkurangnya volume dan keasaman getah lambung pada tikus yang diinduksi dengan indometasin dan alkohol. Pada penelitian Owoyele (2015) tersebut, dosis ekstrak daun alpukat yang paling berpengaruh untuk mengurangi sekresi getah lambung yaitu dosis 200 mg/kgBB tikus (5mg/25grBB mencit). Sedangkan pada penelitian ini, dosis 5mg/25grBB mencit sudah mampu menurunkan volume getah lambung meskipun belum optimal.

Hal tersebut didukung juga oleh penelitian yang dilakukan Oluwole (2011), yang menunjukkan bahwa ekstrak daun alpukat pada dosis 200 mg/kgBB tikus (5mg/25grBB mencit) tidak memiliki pengaruh secara signifikan dalam mengurangi hipersekresi getah lambung. Akan tetapi, pada dosis tersebut terbukti mampu menghambat produksi histamin secara signifikan. Menurut Mejia (2009), menyatakan bahwa histamin merupakan penstimulator dalam sekresi asam di lambung. Histamin akan bekerja secara langsung pada sel parietal dengan cara berikatan dengan reseptor H_2 untuk menghasilkan asam (HCl). Ketika sel-sel ECL memproduksi histamin dalam jumlah banyak maka akan menstimulasi sel parietal untuk menyekresi asam (HCl) secara berlebihan. Semakin banyak histamin yang dihasilkan oleh sel-sel ECL maka produksi asam oleh sel parietal juga semakin meningkat sehingga volume getah lambung juga akan meningkat.

Kemampuan ekstrak daun alpukat dalam mengurangi hipersekresi di lambung tersebut berbeda-beda pada setiap dosis yang diberikan. Kadar dosis yang sesuai sangat mempengaruhi kerja dari senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak tersebut. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT dalam Al-Qur'an surah Al-Qamar ayat 49 berikut ini.

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ { ٤٩ }

“*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran*” (Q.S. Al-Qamar (54): 49).

Kalimat *كُلِّ شَيْءٍ* berarti *segala sesuatu* yang tidak hanya terbatas pada salah satu aspek saja. Kata “قدر” secara bahasa adalah kadar atau ukuran, sedangkan arti secara istilah adalah segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah SWT berdasarkan kadar atau ukurannya masing-masing. Hal tersebut telah diatur sedemikian rupa demi kebaikan hidup manusia (Shihab, 2002). Al-Jazairi (2009) menafsirkan kata *كُلِّ شَيْءٍ* adalah *segala sesuatu*, artinya bahwa segala sesuatu akan terjadi sesuai dengan catatan-Nya, baik ukuran, bentuk, waktu, maupun tempatnya, dan tidak akan salah sedikitpun. Sedangkan menurut Al-Maraghiy (1974), menafsirkan bahwa segala sesuatu yang terjadi dalam kehidupan ini adalah dengan ketentuan Allah SWT dan pembentukannya, menurut ketentuan hikmah-Nya yang Maha Bijaksana dan aturan-Nya.

Berdasarkan ayat tersebut, Allah SWT menyebutkan bahwa Allah telah menciptakan segala sesuatu sesuai kadar (ukuran) nya. Segala sesuatu di bumi ini memiliki ukuran yang berbeda-beda antara satu dengan yang lainnya, seperti halnya dalam pengobatan penyakit. Suatu penyakit harus diobati sesuai dengan kadar dosis obat yang dibutuhkan untuk mendapat efek yang optimal dalam mengurangi sakit tersebut. Ketika suatu penyakit diberikan obat yang sesuai dengan kadar dosis yang sesuai pula maka obat tersebut kemungkinan akan memiliki potensi lebih besar untuk menyembuhkan. Jika dihubungkan antara ayat tersebut dengan penggunaan dosis pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa untuk mendapatkan hasil yang optimal maka diperlukan dosis ekstrak daun alpukat dengan kadar yang sesuai.

Dosis yang paling sesuai dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak daun alpukat yang diberikan pada kelompok 3, yaitu sebesar 7,5 mg/25grBB mencit. Pada dosis tersebut terbukti dapat mengurangi hipersekresi di lambung sehingga kelompok perlakuan yang diberikan dosis 7,5 mg/25grBB mencit ini memiliki rata-rata volume getah lambung yang paling sedikit jika dibandingkan dengan kelompok K-, K+, P1, dan P2. Berdasarkan hasil pengukuran volume getah

lambung dalam penelitian ini, dapat dikatakan bahwa pada dosis 7,5 mg/25grBB mencit, merupakan dosis yang paling berpotensi untuk mengurangi hipersekresi getah lambung. Hal tersebut dikarenakan pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun alpukat pada dosis ini memiliki rata-rata volume getah lambung yang mendekati rata-rata volume getah lambung pada kelompok normal (N) (gambar 4.1).

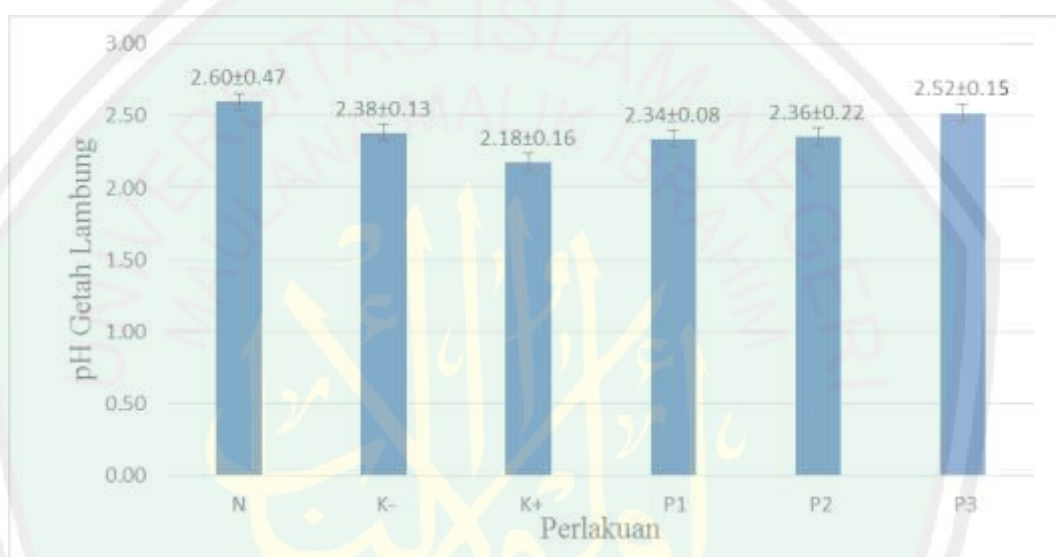
4.2 Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Keasaman (pH) Getah Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin

Penggunaan aspirin (asam asetil salisilat) pada penelitian ini berfungsi sebagai faktor agresif pada lambung. Pemberian aspirin dapat menyebabkan terjadinya penurunan pH cairan getah lambung akibat sekresi asam lambung yang meningkat cukup signifikan (Silbernagl, 2000). Mekanisme aspirin dalam menyebabkan inflamasi lambung yaitu terjadi dengan cara aspirin tersebut bereaksi pada sel mast lamina propria di lapisan mukosa lambung. Silbernagl (2000) dan Sjamsudin (2001) menyebutkan bahwa sel mast akan mengeluarkan histamin yang kemudian akan menstimulasi sel parietal untuk mengeluarkan asam lambung (HCl), kemudian sekresi pepsin oleh kelenjar eksokrin pada lambung meningkat bersamaan dengan peningkatan sekresi asam lambung.

Menurut Chatterjee (2012), mekanisme obat anti inflamasi non steroid (dalam penelitian ini adalah aspirin) dapat menyebabkan kerusakan lambung yaitu dengan terjadinya difusi balik ion H^+ sehingga keasaman lambung meningkat. Secara normal, lambung cukup kuat untuk menahan asam hidroklorat (HCl) yang diproduksi oleh lambung itu sendiri. Hal tersebut dikarenakan mukosa lambung mempunyai pelindung berupa mukus dan epitel sebaris silindris sehingga asam hidroklorat tersebut tetap terjaga di dalam lambung yang nantinya berfungsi untuk mencerna makanan.

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin, menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda pada setiap kelompok perlakuan. Kelompok normal menunjukkan rata-

rata pH getah lambung mencit sebesar 2,60. Pada kelompok yang diberi obat kontrol (K+) menunjukkan rata-rata pH yang paling rendah yaitu 2,18. Kelompok yang diinduksi aspirin tanpa pemberian obat kontrol maupun ekstrak daun alpukat (K-) menunjukkan rata-rata pH yang lebih tinggi (2,38) dibandingkan dengan kelompok yang diberi obat kontrol (K+), P1, dan P2. Sedangkan hasil dari kelompok P3 menunjukkan rata-rata pH getah lambung mencit (2,52) mendekati nilai pH getah lambung pada kelompok normal (2,60). Hasil rata-rata pH getah lambung mencit dapat dilihat pada gambar 4.2 berikut.



Gambar 4.2 Rata-Rata pH Getah Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin.

Berdasarkan data yang telah diperoleh pada penelitian, kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS. Data rata-rata pH hasil titrasi pada getah lambung mencit dilakukan uji normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov Test*. Hasil uji normalitas pada rata-rata pH tersebut menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,103 ($p > 0,05$) (lampiran 3.2). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan *Lavene Test* pada nilai pH getah lambung tersebut. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa pada data rata-rata pH getah lambung mencit tersebut tidak homogen karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,043 ($p < 0,05$) (lampiran 3.2). Oleh karena data tersebut tidak homogen, maka dilakukan transformasi data ($\text{SQRT}+0,5$) agar data tersebut dapat homogen sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan uji

parametrik *One-Way ANOVA*. Hasil dari uji homogenitas pada data yang telah ditransformasi menunjukkan bahwa data tersebut terdistribusi homogen dengan nilai signifikansi sebesar 0,057 ($p > 0,05$) (lampiran 3.2).

Oleh karena data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen, maka selanjutnya dilakukan uji menggunakan *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA). Hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,484 ($p > 0,05$) (lampiran 3.2) sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis 1 (H_1) ditolak dan hipotesis 0 (H_0) diterima. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) secara signifikan tidak memiliki pengaruh dalam mengurangi keasaman getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin. Hasil uji *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA) dapat dilihat dalam ringkasan pada tabel 4.2 berikut.

4.2 Ringkasan ANOVA *One-Way* ($\alpha = 5\%$) tentang Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Keasaman Getah Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin.

SK	db	JK	KT	Fhitung	F tabel
Perlakuan	5	0,022	0,004	0,932	0,211
Galat	18	0,085	0,005		
Total	23	0,107			

Hasil dalam penelitian ini menunjukkan bahwa nilai rata-rata pH getah lambung mencit yang diinduksi aspirin pada gambar 4.2 tidak berbeda jauh antar kelompok. Kelompok K+ yang diberikan obat kontrol berupa misoprostol (analog PGE1) menunjukkan hasil rata-rata pH getah lambung paling rendah di antara semua kelompok perlakuan yaitu sebesar 2,18. Pada kelompok K+ seharusnya menunjukkan rata-rata pH yang mendekati rata-rata pH pada kelompok normal. Namun, pada penelitian ini didapatkan hasil rata-rata pH getah lambung mencit pada kelompok K+ menunjukkan rata-rata yang jauh dari rata-rata pH getah lambung normal. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh obat kontrol tersebut yang tidak dapat bekerja secara optimal dalam meningkatkan produksi mukus bikarbonat dan mengurangi sekresi asam. Selain itu, kondisi fisiologis mencit itu sendiri juga dapat mempengaruhi produksi asam lambung. Menurut Sidahmed (2019) menyebutkan bahwa banyak penyebab terjadinya kenaikan sekresi asam

lambung yang berakibat pada kerusakan lambung. Di antara penyebab-penyebab tersebut satu diantaranya yaitu diakibatkan oleh stress.

Pemberian aspirin dalam penelitian ini bertujuan untuk menurunkan pH getah lambung. Dosis aspirin yang digunakan untuk menurunkan pH getah lambung berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Header (2016) yaitu 200mg/kgBB pada tikus wistar. Pada penelitian ini digunakan dosis 200mg/kgBB (5mg/25grBB mencit) untuk menurunkan pH getah lambung mencit. Namun, jika dilihat berdasarkan rata-rata penghitungan pH getah lambung dalam penelitian ini, dosis tersebut belum mampu menurunkan pH getah lambung secara berarti. Hal tersebut terbukti bahwa pada penelitian ini pH getah lambung yang diperoleh masih dalam kisaran angka pH yang sama baik pada kelompok N, K-, K+, P1, P2, maupun P3.

Pada penelitian ini juga menggunakan ekstrak daun alpukat untuk menaikkan produksi prostaglandin sehingga dapat mengurangi sekresi asam serta meningkatkan produksi mukus dan bikarbonat. Prostaglandin merupakan *gastroprotective compound* yang berfungsi dalam meningkatkan fungsi pertahanan lambung. Ketersediaan prostaglandin dalam jumlah yang cukup mampu menjaga produksi mukus untuk melindungi permukaan mukosa dari asam yang dihasilkan oleh lambung (Nishizaki, 1994). Menurut Sibilia (2008), menyatakan bahwa aktivitas prostaglandin sebagai faktor pertahanan lambung diketahui memiliki peran yang sangat penting untuk menghambat sekresi asam oleh sel parietal. Prostaglandin dapat melindungi barrier mukosa dari kerusakan, meningkatkan aliran darah mukosa, dan menjaga produksi mukus dan bikarbonat. Menurut Amrulloh (2016), prostaglandin (PGE₂) memperkuat pertahanan mukosa lambung dengan cara meningkatkan kadar fosfolipid mukosa lambung sehingga hidrofobisitas permukaan lambung meningkat dan selanjutnya akan mengurangi difusi balik ion hidrogen.

Efek protektif dari daun alpukat juga dikarenakan kandungan beberapa mineral seperti potasium, magnesium, dan kalsium (Arukwe, 2012). Menurut Arif (2001) potasium, kalsium, dan magnesium merupakan mineral yang merupakan kelompok basa lemah. Ion dari mineral-mineral ini akan bereaksi dengan HCl dengan mengikat ion Cl⁻ membentuk garam. Fan (2013) menyebutkan bahwa

dengan adanya peningkatan pH cairan lambung maka keasaman lambung akan berkurang sehingga akan mempercepat kesembuhan lapisan mukosa lambung.

Daun alpukat diketahui memiliki kandungan beberapa vitamin, seperti vitamin A, B1, B2, C, serta vitamin D dan E (2016). Vitamin A memiliki peran penting dalam menjaga kesempurnaan fungsi serta struktur sel epitel. Hal tersebut dikarenakan vitamin A berperan dalam proses diferensiasi sel dan proliferasi sel epitel (Suhatri, 2015). Sel epitel lambung yang normal mampu menjaga produksi mukus tetap meningkat agar keasaman lambung tetap terjaga. Kekurangan vitamin A dapat mengakibatkan atrofi sel epitel dan berkurangnya produksi mukus sehingga produksi antara mukus bikarbonat dengan asam tidak seimbang (Guyton, 2006; Anwar, 2000).

Terjadinya hipersekresi asam lambung (HCl) dan pepsin merupakan salah satu faktor utama yang menginduksi terjadinya penyakit gastritis (Szabo, 1998). Meskipun begitu, di sisi lain, asam getah lambung juga memainkan peran penting sebagai pertahanan mukosa lambung untuk membunuh bakteri-bakteri yang masuk ke dalam lambung dengan cara mengurangi kemampuan bakteri tersebut menembus lapisan mukosa (Aihara, 2003). Sekresi asam lambung oleh sel parietal terjadi karena adanya H/K-ATPase yang banyak terdapat pada tubulo vesikel membran apikal dalam merespon stimulasi histamin melalui tingginya cAMP (Sahoo, 2017). Sekresi asam lambung dapat distimulasi oleh tiga komponen sekretori, yaitu histamin, asetilkolin, dan gastrin. Reseptor-reseptor pada permukaan sel parietal (reseptor H_2) berikatan dengan histamin yang diproduksi dari sel mast. Pada permukaan sel parietal juga terdapat reseptor yang akan berikatan dengan asetilkolin yang diproduksi oleh syaraf vagus dan terdapat pula reseptor yang akan merespon gastrin (Tasman, 1986). Gastrin dapat menstimulasi terjadinya sekresi asam melalui dua mekanisme, yaitu dengan cara bekerja langsung pada sel parietal untuk menghasilkan asam atau dengan cara menstimulasi sel ECL dan sel mast untuk menghasilkan histamin sehingga histamin tersebut akan berikatan dengan reseptor pada sel parietal dan terjadi sekresi asam (Lindstrom, 2001; Terence, 2001). Sedangkan asetilkolin akan bekerja langsung pada sel parietal dengan berikatan pada reseptor M_3 (muskarinik)

sehingga menstimulasi sel parietal untuk mensekresikan asam (HCl) (Konturek, 2003).

Dalam keadaan normal, kadar asam (HCl) dengan mukus dan bikarbonat diproduksi secara seimbang untuk menjaga ketahanan lambung itu sendiri. Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu yang ada di bumi ini dalam keadaan seimbang. Hal tersebut tidak terkecuali juga dalam hal penciptaan manusia dengan segala sesuatu mekanisme yang diciptakan di dalam tubuhnya. Hal tersebut sebagaimana yang telah difirmankan oleh Allah SWT dalam Al-Qur'an Surah Al-Infithar (82): 7-8, berikut:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

“Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh) mu seimbang. Dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu”(Q.S. Al-Infithar (82): 7-8).

Ayat tersebut mengandung pernyataan Allah SWT mengenai penciptaan manusia. Menurut Al-Jazairi (2009), kata "فَعَدَلَكَ" memiliki makna *menjadikan tubuhmu seimbang*. Mahalli (2009) menafsirkan pada ayat 7 terdapat kata "فَعَدَلَكَ" yang artinya adalah telah menyeimbangkan. Kemudian pada ayat selanjutnya Allah SWT mengatakan "فِي أَيِّ صُورَةٍ" berarti ke dalam bentuk apapun yang dipahami, maksudnya adalah tubuh manusia terdiri atas berbagai organ yang mempunyai bentuk serta fungsi tersendiri untuk menjalankan mekanisme-mekanisme dalam tubuh sehingga mencapai keseimbangan. Sedangkan Quthb (2002) menyatakan bahwa penciptaan manusia yang sedemikian sempurna merupakan suatu perkara yang harus disyukuri sebagai karunia dari Allah SWT. Manusia adalah makhluk yang lebih besar dari apa yang difikirkannya dan lebih ajaib dari segala kejadian yang dilihat di sekelilingnya. Kecantikan, kesederhanaan, dan kesempurnaan terlihat jelas pada kejadian pembentukan roh, akal, dan tubuh manusia yang semua susunannya diciptakan secara seimbang dan lengkap.

Berdasarkan firman Allah dalam Al-Qur'an surah Al-Infithar (82): 7 tersebut, Allah SWT menjelaskan bahwa sesungguhnya Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu yang diciptakan-Nya secara seimbang, sebagaimana

yang berhubungan dalam penelitian ini yaitu antara faktor agresif (perusak) dan faktor defensif (pertahanan) pada lambung. Tingginya asam hidroklorat (HCl) dalam lambung tanpa adanya faktor defensif berupa mukus dan bikarbonat untuk menetralkan asam tersebut dapat berakibat pada meningkatnya keasaman lumen lambung sehingga terjadi kerusakan mukosa lambung. Dengan adanya mukus dan bikarbonat yang dihasilkan oleh lambung dengan bantuan prostaglandin tersebut maka akan terjadi keseimbangan antara asam dan mukus serta bikarbonat yang dihasilkan oleh lambung itu sendiri.

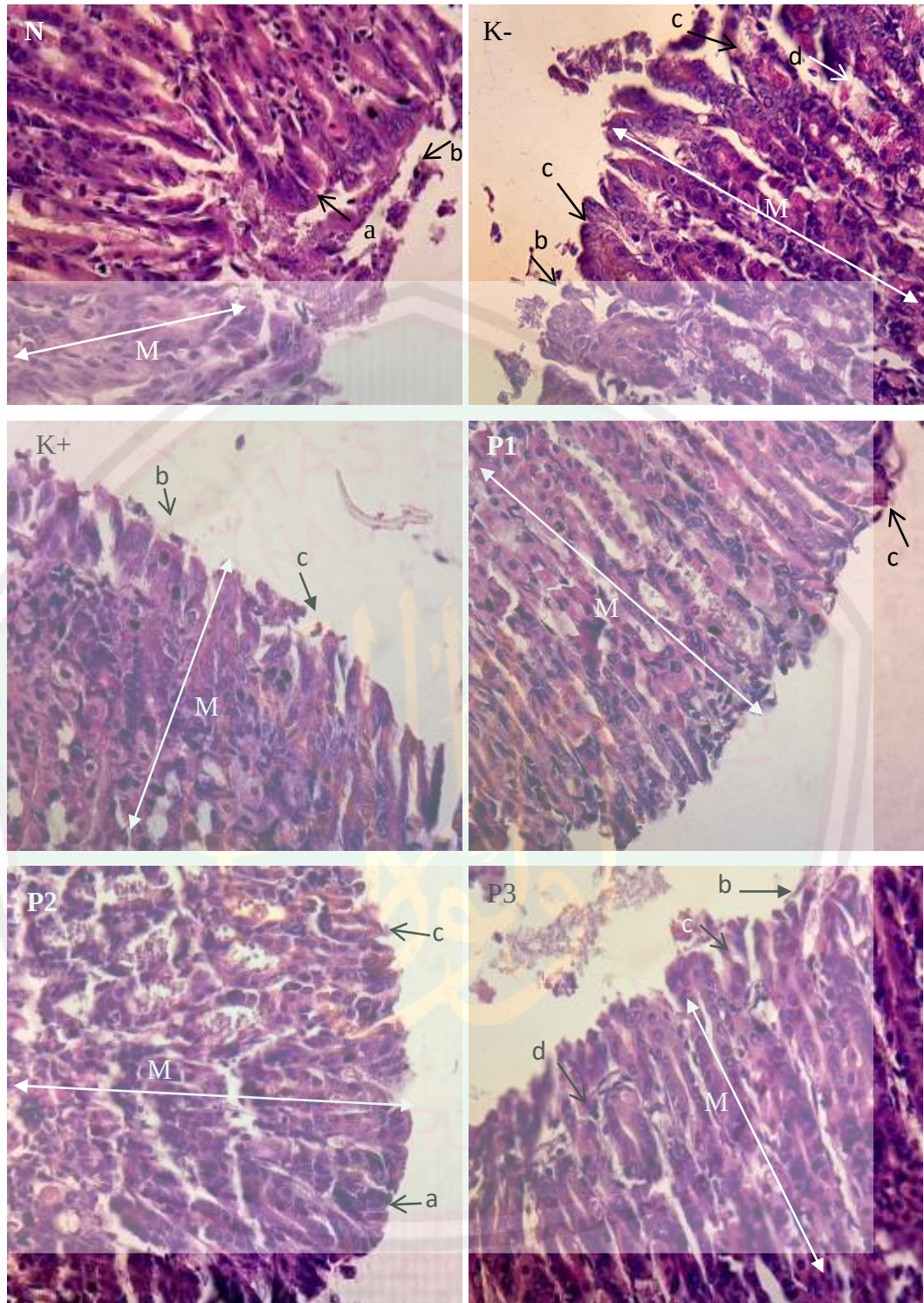
Ayat tersebut menitikberatkan pada segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah SWT dalam keadaan seimbang. Dalam pembahasan ini sama halnya dengan asam hidroklorat (HCl) dengan mukus dan bikarbonat yang dihasilkan oleh lambung itu sendiri. Asam yang dihasilkan oleh lambung tersebut dapat dinetralkan oleh mukus dan bikarbonat yang bersifat basa sehingga permukaan mukosa menjadi netral agar asam tersebut tidak melukai sel-sel epitel pada mukosa lambung. Oleh sebab itu, produksi mukus dan bikarbonat yang cukup sangat dibutuhkan oleh lambung untuk mengimbangi produksi asam pada lambung.

Pada penelitian ini diperoleh hasil rata-rata nilai pH getah lambung mencit pada kelompok P1, P2, dan P3. Berdasarkan hasil penelitian, pada P1 dan P2 menunjukkan hasil rata-rata pH getah lambung yang tidak jauh berbeda, yaitu 2,34 (P1) dan 2,36 (P2). Sedangkan pada kelompok P3 menunjukkan hasil rata-rata pH getah lambung yang paling tinggi, yaitu 2,52. Dari data hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa semakin tinggi ekstrak daun alpukat yang diberikan maka semakin tinggi kemampuan ekstrak tersebut dalam menghambat sekresi asam sehingga pH mengalami kenaikan. Berdasarkan data tersebut, maka dapat dikatakan bahwa untuk menaikkan pH agar mendekati pH getah lambung mencit normal maka dosis ekstrak daun alpukat yang diperlukan yaitu 7,5 mg/25grBB mencit. Hal tersebut dapat dibuktikan dari hasil titrasi yang menunjukkan bahwa kelompok mencit P3 dengan dosis 7,5 mg/25grBB mencit ini mampu menaikkan pH getah lambung sehingga mendekati pH getah lambung normal.

4.3 Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin

Mukosa lambung merupakan barrier antara lambung dengan berbagai bahan, seperti makanan, toksin, mikroorganisme, obat-obatan, serta produk-produk pencernaan yang berupa asam ataupun enzim proteolitik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan pada mukosa lambung (Ahmed, 2009). Pemberian aspirin dalam penelitian ini berfungsi sebagai faktor agresif untuk meningkatkan sekresi asam lambung sehingga keasaman lambung meningkat dan berakibat pada rusaknya mukosa lambung.

Kerusakan mukosa lambung akibat aspirin terjadi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase. Aspirin dengan segera akan dideasetilasi menjadi salisilat. Salisilat bersifat toksik terhadap sel dan mempengaruhi fungsi barrier mukosa, mengurangi *cytosolic adenosine triphosphate*, menstimulasi transport sodium, dan meningkatkan hilangnya proton dari permukaan sel-sel epitel. Penghambatan siklooksigenase membuat mukosa lambung lebih mudah terkena luka, menghambat sekresi mukus dan bikarbonat, merubah sifat fisiokimia alami dari mukus, dan mengurangi hidrofobisitas permukaan epitel sehingga dapat mengakibatkan kerusakan pada epitel mukosa lambung (Kauffman, 1989). Menurut Chatterjee (2012), mekanisme obat anti inflamasi non steroid (dalam penelitian ini yaitu aspirin) dalam menyebabkan kerusakan lambung adalah dengan terjadinya difusi balik ion H^+ sehingga keasaman lambung meningkat. Fan (2013) menyatakan bahwa peningkatan asam menyebabkan kadar nitrogen tubuh rendah. Menurut Watt (1984), nitrogen berperan dalam penyembuhan luka, rendahnya kadar nitrogen dalam tubuh menjadi suatu kemungkinan yang menyebabkan lambatnya penyembuhan luka ulser lambung. Kerusakan tersebut dapat dilihat pada gambar 4.3 berikut.



Gambar 4.3 Gambaran Histopatologi Tingkat Kerusakan Epitel pada Mukosa Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin. Keterangan: a. Epitel normal, b. Deskuamasi sel epitel, c. Erosi epitel, dan d. Ulserasi, M. dengan pewarnaan HE perbesaran 400 x.

Berdasarkan gambar 4.3 diketahui bahwa pada mukosa lambung terdapat kelenjar-kelenjar lambung beserta dengan sel-sel epitel yang melindungi mukosa dari berbagai bahan endogen maupun eksogen yang dapat melukai lambung. Pada gambar tersebut diketahui terdapat kerusakan berupa deskuamasi, erosi, dan ulserasi pada sel epitel mukosa lambung. Adanya kerusakan pada sel-sel epitel tersebut merupakan akibat dari penggunaan aspirin sehingga terjadi peningkatan produksi asam (HCl) di lambung yang dapat merusak mukosa lambung tersebut. Aspirin merupakan golongan OAINS yang dapat mengakibatkan kerusakan mukosa lambung melalui efeknya dalam menghambat enzim COX-1 sehingga produksi prostaglandin menurun. Hal tersebut dapat merusak barrier mukosa sehingga dapat mengakibatkan ulserasi (Scarpignato, 2010). Penghambatan sintesis prostaglandin oleh OAINS mengakibatkan neutrofil teraktivasi dan dilepaskannya *reactive oxygen species* (ROS) sehingga menyebabkan kerusakan mukosa lambung (Whittle, 2002). Selain itu, OAINS juga mengurangi aliran darah mukosa, mengurangi sekresi mukus-bikarbonat, mengurangi regenerasi sel epitel, serta meningkatkan jumlah leukosit yang berperan dalam terjadinya ulserasi (Amandeep, 2012).

Pada kelompok normal (N) diketahui terdapat sel-sel epitel normal dan sel-sel epitel yang mengalami deskuamasi. Deskuamasi merupakan peristiwa lepasnya sel-sel epitel dari permukaan jaringan. Menurut Longo (2013), deskuamasi sel-sel epitel mukosa lambung merupakan suatu respon pertahanan jaringan terhadap berbagai rangsangan (iritan). Deskuamasi epitel juga dipengaruhi oleh fisiologis dalam tubuh. Dalam keadaan normal, sel-sel epitel saluran pencernaan secara terus menerus mengalami regenerasi dengan cara deskuamasi setiap 1-3 hari. Terjadinya deskuamasi sel epitel pada kelompok normal (N) diduga karena respon fisiologis akibat proses regenerasi sel-sel epitel mukosa lambung. Sedangkan deskuamasi sel epitel pada kelompok K-, K+, P1, P2, dan P3 diduga berkaitan dengan pemberian aspirin yang dapat mengiritasi mukosa lambung sehingga menstimulasi terjadinya deskuamasi sel epitel mukosa lambung.

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa kelompok yang diinduksi aspirin (K-), selain terdapat deskuamasi juga terjadi erosi dan ulserasi. Erosi ditandai

dengan hilangnya sel epitel (*gap*) sebanyak 1-10 sel epitel mukosa. Sedangkan ulserasi ditandai dengan hilangnya sel epitel (*gap*) sebanyak lebih dari 10 sel epitel mukosa (Barthel, 2003). Rusaknya sel-sel epitel tersebut terjadi karena pemberian aspirin yang bersifat asam sehingga mengiritasi sel-sel epitel mukosa lambung. Menurut Valkhoff (2012), menyatakan bahwa tingginya asam lambung (HCl) akibat OAINS dapat membuat luka pada mukosa lambung semakin parah dan semakin dalam serta menghambat penyembuhan luka. Selain itu, menurut Halle (2016) obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung karena obat tersebut dapat menghambat *nitric oxide* (NO) dan *hydrogen sulfide* (H₂S).

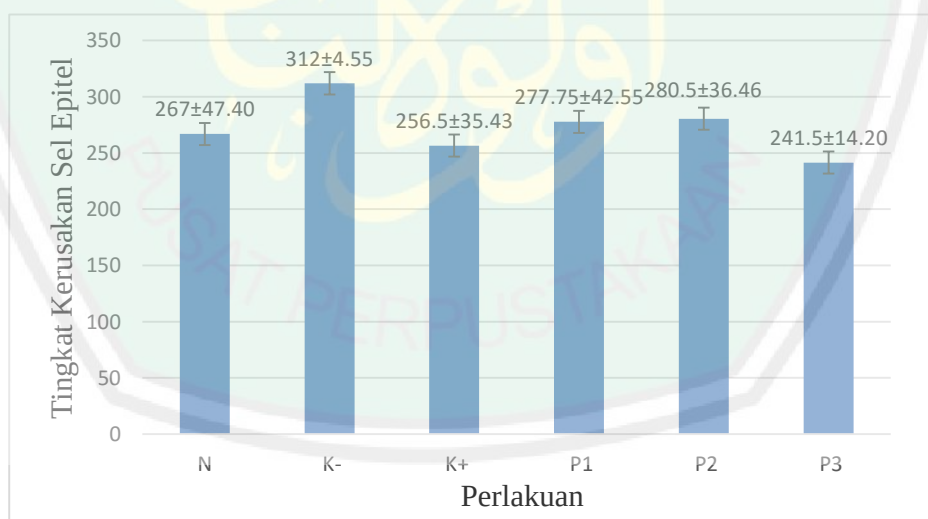
Kerusakan pertahanan mukosa lambung pada kelompok K-, K+, P1, P2, dan P3 kemungkinan terjadi akibat efek OAINS secara lokal. Beberapa OAINS bersifat asam lemah, sehingga bila berada dalam lambung yang lumennya bersifat asam (pH kurang dari 3), akan terbentuk partikel yang tidak terionisasi. Selanjutnya partikel obat tersebut akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion H⁺. Dalam epitel lambung, suasana menjadi netral sehingga bagian obat yang mengalami difusi akan terperangkap dalam sel epitel dan terjadi penumpukan obat pada lapisan epitel mukosa. Pada epitel tersebut selanjutnya terjadi ulserasi, pembentukan prostaglandin terhambat, dan terjadi proses inflamasi. Selain itu, adanya gangguan proses fosforilasi oksidatif di mitokondria dapat berakibat pada penurunan produksi *adenosine triphosphate* (ATP), peningkatan *adenosine monophosphate* (AMP), dan peningkatan *adenosine diphosphate* (ADP) dapat mengakibatkan kerusakan sel. Perubahan itu diikuti oleh kerusakan mitokondria, peningkatan produksi radikal oksigen, dan gangguan keseimbangan Na⁺/K⁺, sehingga menurunkan ketahanan mukosa lambung. Kondisi ini memungkinkan penetrasi asam, pepsin, empedu, dan enzim proteolitik dari lumen lambung ke mukosa dan menyebabkan sel nekrosis (Blandizzi, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin, menunjukkan terdapat kerusakan pada sel-sel epitel mukosa lambung. Kelompok K- yang menunjukkan persentase sel normal 25%

dan memiliki rata-rata tingkat kerusakan paling tinggi yaitu sebesar 312. Pada kelompok yang diberi obat kontrol (K+) menunjukkan persentase sel normal paling tinggi yaitu 28,56% dengan rata-rata tingkat kerusakan epitel sebesar 256,5. Sedangkan hasil dari kelompok P3 menunjukkan rata-rata nilai tingkat kerusakan epitel lambung yang paling rendah yaitu sebesar 241,5. Hasil tersebut dapat dilihat pada tabel 4.3 sedangkan grafik rata-rata tingkat kerusakan epitel lambung mencit dapat dilihat pada gambar 4.4 berikut.

4.3 Persentase Tingkat Kerusakan Epitel Lambung Mencit

Perlakuan	Persentase Tingkat Kerusakan Epitel Lambung				Rata-rata skor total
	Normal	Deskuamasi	Erosi	Ulsuresi	
N (normal)	27,72	29,03	19,10	24,16	267
K- (aspirin)	25,00	25,48	24,92	24,60	312
K+ (aspirin+ misoprostol)	28,56	20,47	24,46	26,51	256,5
P1 (aspirin+ekstrak dosis 2,5 mg/25gr)	19,35	26,01	26,91	27,72	277,75
P2 (aspirin+ekstrak dosis 5 mg/25gr)	24,60	25,04	29,14	21,21	280,5
P3 (aspirin+ekstrak dosis 7,5 mg/25gr)	26,40	22,98	25,67	24,95	241,5



Gambar 4.4 Rata-Rata Tingkat Kerusakan Epitel Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin.

Data hasil pengamatan pada histologi lambung mencit yang telah diperoleh selanjutnya dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS. Data nilai

tingkat kerusakan epitel pada lambung mencit dilakukan uji normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov Test*. Hasil uji normalitas pada nilai kerusakan epitel tersebut menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,824 ($p > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan *Lavene Test* pada data tersebut. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa pada data tingkat kerusakan epitel lambung mencit tersebut homogen karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,145 ($p > 0,05$). Oleh karena data tersebut homogen, maka data tersebut memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik *One-Way ANOVA* (lampiran 4.2). Hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,123 ($p > 0,05$) (lampiran 4.2) sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis 0 (H_0) diterima dan hipotesis 1 (H_1) ditolak. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) secara signifikan tidak memiliki pengaruh dalam mengurangi tingkat kerusakan epitel lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin. Hasil uji *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA) dapat dilihat dalam ringkasan pada tabel 4.4 berikut.

4.4 Ringkasan *One-Way ANOVA* ($\alpha = 5\%$) Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Tingkat Kerusakan Epitel Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin.

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel
Perlakuan	5	11596,208	2319,242	2,027	0,123
Galat	18	20591,750	1143,986		
Total	23	32187,958			

Berdasarkan hasil analisis ANOVA tersebut, diketahui bahwa pemberian ekstrak daun alpukat tidak berpengaruh terhadap kerusakan epitel mukosa lambung mencit yang diinduksi aspirin. Meskipun begitu, dalam penelitian ini, pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 7,5mg/25grBB mencit sudah bekerja lebih baik dalam mengurangi kerusakan mukosa lambung jika dibandingkan dengan obat kontrol (misoprostol). Hal tersebut dapat dilihat dari rata-rata nilai tingkat kerusakan epitel lambung mencit bahwa pada dosis 7,5 mg/25grBB mencit memiliki nilai rata-rata tingkat kerusakan paling rendah.

Pada keadaan normal, sel-sel epitel mukosa lambung memiliki kemampuan untuk melindungi lambung dari berbagai bahan yang dapat

mengganggu integritas mukosa lambung. Menurut Longo (2013), menyebutkan bahwa sel-sel epitel permukaan yang melindungi mukosa lambung menghasilkan protein-protein *heat shock* yang mencegah denaturasi protein dan menjaga sel-sel dari berbagai faktor, seperti kenaikan suhu, agen sitotoksik, serta stress oksidatif. Sel-sel epitel juga menghasilkan faktor trefoil kelompok peptida dan cathelicidin yang memainkan peran dalam proteksi dan regenerasi sel epitel permukaan. Apabila barrier preepitelial telah ditembus, maka sel-sel epitel lambung yang rusak dapat bermigrasi untuk memperbaiki daerah yang mengalami kerusakan. Proses ini terjadi secara independen dan memerlukan aliran darah terus menerus serta memerlukan pH alkalin.

Beberapa faktor pertumbuhan, seperti EGF, TGF- α , dan FGF berfungsi memodulasi proses pemulihan sel. Regenerasi sel epitel diregulasi oleh prostaglandin dan faktor pertumbuhan seperti EGF dan TGF- α . Prostaglandin memainkan peran penting dalam pertahanan dan perbaikan sel-sel epitel lambung. Mukosa lambung mengandung sejumlah prostaglandin yang meregulasi diproduksinya mukus dan bikarbonat, menghambat sekresi asam (HCl) oleh sel parietal, dan menjaga aliran darah mukosa untuk perbaikan sel epitel. Dalam formasi pembaharuan sel epitel, terjadi pembentukan pembuluh baru dalam dasar mikrovaskular yang mengalami kerusakan (lesi) (Longo, 2013). Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini bahwa pada kelompok mencit yang diinduksi dengan aspirin mengalami penurunan produksi prostaglandin sehingga mengakibatkan terjadinya kerusakan epitel mukosa lambung. Kerusakan tersebut dikarenakan ketika ketersediaan prostaglandin menurun maka produksi mukus juga akan menurun sehingga epitel mudah ditembus oleh asam lambung.

Mukus yang melapisi seluruh mukosa lambung berfungsi sebagai pertahanan fisik terhadap efek agresif dari getah lambung yang bersifat asam. Cairan mukus memiliki efek antioksidan yang secara langsung bertanggung jawab pada kerusakan mukosa lambung (Repetto, 2002). Cairan mukus tersebut tersusun atas air dan glikoprotein yang membentuk cairan kental seperti gel transparan. Efek proteksi dari mukus tersebut tergantung pada struktur gel dan ketebalan lapisan yang melapisi permukaan mukosa (Iwamoto, 2014).

Kerusakan mukosa lambung dapat disebabkan oleh faktor lain selain penghambatan prostaglandin, kerusakan tersebut juga terjadi karena adanya peroksidasi lipid yang merupakan reaksi berantai yang terjadi secara terus menerus. Reaksi peroksidasi ini akan berlanjut pada membran sel sehingga rantai asam lemak terputus menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel. Hal tersebut dapat mengakibatkan hilangnya fluiditas membran, kegagalan transport ion, serta kerusakan membran, sehingga berakibat pada hilangnya kemampuan sel untuk memproduksi mukus yang berperan sebagai faktor defensif untuk pertahanan mukosa lambung (Neal, 2006; Priyanto, 2007).

Ketidakberhasilan induksi aspirin dalam penelitian ini mungkin dikarenakan oleh dosis atau lama pemberian yang belum optimal untuk menginduksi terjadinya kerusakan mukosa lambung. Oleh karena itu diperlukan dosis yang tepat agar aspirin dapat bekerja secara optimal dalam menginduksi terjadinya kerusakan mukosa lambung. Allah SWT menciptakan sesuatu sesuai dengan ukurannya, tidak lebih dan tidak kurang dengan yang semestinya. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surah Al-Hijr (15): 21.

وَأِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنْزِلُهُ إِلَّا بِقَدَرٍ مَعْلُومٍ

“Dan tidak ada sesuatupun melainkan pada sisi Kami-lah khazanahnya, dan Kami tidak menurunkan/melainkan/melainkan dengan ukuran tertentu” (Q.S. Al-Hijr (15): 21).

Firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surah Al-Hijr (15): 21 tersebut menjelaskan bahwasannya Allah SWT telah menciptakan sesuatu menurut ukuran yang sesuai dengan hikmah. Menurut Shihab (2002) kata “بِقَدَرٍ” dari segi bahasa berarti *kadar tertentu* yang tidak bertambah maupun berkurang. Akan tetapi, karena ayat tersebut berbicara tentang segala sesuatu yang berada dalam kuasa Allah, maka kata tersebut lebih tepat diartikan *ketentuan dan sistem yang ditetapkan terhadap segala sesuatu*. Sedangkan menurut A-Qurthubi (2008) kalimat “بِقَدَرٍ” mengandung makna *tidak kami turunkan melainkan sesuai dengan kehendak Kami dan sesuai dengan kebutuhan makhluk kepadanya*.

Berdasarkan penjelasan ayat tersebut, Allah SWT telah menetapkan segala sesuatu sesuai dengan kadar dan ukurannya. Sama halnya dengan pemberian aspirin dalam penelitian ini diperlukan dosis aspirin yang sesuai untuk dapat bekerja optimal dalam menginduksi terjadi kerusakan mukosa lambung. Induksi yang tidak berhasil dalam penelitian ini mungkin disebabkan oleh penggunaan dosis yang kurang tepat sehingga mukosa lambung tetap dalam keadaan normal.



BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berpengaruh terhadap volume getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.
2. Ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) tidak berpengaruh terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.
3. Ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) tidak berpengaruh terhadap histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka disarankan untuk selanjutnya dilakukan uji pendahuluan terkait dosis dan lama induksi aspirin yang tepat sehingga dapat mengakibatkan terjadinya gastritis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemi, O.O., S.O. Okpo, dan O.O. Ogunti. 2002. Analgesic and Anti-Inflammatory Effect of the Aqueous Extract of Leaves of *Persea americana* Mill. (Lauraceae). *Fitoterapia*. No 73.
- Ahmed, YA., Hafez EF., dan Zayed AAE., 2009. Histological and Histochemical Studies on the Esophagus, Stomach and Small Intestines of *Varanus niloticus*. *J Vet Anat*. 2 (1).
- Aihara, T., Nakamura I., Amagase K., Tomita K., Fujishita T., dan Furutani K. 2003. Pharmacological Control of Gastric Acid Secretion for the Treatment of Acid-Related Peptic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmacol Ther*. Vol. 98.
- Al-Jauziyah, Ibnu Qoyyim. 1994. *Sistem Kedokteran Nabi: Kesehatan dan Pengobatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW*. Diterjemahkan oleh DR. H. Said Agil Husain Al-Munawwar M. Semarang: PT. Karya Toha Putra.
- Al-Maraghiy, Ahmad Musthafa. 1974. *Tafsir Al-Maraghiy*. Semarang: Graha Putra.
- Al-Qurthubi, Syaikh Imam. 2009. *Tafsir Al-Qurthubi*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Al-Quthb, Sayyid. 2002. *Tafsir Fi Zhilalil Qur'an*. Penerjemah As'ad Yasin dkk. Jakarta: Gema Insani.
- Amandeep, Kaur, Singh Robin, Sharma Ramica, dan Kumar Sunil. 2012. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. *International Research Journal of Pharmacy*. 3 (6).
- Amrulloh, Fathan M. dan Nurul U. 2016. Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. *Majority*. 5 (5).
- Anggorowati, Dwi Ana, Gita Priandini, dan Thufail. 2016. Potensi Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai Minuman Teh Herbal yang Kaya Antioksidan. *Industri Inovatif*. 6 (1).
- Anwar, J. 2000. *Farmakologi dan Terapi Obat-Obat Saluran Cerna*. Jakarta: Hipokrates.
- Appleman H. D. 1994. Gastritis: Terminology, Etiology, and Clinicopathological Correlations: Another Biased View. *Hum Pathol*. Vol. 25.
- Arif, A. dan U. Sjamsudin. 2001. *Obat Lokal*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Arukwe U, Amadi BA, Duru MKC, Agomuo EN, Adindu EA, Odi ka PC, Anudike J. 2012. Chemical Composition of *Persea americana* Leaf, Fruit, and Seed. *IJRRAS*. 11 (2).

- As-Syuyuthi, Jalaluddin dan Jalaluddin Muhammad bin Ahmad Al-Mahalliy. 1990. *Tafsir Jalalain*. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Barthel, Manja, Siegfried Hapfelmeier, Leticia Quintanilla-Martinez, Marcus Kremer, Manfred Rohde, Michael Hogardt, Klaus Pfeffer, Holger Russmann, dan Wolf-Dietrich Hardt. 2003. Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a *Salmonella enterica* Seroovar Typhumurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host. *Infection and Immunity*. 71 (5).
- Blandizzi C. 2008. Clinical Efficacy of Esomeprazole in the Prevention and Healin of Gastrointestinal Toxicity Associated with Nsaids in Elderly Patients. *Drugs Aging*. 25 (1).
- Booolootion, R.A. 1991. *Zoology*. New York: Collier Macmillan Publishers.
- Camalia, IinFitah, FranlyOnibala, dan Vandri D. Kallo. 2017. Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Alpukat terhadap Penurunan Tekanan Darah pada Lansia dengan Hipertensi di BPLU Senja Cerah Provinsi Sulawesi Utara. *E-Journal Keperawatan*. Vol. 2.
- Chatterjee, A., S. Chatterjee, A. Biswas, S. Bhattacharya, S. Chattopadhyay, dan S.K. Bandypadhayay. 2012. Gallic Acid Enriched Farction of *Phyllanthus Embelica* Indometachin-Induced Gastric Ulcer Healing Via E-NOS-Dependent Pathway. *Endence- Based Complementary and Alternative Medicine*. 12 (10).
- Chey, WD., dan Scheiman JM. 2003. *Peptic Ulcer Disease*. Boston: Mc Graw Hill.
- Christian, Gary D., Purnendu K. Dasgupta, dan Kevin A. Schug. 2014. *Analytical Chemistry. Seventh Edition*. United States of America: Petra Recter.
- Dare, Willie Nerve, Charles Aidemise Oyinbo, dan Al-Hassan Mojimah Izunya. 2012. Study of the Structure of the Gastric Mucosa in the Mouse (Cell Population). *Journal of Life Science and Biomedicine*. 2 (5).
- Day, JR., Dan A.L. Underwood. 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif. Edisi Keenam*. Jakarta: Erlangga.
- Duarte, Patricia F., Marcia Alves C., Caroline Dellinghausen B., dan Carla Rosane Barboza M. 2016. Avocado: Caracteristicas, Beneficious a Saude e Aplicacoes. *Ciencia Rural*. 46 (4).
- Ellis, Harold. 2011. *Anatomy of the Stomach*. Elsevier.
- Enaganti, S. 2006. Peptic Ulcer Disease. The Disease and Non-Drug Treatment. *Hospital Pharmacist*. Vol. 13.
- Fan, H.Y., J. Wang, G.C. Yan, X.H. Huo, L.J. Mu, J.K. Chu, W.N. Niu, Z.Y. Duan, J.C. Ma, J. Wang, dan Z.Y. Wang. 2013. Increasing Gastric Juice pH Level Prior To Anti-*Helicobacter Pylory*Therapy May Be Benefical to

- Healing of Duodenal Ulcer. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 5 (2).
- Fawcett, D. W. dan Bloom. 2002. *Buku Ajar Histologi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Folasade, O. A., dan R. Aderibigbe Olaide. 2016. Antioxidant Properties of *Persea americana* Mill. Seed as Affected by Different Extraction Solvent. *Journal of Advances in Food Science & Technology*. 3(2).
- Gartner L and JL. Hiatt. 2001. *Colour Textbook of Histology. Second Edition*. Philadelphia: W. B Saunders Company.
- Ghoshal, N. G. dan H. S. Bal. 1989. Comparative Morphology of the Stomach of Some Laboratory Mammals. *Laboratory Animals*. Vol. 23.
- Guyton, A.C. dan Hall J.E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier.
- Halimah, Aulia Dewi N., Istiqomah, dan Siti Syofiatul R. 2014. Pengolahan Limbah Biji Alpukat untuk Pembuatan Dodol Pati sebagai Alternatif Pengobatan Ginjal. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa*. 4 (1).
- Halle, Zeljka Belosic. 2016. Etiology of Peptic Ulcer Disease. *Department of Gastroenterology, Internal Medicine Clinic, Clinical Hospital Sveti Duh, Croatia*.
- Hamid, Raniea, Gusti Noorrizka V. A., I Nyoman Wijaya, dan Ana Yuda. 2014. Profil Penggunaan Obat Antasida yang Diperoleh secara S wamedikasi. *Jurnal Farmasi Komunitas*. 1 (2).
- Hanafiah, Kemas Ali. 2014. *Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi. Edisi Ketiga*. Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada.
- Haqiqi, Ferina N. 2015. Efek Pemberian Madu Hutan terhadap Mukosa Gaster yang Diinduksi Ibuprofen Suspensi. *Majority*. 4 (8).
- Harish, K., Sithivinayagam M., dan Shanmuga Sundaram M. 2016. Natural Therapy For Peptic Ulcer. *International Journal of Advances in Science Engineering and Technology*. Vol. 4.
- Harmita dan Maksum R. 2008. *Analisis Hayati*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Header, Eslam, Abd El-Monem Hashish, Naser El-Sawy, Abdullah Al-Kushi, dan Mohamed El-Boshy. 2016. Gastroprotective Effects of Dietary Honey Against *Acetylsalicylate* Induced Experimental Gastric Ulcer in Albino. *Life Science Journal*. 13 (1).
- Henry, Leonia N., Upendo Yonnah M., dan Catherine Clemence K. 2015. Nutritional Efficacy of Avocado Seeds. *Global Science Research Journal*. 3 (5).

- Hoshino, Tatsuya, Shinji Tsutsumi, Wataru Tomisato, Hyun-Jung Hwang, Tomofusa Tsuchiya, dan Tohru Mizushima. 2003. Prostaglandin E₂ Protects Gastric Mucosal Cells from Apoptosis Via EP₂ dan EP₄ Receptor Activation. *The Journal of Biological Chemistry*. 278 (15).
- Islamiah, Monika R., dan Asep S. 2017. Efektivitas Kandungan Zat Aktif Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers) dalam Melindungi Mukosa Lambung Terhadap Ketidakseimbangan Faktor Agresif dan Faktor Defensif Lambung. *Majority*. 7 (1).
- Ivalia. 2016. Pengaruh Perbandingan Kadar CMC Na sebagai Suspending Agent terhadap Sifat Fisik Suspensi Antasida. *E Journal*. 2 (4).
- Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y, Shimokobe K, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. 2014. Small-Bowel Mucosal Injuries in Low-Dose Aspirin Users with Obscure Gastrointestinal Bleeding. *World J Gastroenterol*. 20 (36).
- Jagadesh, K. dan Chidananda K. N. 2015. Study of Acid Neutralizing Capacity of Various Antacid Formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Technology and Innovation*. 3 (12).
- Jazairi, Abu Bakar Jabir. 2009. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar*. Jakarta: Darus Sunnah Press.
- Johnson A., Kratz B., Scanion L., Spivak A. Guts, dan Glory. 2007. *H. Pylori*: Cause of Peptic Ulcer. *Eukarion*. Vol.3.
- Kartasasmita RE. 2002. Perkembangan Obat Anti radang Bukan Steroid. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Vol. 27.
- Kauffman, Gordon. 1989. Aspirin-Induced Gastric Mucosal Injury: Lessons Learned from Animal Models. *Gastroenterology*. 96 (2).
- Kaur, Kulvinder Kochar, Gautam Allahbadia, dan Mandeep Singh. 2018. Synthesis and Functional Significance of Poly Unsaturated Fatty Acid (PUFA's) in Body. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2 (4).
- Khatri, Shalini, S. Yadav, dan V. Sharma. 2012. Importance of δ -Linoleic Acid in Clinical Indications. *International Journal of Therapeutic Applications*. Vol 2.
- Konturek, S.J. 2003. Gastric Secretion - from Pavlov's Nervism to Popielski's Histamine as Direct Secretagogue of Oxyntic Glands. *Journal of Physiology and Pharmacology*. Vol. 54.
- Kumar, M. Saravana, P. Revathi, dan K. Prakash Shyam. 2011. Gastric Ulcer Protective Property of Calcium Channel blockers in Male Albino Rats. *International Journal of Pharma and Bio Science*. 2 (1).
- Kurniawan, Reza Farandika. 2014. *Khasiat Dahsyat Alpukat untuk Mengobati dan Mencegah semua Penyakit*. Jakarta: Healthy Book.

- Kurnijasanti, Rochmah Dan Arninda Alfiani P. 2017. The Effects Of Banana Stem (*Musa paradisiaca* Var. *Sapientum*) Extract On Histopathologic Gastric Of Rats Induced By Indometachin. *Folia Medica Indonesiana* 52 (4).
- Kusumawati, Diah. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: UGM Press.
- Kusumawati, Wiwik. 2002. Penghambat Siklooksigenase-2: Obat Analgesik Anti-inflamasi Non Steroid (AINS) Masa Depan. *Mutiara Medika*. 2 (1).
- Lerner, Aaron , dan Torsten M. 2016. The Gut-stomach Axis: *Helicobacter pylori* and Celiac Disease. *International Journal of Celiac Disease*. 4 (3).
- Lindstrom E., Chen D., Norlen P., Andersson K., dan Hakanson R. 2001. Control of Gastric Acid Secretion: The Gastrin-ECL Cell-Parietal Cell Axis. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. Vol. 128.
- Longo, Dan L., dan Anthony S. Fauci. 2013. *Harrison: Gastroenterology and Hepatology*. 2nd Edition. New York: Mc Graw Hill Education.
- Mader, Sylvia S. 2005. *Understanding Anatomy and Physiology*. North America: McGraw-Hill Companies.
- Mahalli, Jalaluddin dan Suyuti Jalaluddin. 2009. *Tafsir Jalalain*. Bandung: Sinar Baru Algesindo.
- Malangngi, Liberty P., Meiske S. Sangi, dan Jessy J. E. Paendong. 2012. Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksi dan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) *Jurnal MIPA UNSRAT Online*. 1 (1).
- Manu, R. 2013. Aktivitas Anti Bakteri Ekstrak Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) dengan Pelarut Aquades terhadap Bakteri *Streptococcus agalactiae* dan *Salmonella* Penyebab Mastitis pada Sapi Perah. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. 2 (1).
- Marcia, L.B. 2007. Use of Aspirin in Children with Cardiac Disease. *Pediatric Pharmacotherapy*. 13 (2).
- Marcial, Guillermo, Cecilia Rodriguez, Marta Medici, dan Graciela Font de Valdez. 2011. New Approaches in Gastritis Treatmet. *Intech Open Science*.
- Mardiyaningsih, Ana dan Nur Ismiyati. 2014. Cytotoxic Activity of Ethanolic Extract of *Persea americana* Mill. Leaves on Hela Cervical Cancer Cell. *Ttraditional Medicine Journal*. 19 (1).
- Marsigit, Wuri, Mary Astuti, Sri Anggrahini, dan Sri Naruki. 2016. Kandungan Gizi, Rendemen Tepung, dan Kadar Fenol Total Alpukat (*Persea americana* Mill.) Varietas Ijo Panjang dan Ijo Bundar. *Agritech*. 36 (1).

- Mejia, Alex MD., dan Walter K. Kraft, MD, MS, FACP. 2009. Acid Peptic Disease: Pharmacological Approach to Treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2 (3).
- Miladiyah, Isnatin. 2012. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pada Penggunaan Aspirin sebagai Anti Reumatik. *Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia (UII) Yogyakarta.* 4 (2).
- Miller, GKL. 1996. *Comparative Anatomy of the Vertebrates*. Eight Edition. Ganon University. Brown Publishers: WCB WMC.
- Morikawa, Lin, Nagatomo A, Matsuda H, LiX, Yoshikawa M. 2006. Triterpene saponins with Gastroprotective Effects from Tea Seed (The Seeds of *Camellia sinensis*). *Journal of Natural Products.* 69 (2).
- Mustaqim, Alan, Aswiyanti A., dan Almurdi. 2017. Pengaruh Pemberian Gel Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar yang Diinduksi Indometasin. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 6 (3).
- Neal, MJ. 2006. *Obat yang Bekerja pada Saluran Gastrointestinal I: Ulkus Peptikum*. Jakarta: Erlangga.
- Neha, Jain, Raghuwanshi Arun K, dan Shrivastava Vinoy K. 2011. The Effect of Acetyl Salicylic Acid on Hematological and Biochemical Parameters in Female Albino Rats. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* 2 (3).
- Neyres ZTDJ, Falcao HDS, Gomes IF, Leite TJDA, Lima GDRM, dan Filho JMB. 2012. Tannins, Peptic Ulcers and Related Mechanisms. *Molecular Sciences.* 13 (3).
- Nishizaki, Yasuhiro, Paul H. Guth, Enrique Quintero, Jordi Bover, Maria Del Rivero, dan Jonathan D. Kaunitz. 1994. Prostaglandin E₂ Enhances Gastric Defense Mechanisms Against Acid Injury in Uremic Rats. *Gastroenterology.* 107 (5).
- Ojewole, John A.O. dan George J. Amabeoku. 2006. Anticonvulsant Effect of *Persea americana* Mill. (Lauraceae) (Avocado) Leaf Aqueous Extract in Mice. *Phytotherapy Research.* Vol 20.
- Oluwole, Francis S., Samuel A. Unasanwo, dan Samuel B. Olaleye. 2011. Effect of Aqueous and Methanolic Extract of *Persea americana* Leaf (Avocado Pear) on Gastric Acid Secretion in Male Albino Rats. *European Journal of Scientific Research.* 61 (4).
- Owoyele, B. 2015. Anti-Ulcer Effect of Aqueous Extract of *Persea americana* Mill. (Avocado) Leaves in Rats. *Comp. Bio. Nat. Pro.* Vol. 3.
- Ozolua, R. I. 2009. Acute and Sub-Acute Toxicological Assesment of the Aqueous Seed Extract of *Persea americana* Mill. *Afr J Trad CAM.* 6 (4).

- Permatasari, Lia, Sunny Wangko, dan Sonny J.R. Kalangi. 2011. Peran Sel Gastrin dalam Saluran Pencernaan. *Jurnal Biomedik*. 3 (3).
- Piper, Priscilla J. 1997. Introduction to The Biosynthesis and Metabolism of Prostaglandins. *Postgraduate Medical Journal*. Vol. 53.
- Priyanto. 2007. *Toksisitas Radikal Bebas*. Depok: Leskonfi.
- Puspitasari, Dyah Ardiani. 2008. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) akibat Pemberian Asam Asetil Salisilat. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Rachmawati, Pediana, Endang Listyaningsih Suparyanti, dan Isdaryanto. 2010. Efek Perlindungan Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap Kerusakan Histologis Lambung Mencit yang Diinduksi Aspirin. *Biofarmasi*. 8 (2).
- Raini, Mariana dan Ani Isnawati. 2009. Penyakit Peptik dan Misoprostol. *Jurnal Kefarmasian Indo*. 1 (3).
- Ranade, Shruti Sunil dan Padma Thiagarajan. 2015. A Review on *Persea americana* Mill. (Avocado) – Its Fruits and Oil. *International Journal of Pharmatech Research*. 8 (6).
- Repetto, M., dan Llesuy S. 2002. Antioxidant Properties of Natural Compounds Used in Popular Medicine for Gastric Ulcers. *Braz. J. Med. Biol. Res*. Vol. 35.
- Ritu, Nigam, Singh Asheesh, dan Bajpai Dinesh. 2012. Aspirin: An Overview of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 2 (1).
- Robbins, Cotran. 2005. *Disease of Organ Systems*. 7th Edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders.
- Rocca, Bianca dan Giovanna Petrucci. 2012. Variability in the Responsiveness to Low-Dose Aspirin: Pharmacological and Disease Related Mechanism. *Hindawi Publishing Corporation*.
- Rugge, Massimo, Gianmaria Pennelli, Emanuela Pilozi, Matteo Fassan, Giuseppe Ingravallo, Valentina M. Russo, dan Francesco Di Mario. 2011. Digestive and Liver Disease. *Contents Lists Available at Science Direct*. 43S.
- Rukmana, H.R. 1997. *Alpukat*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sahoo, Nirakar, Mingxue Gu, Xiaoli Zhang, Neel Raval, Junsheng Yang, Michael Bekier, Raul Calvo, Samarjit Patnaik, Wuyang Wang, Greyson King, Mohammad Samie, Qiong Gao, Sasmita Sahoo, Sinju Sundaresan, Theresa M. Keeley, Yanzhuang Wang, Juan Marugan, Marc Ferrer, Linda C. Samuelson, Juanita L. Merchant, dan Hoaxing Xu. 2017. Gastric Acid

Secretion from Parietal Cells is Mediated by a Ca^{2+} Efflux Channel in the Tubulovesicle. *Elsevier*. Vol. 41.

- Salawu, O. A., Tijani, A. Y., Obidike I. C., Rafindadi H. A., dan Emeje M. 2009. Anti-Ulcerogenic Properties of Methanolic Root Extract of *Piliostigma reticulatum* (DC) Hochst (Syn. *Bauhinia reticulata* DC) – Leguminosae in Rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3(5).
- Sato, Shirley, Aiqiu Xing, Xingguo Ye, Bruce Schweiger, Anthony Kinney, George Graef, dan Tom Clemente. 2016. Production of γ -Linolenic Acid and Stearidonic Acid in Seeds of Marker- Free Transgenic Soybean. *Article in Crop Science*.
- Scarpignato, C. Hunt RH. 2010. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Related Injury to the Gastrointestinal Tract: Clinical Picture, Pathogenesis, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. Vol. 39.
- Setiadi. 2007. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Setiawan, Taufik, Neni Susilaningih, dan Fanti Saktini. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Mikroskopis Gaster Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Formalin. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 7 (2).
- Shier, David, Jackie Butler, Ricki Lewis. 2000. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. North America: McGraw-Hill Companies.
- Shihab, Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Shin, Jai Moo, Keith Munson, Olga Vagin, dan George Sachs. 2009. The Gastric HK-ATPase: Structure, Function, and Inhibition. *European Journal of Physiology*. 457 (3).
- Sibilia, V., Pagani F., Rindi G., Lattuada N., Rapetti D., De Luca V., Campanini N., Bulgarelli I., Locatelli V., dan Guidobono F. 2008. Central Ghrelin Gastroprotection Involves Nitric Oxide/Prostaglandin Cross-Talk. *J. Pharmacol*. Vol 154.
- Sibuea WH., Panggabean MM., dan Gultom SP. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 2. Jakarta: PT Rineka Cipta.
- Silbernagl S. dan Lang F. 2000. *Color Atlas of Pathophysiology*. Stuttgart: Thieme.
- Simbolon, Sarianti Br, Yusticia Katar, dan Selfi Renita Rusjdi. 2018. Efektivitas Kombinasi Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica* Vall.) dan Madu terhadap Ulkus Lambung Mencit Balb/c akibat Pemberian Aspirin secara Mikroskopis. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 7 (1).

- Sjamsudin, U., dan H.R. Dewoto. 2001. *Histamin dan Anti-Alergi*. Ganiswarna S.G. edisi IV. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Somensi, Lincon B., Thaise B., Benhur J.C., Viviane Miranda B.S., Rivaldo N., Laura M.S., Luisa M.S., Sergio F.A. 2017. Hydroalcoholic Extract from Bark of *Persea major* (Meisn.) L.E. Kopp (Lauraceae) Exert Antiulcer Effect in Rodents by the Strengthening of the Gastric Protective Factors. *Journal of Ethnopharmacology*. 209.
- Soybel, MD. David I. 2005. *Anatomy and Physiology of the Stomach*. Elsevier.
- Stevens CE and Ian D. Hume. 1996. *Comparative Physiology of the Vertebrate Digestive System*. Second Edition. Cambridge University Press.
- Suhatri, Rusdi, dan Emi Sugesti. 2015. Pengaruh Pemberian Sari Wortel (*Daucus carota* L.) terhadap Tukak Lambung pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 2 (1).
- Sulisetijono. 2016. *Statistika*. Malang: Universitas Negeri Malang.
- Sumiarsih, E. dan Indriani Y.H. 1993. *Alpukat*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Suprijono, Agus, Setyo T., dan Henri Perwira N. 2011. The Effect of Honey Administration on Gastrohistopathological Image Study In Male White Wistar Rat Induced With Indomethacin. *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)*.
- Sutrisna, EM., Ika Trisharyanti, Rima Munawaroh, Suprpto, dan Andika Dwi Mahendra. 2015. Efek Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) dengan Metode DPPH. *University Research Colloquium*.
- Syaifuddin. 2011. *Anatomi Fisiologi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Szabo, S., Vincze A., Sandor Z., Jadus M., Gombos Z., dan Pedram A. 1998. Vascular Approach to Gastroduodenal Ulceration. New Studies Endothelins and VEGF. *Dig Dis Sci*. Vol. 43.
- Takeuchi, Koji, dan Kikuko Amagase. 2017. Roles of Prostaglandin E and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Arch Dig Disord*. 1 (2).
- Tarigan, P. 2006. *Tukakgaster*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Tarnawski, AS., Caves TC. 2004. Aspirin in the XXI Century: Its Major Clinical Impact, Novel Mechanisms of Action, and Safer Formulation. *Gastroenterology*. Vol. 127.

- Tasman-Jones C. 1986. Pathogeneis of Peptic Ulcer Disease and Gastritis: Importance of Aggressive and Cytoprotective Factors. *Scand J Gastroenterol*. Vol. 21.
- Tcheghebe, O. Tene, Nyamen L.D., Ngouafong Tatong F., dan Seukep A.J. 2016. Ethnobotanical Uses, Phytochemical, and Pharmacological Profiles, and Toxicity of *Persea americana* Mill.: An Overview. *Archives*. Vol. 3.
- Terence, C., dan Enrique R. 2001. CCK2 Receptor Mediates Rapid Protein Kinase D Activation Through a Protein Kinase C-Dependent Pathway. *FEBS Let*. Vol 489.
- Tersono, L. 2008. *Tanaman Obat dan Jus untuk Mengatasi Penyakit Jantung, Hipertensi, Kolesterol, dan Stroke*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Thorne. 2004. Gamma-Linolenic Acid (GLA). *Alternative Medicine Review*. 9 (1).
- Tjitrosoepomo, Gembong. 1988. *Taksonomi Tumbuhan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Tomina O.E., Yabluchansky M. I. Bychkova O. Yu, dan Ivleva O. O. 2014. Antacids Clinical Pharmacology. *Journal of V. N. KarazinKhNU*. 1141.
- Umam, Ahmad Azmi Khoirul, Puguh Surjowardojo, dan Tri Eko Susilorini. 2015. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) dengan Pelarut Aquades terhadap Bakteri *Streptococcus agalactiae* dan *Salmonella* Penyebab Mastitis pada Sapi Perah.
- Utomo, Suratmin. 2016. Pengaruh Konsentrasi Pelarut (n-Heksana) terhadap Rendemen Hasil Ekstraksi Minyak Biji Alpukat untuk Pembuatan Krim Pelembab Kulit. *Konversi*. 5 (1).
- Valkhoff VE., Sturkenboom MC., dan Kuipers EJ. 2012. Risk Factors for Gastrointestinal Bleeding Associated with Low-Dose Aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Vol. 26.
- Vdoviakova, Katarina, Eva Petrovova, Marcela Maloveska, LenkaKresakova, Jana Teleky, Mario Zefanias Joao Elias, dan Darina Petrasova. 2016. Surgical Anatomy of the Gastrointestinal Tract and Its Vasculature in the Laboratory Rat. *Gastroenterology Research and Practice*.
- Walsangikar, Sandeep dan Neela Bhatia. 2013. Synthesis and Evaluation of Mutual Prodrug of Aspirin and Chlorzoxazone. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. 2 (2).
- Watt, P.C.H., J.M. Sloan, J.D. Donaldson, C.C. Patterson, dan T.L. Kennedy. 1984. Relationship Between Histology and Gastric Juice pH and Nitrite in the Stomach After Operation for Duodenal Ulcer. *Gut*. 25 (1).
- Waugh, Anne dan Allison Grant. 2014. *Anatomy and Physiology in Health and Illnes 12th Edition*. British: Elsevier.

- Whittle, BJ. 2002. Gastrointestinal Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug. *Fundam Clin Pharmacol*. Vol. 17.
- Wilmana, P.F. 2001. *Analgesik, Antipiretik, anti-Inflamasi Non-Steroid, dan Obat Pirai. Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: FKUI.
- Wolfe, M.M., Lichtenstein D.R., dan Singh G. 1999. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med*.
- Yatim, Wildan. 1990. *Histologi*. Bandung: Tarsito.
- Yulastuti, Triyani, Marti Harini, Noor Soesanti Handajani, Tetri Widiyani. 2016. Uji Potensi Umbi Kimpul (*Xanthosoma sagittifolium* (L.) Schott.) sebagai Bahan Pangan Fungsional Antiulser pada Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Metamorfosa*. 3 (1).
- Zak, M. Y., L. M., Pasiyeshvili, dan M. Y. Knysh. 2014. Nsaids Gastropathy/Dyspepsia upon Chronic Gastritis in Anamnesis in Patients with Osteoarthritis. *International Journal Of Scientific & Technology Research*. Vol. 3.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis

1. Dosis ekstrak daun alpukat untuk kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu 100 mg/kgBB

$$\text{Dosis untuk 25 gram mencit} = \frac{25 \text{ gr}}{1000 \text{ gr}} \times 100 \text{ mg} = 2,5 \text{ mg/25grBB mencit.}$$

2. Dosis ekstrak daun alpukat untuk kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu 200 mg/kgBB

$$\text{Dosis untuk 25 gram mencit} = \frac{25 \text{ gr}}{1000 \text{ gr}} \times 200 \text{ mg} = 5 \text{ mg/25grBB mencit.}$$

3. Dosis ekstrak daun alpukat untuk kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu 300 mg/kgBB

$$\text{Dosis untuk 25 gram mencit} = \frac{25 \text{ gr}}{1000 \text{ gr}} \times 300 \text{ mg} = 7,5 \text{ mg/25grBB mencit.}$$

4. Dosis aspirin

Dosis aspirin yang dapat menyebabkan gastritis akut adalah 200 mg/kgBB

$$\text{Dosis untuk 25 gram mencit} = \frac{25 \text{ gr}}{1000 \text{ gr}} \times 200 \text{ mg} = 5 \text{ mg/25grBB mencit.}$$

5. Dosis misoprostol

Dosis misoprostol untuk manusia 70 kg adalah 800 µg/hari. Dosis tersebut diberikan 2 x 400 µg dalam sehari. Selanjutnya dosis tersebut dikonversikan ke berat badan mencit 25 gram, sehingga:

Faktor konversi dari manusia 70 gram kemencit 20 gram adalah 0,0026.

$$\text{Dosis untuk mencit 20 gram} = 400 \text{ µg} \times 0,0026 = 1,04 \text{ µg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 25 gram} = \frac{25 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 1,04 \text{ µg} = 1,3 \text{ µg}$$

Lampiran 2. Analisis data tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap volume getah lambung mencit yang diinduksi aspirin.

2.1 Data Hasil Penelitian

Perlakuan	Volume Getah Lambung Ulangan (mL)				Rata-rata ± standart deviation
	1	2	3	4	
N (normal)	0.8	0.5	0.8	0.4	0.63 ± 0.21
K- (induksi aspirin)	1	1	1	1	1.00 ± 0.00
K+ (kontrol misoprostol)	1	1	1	1	1.00 ± 0.00
P1 (induksi aspirin+ekstrak dosis 2,5 mg/25gr)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.80 ± 0.00
P2 (induksi aspirin+ekstrak dosis 5 mg/25gr)	0.9	0.9	0.9	0.6	0.83 ± 0.15
P3 (induksi aspirin+ekstrak dosis 7,5 mg/25gr)	0.7	0.6	1	0.6	0.73 ± 0.19

2.2 Uji Statistik dengan SPSS

a. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Volume
N		24
Normal Parameters ^a	Mean	.8292
	Std. Deviation	.18053
Most Extreme Differences	Absolute	.203
	Positive	.172
	Negative	-.203
Kolmogorov-Smirnov Z		.994
Asymp. Sig. (2-tailed)		.276

a. Test distribution is normal

b. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Volume

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8.595	5	18	.000

c. Uji Kruskal-Wallis

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	Volume
Chi-Square	16.144
df	5
Asymp. Sig.	.006

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Perlakuan

d. Uji Lanjut Games-Howell

Multiple Comparisons

Volume
Games-Howell

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
N	K-	-.37500	.10308	.155	-.9608	.2108
	K+	-.37500	.10308	.155	-.9608	.2108
	P1	-.17500	.10308	.606	-.7608	.4108
	P2	-.20000	.12748	.644	-.7242	.3242
	P3	-.10000	.13994	.973	-.6583	.4583
K-	N	.37500	.10308	.155	-.2108	.9608
	K+	.00000	.00000	.	.0000	.0000
	P1	.20000*	.00000	.000	.2000	.2000
	P2	.17500	.07500	.384	-.2512	.6012
	P3	.27500	.09465	.254	-.2629	.8129
K+	N	.37500	.10308	.155	-.2108	.9608
	K-	.00000	.00000	.	.0000	.0000
	P1	.20000*	.00000	.000	.2000	.2000
	P2	.17500	.07500	.384	-.2512	.6012
	P3	.27500	.09465	.254	-.2629	.8129
P1	N	.17500	.10308	.606	-.4108	.7608
	K-	-.20000*	.00000	.000	-.2000	-.2000
	K+	-.20000*	.00000	.000	-.2000	-.2000
	P2	-.02500	.07500	.999	-.4512	.4012
	P3	.07500	.09465	.951	-.4629	.6129
P2	N	.20000	.12748	.644	-.3242	.7242
	K-	-.17500	.07500	.384	-.6012	.2512
	K+	-.17500	.07500	.384	-.6012	.2512
	P1	.02500	.07500	.999	-.4012	.4512
	P3	.10000	.12076	.951	-.3894	.5894
P3	N	.10000	.13994	.973	-.4583	.6583
	K-	-.27500	.09465	.254	-.8129	.2629
	K+	-.27500	.09465	.254	-.8129	.2629
	P1	-.07500	.09465	.951	-.6129	.4629
	P2	-.10000	.12076	.951	-.5894	.3894

Multiple Comparisons

Volume
Games-Howell

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
N	K-	-.37500	.10308	.155	-.9608	.2108
	K+	-.37500	.10308	.155	-.9608	.2108
	P1	-.17500	.10308	.606	-.7608	.4108
	P2	-.20000	.12748	.644	-.7242	.3242
	P3	-.10000	.13994	.973	-.6583	.4583
K-	N	.37500	.10308	.155	-.2108	.9608
	K+	.00000	.00000	.	.0000	.0000
	P1	.20000*	.00000	.000	.2000	.2000
	P2	.17500	.07500	.384	-.2512	.6012
	P3	.27500	.09465	.254	-.2629	.8129
K+	N	.37500	.10308	.155	-.2108	.9608
	K-	.00000	.00000	.	.0000	.0000
	P1	.20000*	.00000	.000	.2000	.2000
	P2	.17500	.07500	.384	-.2512	.6012
	P3	.27500	.09465	.254	-.2629	.8129
P1	N	.17500	.10308	.606	-.4108	.7608
	K-	-.20000*	.00000	.000	-.2000	-.2000
	K+	-.20000*	.00000	.000	-.2000	-.2000
	P2	-.02500	.07500	.999	-.4512	.4012
	P3	.07500	.09465	.951	-.4629	.6129
P2	N	.20000	.12748	.644	-.3242	.7242
	K-	-.17500	.07500	.384	-.6012	.2512
	K+	-.17500	.07500	.384	-.6012	.2512
	P1	.02500	.07500	.999	-.4012	.4512
	P3	.10000	.12076	.951	-.3894	.5894
P3	N	.10000	.13994	.973	-.4583	.6583
	K-	-.27500	.09465	.254	-.8129	.2629
	K+	-.27500	.09465	.254	-.8129	.2629
	P1	-.07500	.09465	.951	-.6129	.4629
	P2	-.10000	.12076	.951	-.5894	.3894

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 3. Analisis data tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap keasaman (pH) getah lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin.

3.1 Data Hasil Penelitian

Perlakuan	Rata-rata pH Getah Lambung Ulangan				Rata-rata $\pm$ standar deviasi
	1	2	3	4	
N (normal)	3.30	2.45	2.34	2.30	2.60 ± 0.47
K- (induksi aspirin)	2.45	2.22	2.34	2.52	2.38 ± 0.13
K+ (kontrol misoprostol)	2.15	2.40	2.04	2.12	2.18 ± 0.16
P1 (induksi aspirin+ekstrak dosis 2,5 mg/25gr)	2.30	2.30	2.30	2.46	2.34 ± 0.08
P2 (induksi aspirin+ekstrak dosis 5 mg/25gr)	2.04	2.46	2.52	2.40	2.36 ± 0.22
P3 (induksi aspirin+ekstrak dosis 7,5 mg/25gr)	2.52	2.52	2.70	2.34	2.52 ± 0.15

3.2 Hasil Uji Statistik dengan SPSS

a. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		24
Normal Parameters ^a	Mean	2.4154
	Std. Deviation	.24067
Most Extreme Differences	Absolute	.249
	Positive	.249
	Negative	-.149
Kolmogorov-Smirnov Z		1.218
Asymp. Sig. (2-tailed)		.103

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		24
Normal Parameters ^a	Mean	2.4154
	Std. Deviation	.24067
Most Extreme Differences	Absolute	.249
	Positive	.249
	Negative	-.149
Kolmogorov-Smirnov Z		1.218
Asymp. Sig. (2-tailed)		.103

a. Test distribution is Normal.

b. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.896	5	18	.043

c. Transformasi Data

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
N	4	1.7564	.13001	.06501	1.5495	1.9632	1.67	1.95
K-	4	1.6975	.03876	.01938	1.6358	1.7591	1.65	1.74
K+	4	1.6718	.05797	.02899	1.5796	1.7641	1.62	1.74
P1	4	1.6851	.02357	.01179	1.6476	1.7226	1.67	1.72
P2	4	1.6887	.06491	.03246	1.5854	1.7920	1.59	1.74
P3	4	1.7374	.04231	.02115	1.6701	1.8047	1.69	1.79
Total	24	1.7062	.06820	.01392	1.6774	1.7350	1.59	1.95

d. Uji Homogenitas pada Data Hasil Transformasi

Test of Homogeneity of Variances

Transformasi pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.655	5	18	.057

e. Uji ANOVA

ANOVA

Transformasi pH	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.022	5	.004	.932	.484
Within Groups	.085	18	.005		
Total	.107	23			

Lampiran 4. Analisis data tentang pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap histopatologi lambung mencit yang diinduksi aspirin.

4.1 Data Hasil Pengamatan

a. Kontrol Normal

Ulangan	Skor	Lapang Pandang										Jumlah	Skor total	Rata-rata
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	N	10	1	5	11	6	2	4	4	2	10	55	174	125.75
	D	29	5	2	7	12	5	1	4	2	10	86		
	E	3	4	6	4	2	3	3	2	3	3	33		
	U	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2	N	6	6	2	6	10	4	2	5	6	6	53	120	
	D	4	3	7	3	1	2	3	3	3	1	30		
	E	3	4	6	5	3	3	2	3	3	5	37		
	U	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
3	N	7	10	6	5	4	7	4	3	2	12	60	123	
	D	1	6	3	3	3	4	5	1	4	3	33		
	E	0	2	3	1	4	4	5	3	8	0	30		
	U	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
4	N	6	3	8	7	5	7	5	5	4	6	56	86	
	D	1	0	0	4	0	0	0	1	1	1	8		
	E	2	6	2	1	3	1	1	2	2	2	22		
	U	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

b. Kontrol Negatif (K-)

Ulangan	Skor	Lapang pandang										Jumlah	Skor total	Rata-rata
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	N	1	1	0	5	4	1	4	0	0	1	17	250	242.5
	D	14	19	19	13	15	14	12	16	17	11	150		
	E	7	8	5	2	3	9	6	7	11	10	68		
	U	4	1	3	0	0	0	1	3	2	1	15		
2	N	1	0	0	2	4	4	5	4	0	2	22	211	
	D	12	10	10	12	9	8	2	7	7	10	87		
	E	6	12	14	12	4	5	5	4	16	9	87		
	U	4	2	2	0	1	2	1	1	2	0	15		
3	N	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	4	238	
	D	9	11	9	6	13	10	9	10	8	8	93		
	E	10	12	15	14	10	12	11	10	10	17	121		
	U	1	1	0	1	3	1	0	3	4	6	20		

4	N	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	271	
	D	9	7	10	5	0	9	5	11	6	7	69		
	E	18	12	14	18	20	15	19	16	28	14	174		
	U	5	0	2	0	4	2	3	2	6	2	26		

c. KontrolPositif (K+)

Ulangan	Skor	Lapang Pandang										Jumlah	Skor total	Rata-rata
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	N	5	0	0	1	1	2	1	0	0	0	10	223	229.75
	D	9	9	7	10	10	4	6	12	9	10	86		
	E	9	12	13	11	13	10	9	16	18	11	122		
	U	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	5		
2	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	208	
	D	22	7	4	5	5	5	7	7	7	7	76		
	E	10	12	12	15	15	8	17	8	14	10	121		
	U	0	0	0	3	1	3	0	0	0	4	11		
3	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	198	
	D	3	3	4	5	0	2	0	2	15	2	36		
	E	17	18	15	22	15	13	15	14	12	15	156		
	U	1	1	0	1	1	2	0	0	0	0	6		
4	N	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	290	
	D	21	22	8	12	25	4	7	3	12	9	123		
	E	17	17	11	22	10	12	20	25	12	13	159		
	U	1	0	0	0	2	0	1	1	0	1	6		

d. Perlakuan 1 (P1)

Ulangan	Skor	Lapang Pandang										Jumlah	Skor total	Rata-rata
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	N	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	178	220.75
	D	2	15	3	0	6	14	6	2	3	3	54		
	E	14	14	11	12	9	15	11	9	10	10	115		
	U	0	0	0	0	0	1	1	2	0	4	8		
2	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	277	
	D	18	16	10	5	21	4	10	2	2	2	100		
	E	20	30	0	17	17	12	21	12	15	20	164		
	U	0	4	1	0	0	2	4	0	2	0	13		
3	N	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	173	
	D	25	24	0	15	25	15	3	5	2	4	118		
	E	5	7	5	5	2	7	3	5	3	2	44		
	U	5	0	0	0	1	1	1	0	0	1	9		
4	N	0	0	0	0	4	4	2	0	0	0	0	255	
	D	15	18	36	16	0	5	9	11	8	19	137		
	E	13	14	19	10	5	2	6	10	6	5	90		
	U	3	3	2	0	3	1	1	3	4	8	28		

e. Perlakuan 2 (P2)

Ulangan	Skor	Lapang Pandang										Jumlah	Skor total	Rata-rata
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	228	222
	D	10	9	9	19	3	5	9	21	4	9	98		
	E	12	16	11	8	10	13	15	12	11	15	123		
	U	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	4		
2	N	0	0	0	0	0	6	2	0	0	0	8	173	
	D	20	8	8	10	18	10	2	7	7	18	108		
	E	6	5	5	6	2	5	6	3	9	6	53		
	U	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	4		
3	N	2	4	0	3	0	0	0	0	5	1	15	242	
	D	15	9	6	4	20	15	15	13	9	5	111		
	E	13	10	9	3	10	0	0	0	9	16	70		
	U	3	6	2	3	7	5	12	6	1	1	46		
4	N	0	6	4	1	0	0	3	0	3	1	18	245	
	D	13	18	13	7	5	20	10	13	7	25	131		
	E	9	6	7	8	9	8	9	17	10	12	95		
	U	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		

f. Perlakuan 3 (P3)

Ulangan	Skor	Lapang Pandang										Juml ah	Skor total	Rata- rata
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	N	0	0	0	0	0	0	3	0	0	4	7	183	204.5
	D	10	10	6	10	12	13	12	10	9	12	104		
	E	5	4	2	2	6	7	5	11	8	4	54		
	U	0	0	6	3	0	5	1	1	0	2	18		
2	N	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	4	198	
	D	11	13	13	12	10	12	10	10	16	10	117		
	E	5	0	7	5	5	9	5	6	7	8	57		
	U	3	4	2	0	1	1	4	2	3	2	20		
3	N	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	4	209	
	D	12	11	13	10	11	10	10	12	10	10	109		
	E	9	9	5	6	10	10	10	7	11	7	84		
	U	0	0	0	0	3	0	3	1	3	2	12		
4	N	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	228	
	D	12	11	16	14	11	16	14	14	12	11	131		
	E	10	9	8	7	10	7	8	8	10	11	88		
	U	0	0	1	1	0	6	0	0	0	1	9		

4.2 Uji Statistik dengan SPSS

a. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Histopatologi
N		24
Normal Parameters ^a	Mean	272.5417
	Std. Deviation	37.40958
Most Extreme Differences	Absolute	.128
	Positive	.078
	Negative	-.128
Kolmogorov-Smirnov Z		.629
Asymp. Sig. (2-tailed)		.824

a. Test distribution is Normal.

b. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Histopatologi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.897	5	18	.145

c. Uji ANOVA

ANOVA

Histopatologi					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11596.208	5	2319.242	2.027	.123
Within Groups	20591.750	18	1143.986		
Total	32187.958	23			



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp. (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Siti Nur Annisah
NIM : 15620036
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Ganjil T.A 2019/2020
Pembimbing : Kholifah Holil, M. Si.
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	28 September 2018	Konsultasi Judul Penelitian	1. ✓
2.	15 Oktober 2018	Konsultasi Judul Penelitian	2. ✓
3.	25 Oktober 2018	Konsultasi BAB I	3. ✓
4.	02 November 2018	Konsultasi BAB I	4. ✓
5.	13 November 2018	Konsultasi BAB I	5. ✓
6.	22 November 2018	Konsultasi BAB I	6. ✓
7.	27 November 2018	Konsultasi BAB I	7. ✓
8.	04 Desember 2018	Konsultasi BAB I	8. ✓
9.	14 Januari 2019	Konsultasi BAB I	9. ✓
10.	13 Februari 2019	Konsultasi BAB I	10. ✓
11.	13 Maret 2019	Konsultasi BAB I	11. ✓
12.	24 April 2019	Konsultasi BAB I	12. ✓
13.	29 April 2019	Konsultasi BAB III	13. ✓
14.	03 Mei 2019	Konsultasi BAB III	14. ✓
15.	15 Mei 2019	Konsultasi BAB III	15. ✓
16.	21 Mei 2019	Konsultasi BAB III	16. ✓
17.	31 Mei 2019	Konsultasi BAB II	17. ✓
18.	11 Juni 2019	Konsultasi BAB II	18. ✓
19.	19 Juni 2019	Konsultasi BAB II	19. ✓
20.	28 November 2019	Abstrak dan Konsultasi BAB IV	20. ✓
21.	03 Desember 2019	Konsultasi BAB IV dan BAB V	21. ✓
22.	04 Desember 2019	Acc Skripsi	22. ✓

Pembimbing Skripsi,

Kholifah Holil, M. Si.
NIP. 19751106 200912 2 002



Malang, 6 Januari 2019
Ketua Jurusan,
Romadhoni, M. Si., D.Sc
NIP. 19810201 200901 1 019



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Siti Nur Annisah
NIM : 15620036
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Ganjil T.A 2019/2020
Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M. Sc.
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus* Linn.) yang Diinduksi Aspirin

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	11 Desember 2018	Integrasi Al-Qur'an BAB I	1. [Signature]
2.	15 Januari 2019	Konsultasi BAB I	2. [Signature]
3.	26 Maret 2019	Konsultasi integrasi BAB I dan BAB II	3. [Signature]
4.	02 Desember 2019	Konsultasi BAB IV	4. [Signature]
5.	20 Desember 2019	Konsultasi BAB I, BAB II, dan BAB IV	5. [Signature]

Pembimbing Skripsi,

[Signature]

Mujahidin Ahmad, M.Sc.
NIP. 19860512 201903 1 002



Malang, 6 Januari 2019

Ketua Jurusan,

[Signature]

ROSTADI, M.St., D.Sc
NIP. 19810201 200901 1 019



