

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK METANOL TEMU IRENG
(*Curcuma aeruginosa Roxb*) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)
STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN**

SKRIPSI

Oleh :
KAMILATUN NIAMAH
17910037



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK METANOL TEMU
IRENG (*Curcuma aeruginosa Roxb*) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus
novergicus*) STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

Oleh:
KAMILATUN NIAMAH
17910037

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM
MALANG
2021**

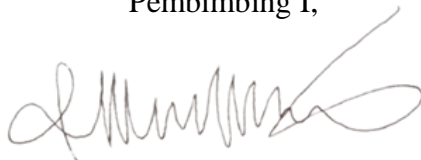
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK METANOL TEMU
IRENG (*Curcuma aeruginosa Roxb*) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus
novergicus*) STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

SKRIPSI

Oleh:
KAMILATUN NIAMAH
17910037

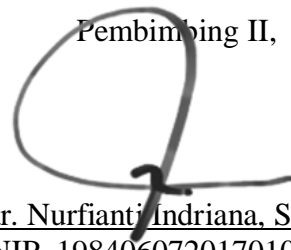
Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 14 Juni 2021

Pembimbing I,



dr. Ermin Rachmawati, M.Biomed
NIP. 19820924200801 2 010

Pembimbing II,



dr. Nurfiandi Indriana, Sp. OG
NIP. 1984060720170101 2 116

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Ana Rahmawati, M.Biomed
NIP. 19741203200912 2 001




**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK METANOL TEMU
IRENG (*Curcuma aeruginosa Roxb*) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus
novergicus*) STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

SKRIPSI

**Oleh:
KAMILATUN NIAMAH
17910037**

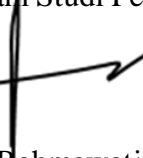
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima
Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
(S.Ked)

Tanggal: 14 Juni 2021

Penguji Utama	<u>dr. Riskiyah, MMRS</u> NIP. 1985050620170101 2 118	
Ketua Penguji	<u>dr. Nurfianti Indriana, Sp.OG</u> NIP. 1984060720170101 2 116	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Ermin Rachmawati, M.Biomed</u> NIP. 19820924200801 2 010	

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter




dr. Ana Rahmawati, M.Biomed
NIP. 19741203200912 2 001

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah puji syukur atas kehadiran Allah SWT, skripsi ini sepenuhnya penulis persembahkan kepada keluarga tercinta terkhusus kedua orang tua yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan sehingga penulis bisa sampai berada di posisi sekarang ini. Skripsi ini juga penulis persembahkan kepada segenap sivitas akademika terkhusus pembimbing penulis yang selalu memberikan arahan dan masukan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Penulis juga mempersembahkan kepada teman-teman yang senantiasa menemani dan mendukung dalam penyelesaian skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya kepada kita semua, Aamiin.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kamilatun Niamah

NIM : 17910037

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 18 Juni 2021

Yang membuat pernyataan,



Kamilatun Niamah

17910037

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala Rahmat, Karunia dan Hidayah-Nya yang telah dilimpahkan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir skripsi dengan baik di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya penulis ucapkan banyak terimakasih seiring do'a dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terimakasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Ana Rahmawati, M.Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. dr. Ermin Rachmawati, M.Biomed selaku dosen pembimbing I skripsi yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. dr. Nurfianti, Sp.OG selaku dosen pembimbing II skripsi yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.

6. dr. Riskiyah, MMRS selaku penguji skripsi yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga
7. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terimakasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
8. Abah H. Chasanuddin (Alm) dan Ibu Hj. Khodijah tersayang yang senantiasa memberikan do'a, restu serta dukungan moril dan materiil yang tiada hentinya untuk menuntut ilmu dan menyelesaikan skripsi ini.
9. Linatul Fitriyah dan Barrur Rosikihin Muhammad selaku saudara kandung penulis yang senantiasa memberikan do'a serta dukungan moril dan materiil yang tiada hentinya untuk menuntut ilmu dan menyelesaikan skripsi ini.
10. Sulistya Maharani selaku *partner* penelitian dalam penelitian skripsi ini yang telah melewati suka dan duka bersama-sama.
11. Futna Naufa selaku teman sekamar penulis yang selalu mendukung dan menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Segenap Keluarga Ar-Razi yang senantiasa mendukung saya dalam menyelesaikan tugas skripsi ini
13. Teman-teman angkatan 2017 Program Studi Pendidikan Dokter yang telah mewarnai kisah selama perkuliahan.
14. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini, baik moril maupun materiil.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Aamiin Yaa Robbal 'Alamiin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Malang, 18 Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID)	9
2.1.1 Definisi dan Epidemiologi NSAID	9
2.1.2 Klasifikasi dan Mekanisme Kerja NSAID	10
2.1.3 Bahaya NSAID untuk Saluran Pencernaan	12
2.2 Ulkus Peptikum	14
2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Ulkus Peptikum	14
2.2.2 Mekanisme Fisiologis Pertahanan Mukosa Lambung	15
2.2.3 Mekanisme dan Gambaran Ulkus Peptikum	18
2.3 Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>)	21
2.3.1 Taksonomi dan Morfologi Temu Ireng	21
2.3.2 Kandungan dan Manfaat Temu Ireng	23
2.4 Ekstraksi Rimpang Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>)	25
2.4.1 Metode Ekstraksi <i>Ultrasonic Assisted Extraction</i> (UAE)	25
2.4.2 Pelarut Metanol	26
2.5 Model Hewan Penelitian	27
2.6 Kerangka Teori	28
BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS	30
3. 1 Kerangka Konsep Penelitian	30
3. 2 Hipotesis Penelitian	31
BAB IV METODE PENELITIAN	33
4. 1 Desain Penelitian	33
4.1.1 Variabel Penelitian	33
4.1.1.1 Variabel Independen	33
4.1.1.2 Variabel Dependen	34
4.2 Definisi Operasional	34
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	35

4.4 Sampel Penelitian.....	36
4.4.1 Perhitungan Besar Sampel Penelitian	36
4.4.2 Kriteria Inklusi Sampel.....	37
4.4.3 Kriteria Eksklusi Sampel	37
4.4.5 Kriteria <i>Drop Out</i>	38
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	38
4.5.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba	38
4.5.2 Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak dan Larutan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng	38
4.5.3 Alat dan Bahan Pembuatan Larutan Indometasin	39
4.5.4 Alat dan Bahan Pemberian Larutan Indometasin dan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng	39
4.5.5 Alat dan Bahan Pembedahan dan Pengambilan Organ	40
4.5.6 Alat dan Bahan Pembuatan dan Pengamatan Preparat.....	40
4.6 Prosedur Penelitian	41
4.6.1 Persiapan Penelitian	41
4.6.1.1 Determinasi Tumbuhan	41
4.6.1.2 Persiapan Hewan Coba.....	41
4.6.1.3 Pembuatan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng	41
4.6.1.4 Pembuatan Larutan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng	42
4.6.1.5 Pembuatan Larutan Indometasin	43
4.6.2 Perlakuan Penelitian	43
4.6.2.1 Pemberian Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng.....	43
4.6.2.2 Pembuatan Hewan Coba Model Ulkus Peptikum	43
4.6.3 Terminasi Hewan Coba dan Preparasi Sampel.....	44
4.6.3.1 Terminasi dan Pembedahan Organ Hewan Coba	44
4.6.3.2 Pembuatan Sediaan Preparat.....	44
4.6.3.3 Pewarnaan Preparat.....	46
4.6.3.4 Perhitungan Kerusakan Mukoasa	47
4.6.4 Perlakuan Hewan Coba Setelah Penelitian.....	49
4.7 Alur Penelitian	49
4.8 Analisis Data.....	51
BAB V HASIL PENELITIAN.....	52
5.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanol Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb) Terhadap Histopatologi Mukosa Lambung Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>) yang Diinduksi Indometasin	52
BAB VI PEMBAHASAN.....	59
6.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanol Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb) Terhadap Histopatologi Mukosa Lambung Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>) yang Diinduksi Indometasin	59
6.2 Integrasi Islam	62
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	66
7.1 Kesimpulan	66
7.2 Saran.....	66

DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	78

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Uji Fitokimia Rimpang Temu Ireng	24
Tabel 4.1 Pembagian kelompok Perlakuan Hewan Coba	33
Tabel 4.2 Skor Modifikasi Kerusakan Mukosa Lambung	48
Tabel 5.1 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> Skor Kerusakan Mukosa Lambung	57
Tabel 5.2 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> Luas Kerusakan Mukosa Lambung	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Kerja NSAID	11
Gambar 2.2 Mekanisme NSAID dalam merusak lambung	13
Gambar 2.3 Ulkus Peptikum	14
Gambar 2.4 Komponen Pertahanan Mukosa Lambung	18
Gambar 2.5 Patogenesis Ulkus Peptikum	19
Gambar 2.6 Gambaran Histologi Lambung	21
Gambar 2.7 Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>)	22
Gambar 2.8 Bagan Kerangka Teori Penelitian	29
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep Penelitian	30
Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian	50
Gambar 5.1 Gambaran Histopatologi Mukosa Lambung Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>) Strain Wistar dengan Pemberian Ekstrak Metanol Temu Ireng dan Induksi Indometasin	53
Gambar 5.2 Grafik Rata-rata Skor Kerusakan Mukosa Lambung	54
Gambar 5.3 Grafik Rata-rata Luas Kerusakan Mukosa Lambung	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	78
Lampiran 2 Hasil Determinasi Rimpang Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>)	79
Lampiran 3 Hasil Pengukuran Rata-rata Berat Badan Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>) Strain Wistar.....	80
Lampiran 4 Hasil Pengukuran Skor Kerusakan Mukosa Lambung (Skor Barthel-Manja)	81
Lampiran 5 Hasil Pengukuran Luas Kerusakan Mukosa Lambung (<i>Software ImageJ</i>).....	82
Lampiran 6 Perhitungan Dosis Ekstrak Metanol Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>)	84
Lampiran 7 Perhitungan Dosis Omeprazole	86
Lampiran 8 Perhitungan Dosis Indometasin	86
Lampiran 9 Analisis Pengaruh Ekstrak Metanol Temu Ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>) Terhadap Kerusakan Mukosa Lambung Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>) Strain Wistar	87
Lampiran 10 Dokumentasi Kegiatan	94

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosin Tripospat
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
H ₂	: Hidrogen
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat
HE	: Hematosiklin-Eosin
IL-1	: Interleukin-1
Na ₂ CO ₃	: Natrium Karbonat
Na-CMC	: Natrium- <i>Carboxymethyle Cellulose</i>
NaOH	: Natrium hidroksida
NSAID	: <i>Non Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>
O ₂ ⁻	: Oksigen
OTC	: <i>Over the Counter</i>
PG	: Prostaglandin
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF- α	: <i>Tumor Growth Factor - alpha</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor - alpha</i>
UAE	: <i>Ultrasonic Assisted Extraction</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK METANOL TEMU IRENG (*Curcuma aeruginosa Roxb*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN

Ulkus peptikum merupakan suatu penyakit saluran pencernaan yang ditandai dengan adanya kerusakan pada mukosa lambung dan terjadi karena ketidakseimbangan antara faktor proktektif dan faktor agresif. Ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) mengandung senyawa kimia berupa flavonoid, tanin, saponin, fenolik dan alkaloid yang diduga memiliki aktivitas sebagai gastroprotektif dan antioksidan. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh ekstrak metanol temu ireng dalam mengurangi terjadinya kerusakan mukosa lambung. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar dan dibagi menjadi 6 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol (-), kontrol (+) (omeprazole 20 mg/kgBB), perlakuan 1 (150 mg/kgBB), perlakuan 2 (300 mg/kgBB) dan perlakuan 3 (450 mg/kgBB). Induksi ulkus peptikum menggunakan indometasin dosis tunggal 30 mg/kgBB secara peroral dan tikus diberi perlakuan dengan pemberian ekstrak metanol temu ireng selama 14 hari. Kerusakan mukosa lambung diukur berdasarkan kedalaman kerusakan menggunakan skor Barthel-Manja dan luas kerusakan menggunakan *software ImageJ* dari hasil pengamatan preparat HE antrum lambung dengan perbesaran 400x sebanyak 5 lapang pandang. Hasil penelitian menggunakan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Tukey* menunjukkan hasil terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada pemberian ekstrak metanol temu ireng terhadap kerusakan mukosa lambung dengan rerata kerusakan tertinggi pada kelompok kontrol (-) dan rerata kerusakan terendah kelompok perlakuan pada kelompok P2. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak metanol temu ireng berpengaruh dalam mengurangi kerusakan mukosa lambung pada tikus yang diinduksi indometasin.

Kata Kunci: Ulkus Peptikum, *Curcuma aeruginosa Roxb*, Mukosa Lambung

ABSTRACT

THE EFFECT OF METHANOL EXTRACT OF TEMU IRENG (*Curcuma aeruginosa Roxb*) ON HISTOPATHOLOGICAL DESCRIPTION OF THE STOMACH OF WHITE RATS (*Rattus novergicus*) WISTAR STRAIN INDUCED INDOMETHACIN

Peptic ulcer is a digestive tract disease characterized by damage to the gastric mucosa and occur due to an imbalance between protective and aggressive factors. The methanolic extract of temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) contains chemical compounds in the form of flavonoids, tannins, saponins, phenolics and alkaloids which are thought to have gastroprotective and antioxidant activities. The purpose of this research is to prove the effect of methanol extract of temu ireng in reducing the occurrence of gastric mucosal damage. This research using 30 white rats (*Rattus novergicus*) wistar strain and divided into 6 groups randomly, namely normal control group, negative control, positive control (omeprazole 20 mg/kgBW), treatment 1 (150 mg/kgBB), treatment 2 (300 mg/kgBB) and treatment 3 (450 mg/kgBB). Induction of peptic ulcer using single dose of indomethacin 30 mg/kgBB orally and rats were treated with methanol extract of temu ireng for 14 days. Gastric mucosal damage was measured based on the depth of damage using the Barthel-Manja score and the extent of damage using ImageJ software from observations of gastric antrum HE preparations with 400x magnification of 5 fields of view. The results of the research using the One Way ANOVA and Post Hoc Tukey tests showed that there was a significant difference ($p < 0.05$) in the administration of methanol extract of temu ireng against gastric mucosal damage with the highest average damage in the negative control and the lowest damage average in the treatment group in the P2 group. Based on the result can be concluded that the administration of methanol extract of temu ireng has an effect on reducing gastric mucosal damage in indomethacin-induced rats.

Keywords: Peptic Ulcer, *Curcuma aeruginosa Roxb*, Gastric Mucosa

مستخلص البحث

أثر إعطاء خلاصة ميثانول تمو إيرنج (*Curcuma aeruginosa Roxb*) لتصوير التشريح المرضي لمعدة الجرذ الأبيض (*Rattus norvegicus*) سلالة ويستار التي تستقرئ إندوميثاسين

القرحة الهضمية هي مرض القناة الهضمية الذي يدل كون التدمير في غشاء مخاطي المعدة. تحدث القرحة الهضمية بسبب غير التعادل بين بين العنصر الحمائي والعدائي. تتضمن خلاصة ميثانول تمو إيرنج (كركم الزنجاري روكسب) المستحضر الكيمياء فلافونويدا، دباغا، صابونينا، فينوليا، والأشياء القلوية التي تخمن ان تملك النشطة معدة ومضادة للأكسدة. يهدف هذا البحث ليدل أثر خلاصة ميثانول تمو إيرنج في انفاص حدث تدمير الغشاء المخاطي المعدة. هذا البحث هو البحث الإختباري الصافي بشكل بعد الإختبار فقط مع المجموعة القبضة الذي يستخدم 30 الأجارذ البيض (*Rattus norvegicus*) سلالة ويستار وتنقسم على 6 المجموعات إعتباطي، هي القبضة المستتية، القبضة (-)، القبضة (+) (اوميرازول ٢٠ مجم / كجم من وزن الجسم)، معاملة ١ (١٥٠ مجم / كجم من وزن الجسم)، معاملة ٢ (٣٠٠ مجم / كجم من وزن الجسم)، ومعاملة ٣ (٤٥٠ جم / كجم من وزن الجسم). يستخدم استقراء القرحة الهضمية أندوميثاسينا بجرعة منفردة ٣٠ مجم / كجم من وزن الجسم شفويا ويعطي الجرذ المعاملة بإعطاء خلاصة ميثانول تمو إيرنج خلال ١٤ الأيام. يعاير تدمير الغشاء المخاطي المعدة ان يبني على عمق التدمير باستخدام قيمة بارثيل-مانجا (Barthel-Manja) وواسع التدمير باستخدام البرمجيات الصورة ج من حصيلة الملاحظة الاستعدادات HE غار المعدة بكبير ٤٠٠ x لخمسة واسع النظر. تستخدم حصيلة البحث إختبار واحد سبيل أنوفا وبعد هوك توكي ان تدل الفرق الهام ($p < 0,05$) في إعطاء خلاصة ميثانول تمو إيرنج على تدمير الغشاء المخاطي المعدة بمتعادل التدمير الأعلى في المجموعة القبضة (-) ومتعادل التدمير الأدنى في المجموعة المعاملة ف ٢. تبني على حصيلة البحث أن إعطاء خلاصة ميثانول تمو إيرنج يؤثر على إنزال تدمير الغشاء المخاطي المعدة في الجرذ الذي يستقرئ اندوميثاسين.

الكلمات المفتاح: القرحة الهضمية، تيمو إيرنج (كركم الزنجاري روكسب)، الغشاء المخاطي المعدة.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) merupakan obat antiinflamasi yang paling banyak digunakan di dunia (IRA, 2014). Obat ini digunakan oleh lebih dari 30 juta orang setiap harinya (AGA, 2014). NSAID sering diresepkan oleh dokter karena efektivitasnya yang baik. Obat ini sering digunakan untuk mengobati nyeri kepala, nyeri sendi, nyeri gigi, keseleo, nyeri haid, nyeri punggung, nyeri akibat inflamasi seperti rheumatoid arthritis dan osteoarthritis serta mengobati demam (Neal, 2006; Lanza, Chan, dan Quigley, 2009; Fatima dkk, 2017).

Menurut Wiegand (2015), selain diresepkan oleh dokter, NSAID juga dijual bebas tanpa resep dokter (*over-the-counter*) sehingga penggunaannya sulit untuk dikontrol dan dapat meningkatkan perilaku swamedikasi (Laine, Schoenfeld dan Fennerty, 2001). Swamedikasi yang tidak diimbangi dengan informasi dan pengetahuan penggunaan yang sesuai akan menimbulkan dampak buruk atau efek samping bagi kesehatan dan dapat menimbulkan penyakit lain sehingga pengobatannya akan memakan waktu yang lebih lama (Zeenot, 2013).

Berdasarkan Riskedas 2013, data penggunaan NSAID di Indonesia masih belum diketahui secara pasti, namun penelitian oleh (Soleha dkk, 2018) menunjukkan bahwa Jawa Timur merupakan provinsi dengan penggunaan NSAID tertinggi yaitu sekitar 15% (Manurung, 2010). NSAID non selektif merupakan jenis NSAID yang paling banyak beredar dimasyarakat. Penggunaan NSAID jenis ini mencapai 73,8% dari semua jenis NSAID (Soleha dkk, 2018). NSAID non

selektif banyak digunakan karena memberikan efek yang cepat, memiliki harga yang relatif murah dan mudah untuk didapatkan (Kartajaya, 2011). Obat-obatan yang tergolong NSAID non selektif antara lain diklofenak, ibuprofen, indometasin, naproxen, aspirin, asetaminofen, peroxicam (Katzung, 2012).

NSAID non selektif dapat berikatan dengan semua reseptor sehingga mampu menghambat enzim COX-1 dan COX-2 sekaligus (White dan Cruz, 2011). Di dalam lambung, COX-1 bekerja dengan meningkatkan produksi bikarbonat dan mukus serta mencegah peningkatan asam lambung sehingga mukosa lambung tetap berada dalam kondisi homeostasis, sedangkan COX-2 berfungsi dalam menstimulasi pelepasan mediator inflamasi (Wilmana, Freedy dan Sulistia Gan, 2007). Penghambatan aktivitas kedua enzim tersebut juga akan menyebabkan terjadinya hambatan pada perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin (PGE₂) yang merupakan mediator inflamasi dan sitoprotektif mukosa saluran pencernaan atas (Lovell dan Ernst, 2017; Imananta dan Sulistyaningsing, 2016).

Penggunaan NSAID yang berkepanjangan dapat menimbulkan beberapa efek samping yang mengganggu kesehatan, seperti halnya indometasin, salah satu NSAID non selektif yang lebih efektif menghambat COX-1 dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada mukosa lambung. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada 1000 pasien di RS Singapura, didapatkan bahwa 12% pasien mengalami efek samping terkait dengan pemberian obat NSAID (Komagamine dan Kobayashi, 2019). Efek samping yang banyak ditemukan dari penggunaan NSAID yaitu terjadi pada gastrointestinal seperti ulkus peptikum, dispepsia, diare, konstipasi, mual, muntah, gastritis, perforasi dan perdarahan gastrointestinal

(Mutmainah dkk, 2014). Menurut Imananta dan Sulistyarningsing (2016), efek samping pada gastrointestinal yang paling sering terjadi adalah ulkus peptikum dengan prevalensi sekitar 10%-30% atau lebih (Sofidiya dkk, 2012).

Berdasarkan beberapa penelitian, diketahui sebanyak 4 juta orang menderita ulkus peptikum di dunia setiap tahunnya (Saverio dkk, 2014). Di Indonesia, prevalensi ulkus peptikum sekitar 6%-15% dengan angka kematian mencapai 0,99% dari keseluruhan kematian (Tarigan, 2006; Purbawati, 2010; WHO, 2014). Tingginya kejadian kematian tersebut dikarenakan oleh komplikasi yang ditimbulkan seperti perdarahan dan perforasi yang juga merupakan efek samping dari NSAID (Valle, 2001).

Ulkus peptikum terjadi karena faktor agresif (kenaikan asam lambung, pepsin, alkohol, obat-obatan dan infeksi oleh *Helicobacter pylori*) dan faktor protektif (prostaglandin, mukus, bikarbonat dan mikrovaskuler) yang tidak seimbang (Goodman dan Gilman, 2003). Kondisi ini ditandai oleh rusaknya lapisan mukosa dengan ukuran >5 mm ke dalam submukosa lambung dan dapat menembus ke dalam lapisan muskularis eksterna bahkan sampai lapisan serosa (Akil, 2009).

NSAID dapat mengakibatkan timbulnya kerusakan mukosa lambung melalui dua cara yaitu, mekanisme topikal dan mekanisme sistemik (Katzung, 2012). Rusaknya mukosa lambung secara topikal dikarenakan NSAID memiliki sifat asam dan lipofilik yang menyebabkan mudahnya *trapping* ion H⁺ ke dalam mukosa sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan (Tarigan, 2006). Adapun rusaknya mukosa lambung secara sistemik dikarenakan oleh adanya penurunan

sintesis prostaglandin yang menyebabkan penurunan faktor proteksi lambung (Simadibrata, Abdullah dan Syam, 2008).

Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan oleh NSAID maka diperlukan pengembangan pengobatan lain agar dapat mengurangi efek samping tersebut, seperti dengan penggunaan obat alternatif dari tumbuhan alami. Penggunaan tumbuhan herbal sebagai obat diharapkan menimbulkan efek samping yang lebih kecil dari pada penggunaan obat sintetik sehingga pengonsumsi NSAID masih dapat dilanjutkan (Hariana, 2009). Tumbuhan yang terdapat di bumi merupakan suatu keberkahan dan kenikmatan yang dianugerahkan oleh Allah SWT terhadap semua umat-Nya karena mengandung banyak manfaat sebagaimana yang terdapat dalam Q.S. Asy-Syu'ara ayat 7 :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ (الشُّعْرَاءُ: ٧)

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

Kalimat “أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ” yang bermakna “apakah mereka tidak melihat ke bumi” merupakan kalimat yang berarti memiliki batas akhir. Oleh karena itu, penggalan ayat ini menunjukkan pertanda bahwa manusia seharusnya memperluas pandangannya hingga mencapai batas kemampuan dirinya untuk mengetahui kekuasaan dan kebesaran Allah SWT (Shihab, 2002). Menurut Al-Jazairi dan Abu Bakar Jabir (2009), kalimat “زَوْجٍ كَرِيمٍ” memiliki tafsiran dengan artian jenis yang mulia sedangkan menurut Al-Qurthubi (2009), “زَوْجٍ” berarti warna yang mengindikasikan beraneka macam tumbuhan dan kata “كَرِيمٍ” yang bermakna baik dan mulia berasal dari kata “al-karaam” yang artinya al-fadhil atau keutamaan, sehingga penggalan ayat “زَوْجٍ كَرِيمٍ” memiliki arti tumbuhan yang

mempunyai banyak manfaat. Oleh sebab itu, dapat ditarik kesimpulan bahwa tumbuh-tumbuhan yang diciptakan oleh Allah SWT terdapat berbagai manfaat di dalamnya, salah satu diantaranya adalah dapat digunakan sebagai obat alternatif. Salah satu tumbuhan yang dapat dijadikan sebagai obat alternatif adalah temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*).

Temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) merupakan tumbuhan dari famili *Zingiberacea* yang tersebar luas di Asia Tenggara dan dipercaya memiliki manfaat sebagai bahan baku obat tradisional (Efizal, 2013). Tumbuhan ini dapat hidup secara liar di lingkungan tropis maupun subtropis, sehingga banyak ditemukan di beberapa daerah di Indonesia, seperti Madura, Jawa, dan Sumatra (Sari dan Cikta, 2016). Di berbagai daerah di Indonesia, temu ireng sering dikenal dengan nama yang berbeda-beda, seperti temu erang, koneng hideung, temu ereng dan temu lotong (Djauhari dan Sufiani, 2007).

Bagian dari temu ireng yang dimanfaatkan sebagai obat adalah bagian rimpang (Efizal, 2013). Rimpang pada temu ireng berfungsi untuk menambah nafsu makan, mengatasi gangguan kulit seperti ruam, kudis dan koreng, mengobati gangguan pencernaan, mengobati sariawan, batuk, asma, menetralkan racun dalam tubuh dan sebagai antimikroba (Nashrullah, Murhandini dan Rahayu, 2010; Angel, Vimala dan Nambisan, 2012). Beberapa komponen yang terdapat dalam rimpang temu ireng antara lain flavonoid, saponin, alkaloid, minyak atsiri, kurkuminoid, lemak dan mineral (Sari dan Cikta, 2016; Sweetymol dan Thomas, 2014).

Kandungan flavonoid memiliki fungsi sebagai gastroprotektif dengan menurunkan produksi asam lambung, meningkatkan sekresi mukus,

meningkatkan prostaglandin serta mengurangi radikal bebas yang berperan dalam patogenesis ulkus peptikum (Ebadi, 2007). Sama halnya dengan flavonoid, alkaloid juga dapat berfungsi sebagai antioksidan secara efisien sedangkan saponin berfungsi untuk mengaktifasi faktor protektif membran mukosa (Marliana, Venty dan Suryono, 2005; Ebadi, 2007).

Dalam penelitian ini, temu ireng dilarutkan menggunakan metanol yang merupakan pelarut bersifat universal dan mampu mengikat senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam tumbuhan organik baik senyawa yang bersifat polar, non polar maupun semi polar. Selain itu, metanol juga mudah masuk ke dalam sel dengan melewati dinding sel sehingga metabolit sekunder yang terkandung di sitoplasma akan terlarut dalam pelarut sehingga mempermudah proses ekstraksi (Lenny, 2006). Tikus digunakan sebagai objek dalam penelitian ini dikarenakan memiliki morfologi organ tubuh yang analog dengan manusia dan mudah beradaptasi dengan lingkungan (Kusumawati, 2004). Penggunaan tikus jantan dalam penelitian ini dikarenakan pada tikus betina terdapat hormon progesteron dan estrogen yang memiliki efek menghambat sekresi pepsin sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulkus peptikum (Oluwabunmi dan Abiola, 2015).

Penelitian terhadap potensi ekstrak temu ireng sebagai obat herbal telah banyak dilakukan, tetapi masih sedikit masyarakat yang mengetahui manfaat temu ireng dalam pencegahan dan pengobatan ulkus peptikum. Khususnya di Indonesia, belum ada penelitian yang mengkaji efek pemberian temu ireng dalam pencegahan dan pengobatan ulkus peptikum pada penggunaan NSAID yang terus menerus. Oleh karena itu, peneliti merasa perlu adanya penelitian dengan tujuan

untuk membuktikan pengaruh ekstrak metanol temu ireng dalam mencegah dan mengobati ulkus peptikum yang dinilai dari kerusakan epitel mukosa lambung.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimanakah profil pemberian induksi indometasin terhadap kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar?
- 1.2.2 Bagaimanakah profil pemberian omeprazole terhadap kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin?
- 1.2.3 Bagaimanakah profil pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB terhadap kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin?
- 1.2.4 Bagaimanakah perbedaan kerusakan mukosa lambung antar kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Mengetahui profil pemberian induksi indometasin terhadap kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar
- 1.3.2 Mengetahui profil pemberian omeprazole terhadap kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin
- 1.3.3 Mengetahui profil pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB

terhadap kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

- 1.3.4 Mengetahui perbedaan kerusakan mukosa lambung antar kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

- 1.4.1.1 Dapat memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) sebagai salah satu terapi ajuvan NSAID dalam mengurangi tingkat keparahan ulkus peptikum.
- 1.4.1.2 Dapat dijadikan sebagai acuan teori bagi penelitian-penelitian lanjutan terkait pengobatan ulkus peptikum.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat menjadi sumber informasi bagi klinisi dan masyarakat awam terkait terapi alternatif untuk mengatasi ulkus peptikum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID)

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi NSAID

Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) merupakan salah satu obat antiinflamasi, analgetik dan antipiretik yang paling sering digunakan di dunia karena memiliki efektivitas yang baik (Stollberger dan Finsterer, 2003; IRA, 2014). Obat ini sering digunakan untuk mengobati nyeri sendi, nyeri gigi, nyeri kepala, nyeri punggung, keseleo, nyeri haid, nyeri akibat inflamasi seperti osteoarthritis dan rheumatoid arthritis serta mengobati demam (Neal, 2006; Lanza, Chan, dan Quigley, 2009; Fatima dkk, 2017). Penggunaan NSAID telah mencapai lebih dari 30 juta orang setiap harinya. Di Amerika Serikat, penggunaan NSAID mencapai 111 juta setiap tahunnya dengan prevalensi OTC sebanyak 60% (Laine, Schoenfeld dan Fennerty, 2001). Data penggunaan NSAID di Indonesia masih belum dapat diketahui secara pasti, namun data dari hasil penelitian oleh Soleha, dkk (2018) menunjukkan bahwa Jawa Timur merupakan provinsi dengan penggunaan NSAID tertinggi yaitu sekitar 15% (Soleha dkk, 2018).

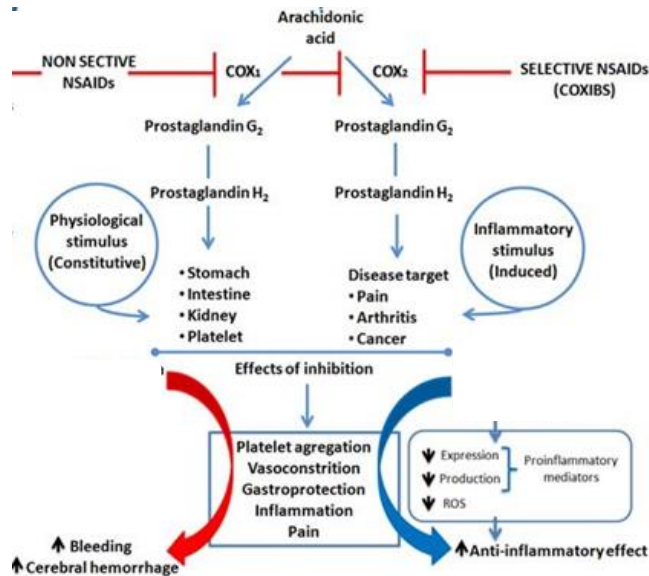
NSAID dapat diperoleh secara bebas di masyarakat sehingga penggunaannya sulit untuk dikontrol dan dapat meningkatkan perilaku swamedikasi (Laine, Schoenfeld dan Fennerty, 2001). Berdasarkan data Riskesdas 2013, efek samping dari swamedikasi NSAID dalam mengatasi keluhan nyeri mencapai sekitar 26,4% (Riskesdas, 2013). NSAID non selektif merupakan jenis NSAID yang paling banyak beredar dimasyarakat karena memberikan efek yang cepat dengan harga yang relatif murah dan mudah untuk didapatkan (Kartajaya,

2011). Prevalensi penggunaan NSAID non selektif mencapai 73,8% dari semua jenis NSAID (Soleha dkk, 2018).

2.1.2 Klasifikasi dan Mekanisme Kerja NSAID

NSAID bekerja dengan menghambat siklooksigenase (COX) sehingga akan menghambat perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin yang merupakan salah satu mediator inflamasi yang juga berperan dalam melindungi mukosa saluran pencernaan atas (Imananta dan Sulistyaningsing, 2016); Lovell dan Ernst, 2017). COX terdiri dari 2 isoform yaitu COX-1 dan COX-2 (White dan Cruz, 2011). Kedua isoform ini dikode oleh gen yang berbeda dengan sistem kerja yang bersifat unik. COX-1 berperan dalam proses fisiologis normal di berbagai jaringan seperti dalam mukosa lambung, sel vaskular endothelial dan *renal collecting tubules* (Isakson dan Hubbard, 2004). Berbeda dengan COX-1, COX-2 tidak terdapat dalam jaringan dengan fisiologis normal tetapi akan teregulasi setelah terdapat pengaruh rangsangan seperti dalam keadaan inflamasi atau keadaan patologis lainnya (Kusumastuti dkk, 2014).

COX-1 merupakan enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin sebagai gastroprotektif dengan meningkatkan produksi bikarbonat dan mukus serta mencegah peningkatan asam lambung sehingga mukosa lambung tetap berada dalam kondisi homeostasis (Stollberger dan Finsterer, 2003). Selain itu, prostaglandin juga berperan dalam menghambat pembentukan trombus di endotel vaskular dan sebagai proteksi ginjal jika mengalami gangguan perfusi (Wilmana, Freedy dan Sulistia Gan, 2007). Enzim COX-2 berfungsi dalam pelepasan mediator-mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan *growth factors* (Stollberger dan Finsterer, 2003).



Gambar 2.1 Mekanisme Kerja NSAID (Scarim dkk, 2017)

Berdasarkan tingkat selektifitasnya terhadap COX-1 dan COX-2, NSAID terbagi menjadi 2 jenis yaitu NSAID selektif dan NSAID non selektif (IRA, 2014). NSAID selektif merupakan jenis NSAID yang hanya selektif untuk menghambat kinerja COX-2 dan diyakini lebih aman untuk lambung karena memiliki sifat protektif terhadap mukosa lambung. Akan tetapi, penggunaannya berisiko lebih tinggi dalam menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular seperti infark miokard. NSAID selektif COX-2 meliputi celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, dan valdecoxib (Hiatt, Brunson dan Reed, 2016). NSAID non selektif atau konvensional dapat berikatan dengan semua reseptor sehingga akan menghambat kinerja COX-1 dan COX-2 sekaligus, seperti golongan diklofenak, ibuprofen, indometasin, naproxen, aspirin, asetaminofen, peroxicam (White dan Cruz, 2011; Katzung, 2012). Indometasin termasuk ke dalam golongan NSAID non selektif tetapi lebih efektif dalam menghambat COX-1 dan merupakan penghambat prostaglandin yang kuat sehingga penggunaannya yang

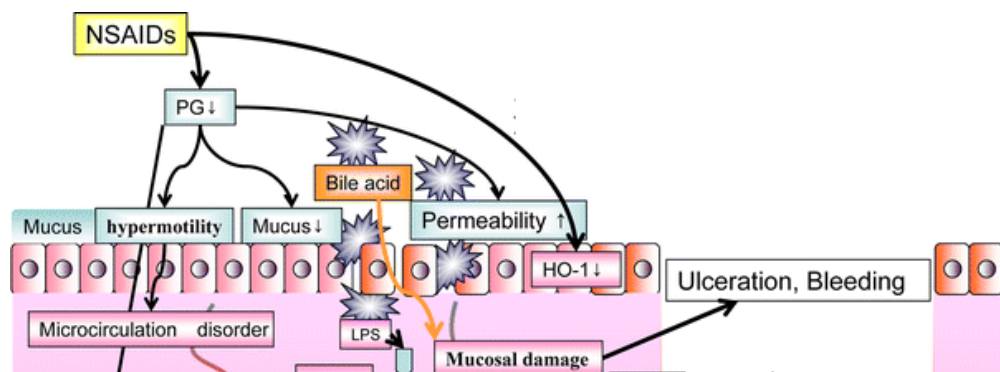
terus menerus dapat menyebabkan terjadinya toksisitas pada saluran cerna (Wilmana, Freedy dan Sulistia Gan, 2007; Mutmainah dkk, 2014).

2.1.3 Bahaya NSAID untuk Saluran Pencernaan

Di dalam saluran pencernaan, COX-1 berfungsi menghasilkan prostaglandin yang dapat menstimulasi sekresi mukus, sekresi bikarbonat serta mencegah peningkatan asam lambung sehingga bersifat protektif bagi mukosa lambung. NSAID non selektif terutama yang lebih efektif dalam menghambat COX-1 seperti indometasin yang dapat mengurangi efek sitoprotektif prostaglandin secara kuat sehingga mampu menimbulkan beberapa efek samping seperti ulkus peptikum, dispepsia, diare, konstipasi, mual, muntah, gastritis, perforasi dan perdarahan gastrointestinal (Enaganti, 2006; Mutmainah dkk, 2014).

Mekanisme indometasin dalam menyebabkan kerusakan mukosa lambung terdiri dari 2 cara, yaitu melalui mekanisme topikal dan mekanisme sistemik (Katzung, 2012). Mekanisme topikal dapat terjadi dikarenakan indometasin memiliki sifat yang asam dan lipofilik sehingga menyebabkan mudahnya proses difusi melalui membran lipid dan masuk ke dalam sel epitel mukosa lambung bersamaan dengan ion H^+ (Tarigan, 2006). Setelah mengalami difusi, obat tersebut akan terperangkap di dalam sel (*trapping*) tepatnya di dalam sitoplasma yang memiliki pH netral. Keadaan tersebut akan mengakibatkan indometasin menjadi terionisasi dan bersifat toksik terhadap mitokondria yang merupakan organel intraseluler target (Matsui dkk, 2011). Menurut Philipson dkk (2008), setelah terjadi *trapping*, indometasin akan menghambat proses fosfolirasi oksidatif dalam mitokondria sehingga mengakibatkan diproduksinya *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan superoksida (O_2^-). Selain itu, ROS

juga diproduksi oleh karena aktivasi dan pengerahan sel PMN atau sel-sel inflamasi lainnya yang akan mengaktivasi *caspase-9*, *caspase-3*, dan *lipid peroksidase* sehingga dapat menyebabkan terjadinya apoptosis sel (Matsui dkk, 2011). Penghambatan fosforilasi oksidatif tersebut juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan osmotik seluler, hilangnya kontrol dari ikatan intraselular serta menurunkan konsentrasi ATP seluler sehingga akan menyebabkan peningkatan permeabilitas yang akan menimbulkan kerusakan mukosa (Wallace, 2013). Adanya peran faktor agresif seperti asam lambung dan pepsin akan menyebabkan bertambahnya proses peradangan sehingga lesi mukosa semakin lebih berat (Lichtenberger, Romero dan Dial, 2007).



Gambar 2.2 Mekanisme NSAID dalam merusak lambung (Higuchi dkk, 2009)

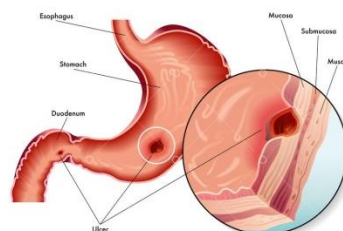
Selanjutnya, mekanisme topikal akan diikuti oleh mekanisme sistemik yang berupa penghambatan sintesis prostaglandin melalui jalur COX-1 dan COX-2 (Lichtenberger, Romero dan Dial, 2007). Penghambatan sintesis prostaglandin dari COX-1 oleh indometasin mampu menghambat faktor protektif mukosa lambung (Robbins dkk, 2007). Menurut beberapa penelitian, prostaglandin yang menurun akan menyebabkan terjadinya hipermotilitas lambung yang diikuti oleh gangguan mikrovaskular sehingga dapat mengganggu pertahanan mukosa

lambung (Higuchi dkk, 2009). Penurunan prostaglandin juga akan menurunkan produksi mukus dan peningkatan sekresi asam lambung sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan pada mukosa lambung. Kerusakan tersebut akan mempermudah asam lambung dan pepsin untuk berdifusi menembus pertahanan mukosa lambung (Price, Sylvia dan Wilson, 2005). Peningkatan asam lambung yang tidak diimbangi oleh pertahanan mukosa yang baik dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan mukosa lambung sehingga akan menimbulkan terjadinya erosi hingga ulkus (Wallace, 2013).

2.2 Ulkus Peptikum

2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Ulkus Peptikum

Ulkus peptikum merupakan kerusakan pada lapisan mukosa atau sub mukosa lambung dengan ukuran ≥ 5 mm yang dapat menembus lapisan muskularis mukosa hingga lapisan serosa sehingga dapat menyebabkan terjadinya perforasi (Akil, 2009; Guyton dan Hall, 2014). Menurut Price, Sylvia dan Wilson (2005), ulkus peptikum dapat terjadi pada setiap bagian saluran pencernaan yang terkena getah asam lambung seperti esofagus, lambung, duodenum dan jejunum, namun bagian tersering terdapat pada antrum lambung dan bagian pertama dari duodenum. Kerusakan lapisan mukosa yang tidak meluas hingga ke bawah lapisan epitel atau < 5 mm disebut dengan erosi meskipun sering disebut sebagai ulkus (Fry dkk, 2008).



Gambar 2.3 Ulkus Peptikum
(AGA, 2018)

Ulkus peptikum dapat ditemukan di semua negara dengan prevalensi yang berbeda-beda sesuai kondisi sosial, ekonomi, dan demografi. Pada negara maju, prevalensi ulkus peptikum sekitar 30-40% dan pada negara berkembang prevalensinya mencapai 80-90% (Purbawati, 2010). Di Amerika Serikat, setiap tahunnya terdapat sekitar 500.000 warga menderita ulkus peptikum (Ramakrishnan, 2007). Menurut Irramah, Julizar dan Irawati (2017), prevalensi ulkus peptikum di Indonesia sekitar 6-15% dan terjadi pada usia 20-50 tahun. WHO menyebutkan bahwa Indonesia memiliki angka kematian akibat ulkus peptikum mencapai 0,99% (WHO, 2014). Data dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (BPPK) menyebutkan pada 2005-2008, ulkus peptikum yang terjadi di Indonesia berada pada urutan ke-10 dalam kategori penyebab kematian pada laki-laki dengan kelompok usia 45-54 tahun (2,7%) (Depkes, 2008). Berdasarkan sebuah penelitian yang dilakukan di RSCM pada 2004-2008, didapatkan prevalensi ulkus lambung sebesar 20,7% dan ulkus duodenum sebesar 12% dari 816 orang yang menjalani endoskopi (Agustian, Makmun dan Soejono, 2015).

2.2.2 Mekanisme Fisiologis Pertahanan Mukosa Lambung

Mukosa lambung merupakan *barrier* antara tubuh dengan berbagai bahan dari dalam tubuh maupun dari luar tubuh yang bersifat toksik (Malik, 2008). Bahan-bahan yang berasal dari dalam tubuh (faktor endogen) meliputi asam lambung, pepsin dan garam empedu sedangkan yang termasuk dalam bahan-bahan yang berasal dari luar tubuh (faktor eksogen) meliputi alkohol, mikroorganisme yang masuk lewat saluran pencernaan dan obat-obatan seperti NSAID (Fauci dkk, 2008). Oleh karena itu, diperlukan sistem protektif yang

kompleks untuk menjaga pertahanan mukosa lambung dan memperbaiki setiap kerusakan yang terjadi (Malik, 2008).

Pertahanan mukosa lambung terbagi dalam 3 tingkatan yang meliputi preepitelial, epitelial dan subepitelial (Fauci dkk, 2008). Preepitelial merupakan faktor proteksi yang paling depan (lini pertama) pada mukosa lambung. Preepitelial terletak lapisan permukaan sel epitel mukosa lambung. Kelenjar-kelenjar dalam mukosa lambung menyekresikan cairan mukus dan bikarbonat yang berperan sebagai faktor preepitelial dalam memproteksi lapisan epitel terhadap enzim-enzim proteolitik dan asam lambung (Guyton dan Hall, 2014).

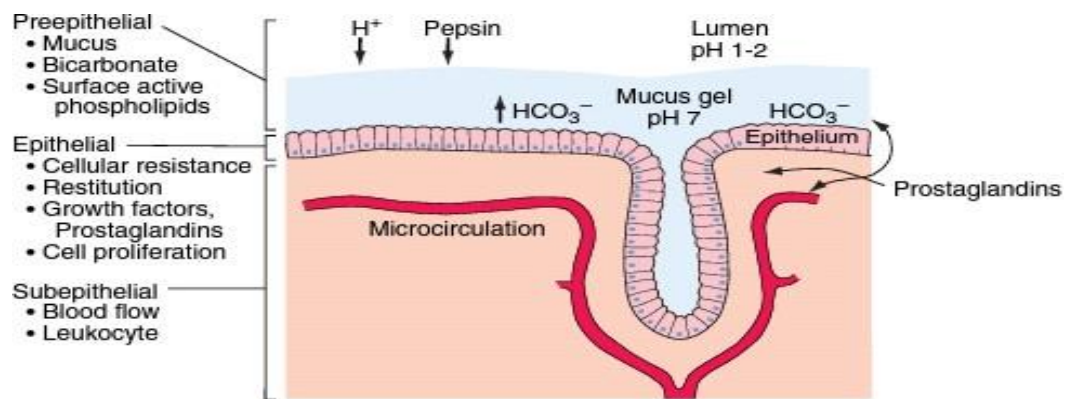
Mukus merupakan sekresi kental yang terdiri dari air (95%) dan pencampuran beberapa mucin glikoprotein (Guyton dan Hall, 2014). Mukus dikeluarkan oleh sel epitel permukaan lambung dan berperan dalam melindungi mukosa terhadap trauma mekanik maupun kimiawi (Wilson dan Lester, 2010). Fungsi mukus dalam memproteksi mukosa antara lain sebagai pelicin yang mampu mencegah kerusakan mekanis (cairan dan benda keras), *barrier* bagi enzim proteolitik (pepsin), *barrier* terhadap asam lambung dan pertahanan terhadap mikroorganisme patogen (Julius, 2009). Sama halnya dengan mukus, bikarbonat juga dikeluarkan oleh sel epitel mukosa lambung dengan fungsi sebagai penetralisir tingkat keasaman di sekitar lapisan sel epitel dengan membentuk pH yang netral sekitar 6 sampai 7 (Fauci dkk, 2008). pH yang netral tersebut diperlukan agar enzim dan transport aktif di sekitar dan di dalam lapisan epitel mukosa dapat bekerja dengan baik (Guyton dan Hall, 2014).

Lapisan sel epitelial berperan sebagai pertahanan lini berikutnya setelah lapisan preepitelial. Proteksi oleh sel epitelial dilakukan melalui beberapa cara

yaitu melalui produksi mukus, transportasi ionik sel epitel dan produksi bikarbonat serta intraselular *tight junction*. Ketika sawar preepitelial rusak oleh adanya faktor agresif, maka epitel lambung yang melapisi sisi yang rusak dapat bermigrasi untuk memperbaiki kerusakan tersebut dan ini disebut dengan restitusi (Malik, 2008). Proses restitusi merupakan perpindahan sel secara independen yang membutuhkan sirkulasi darah yang baik serta lingkungan yang alkali. Beberapa faktor pertumbuhan (*growth factor*) seperti *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan *Transforming Growth Factor α* (TGF- α) berperan dalam memodulasi terjadinya restitusi (Fauci dkk, 2008). Kerusakan yang berat dan tidak dapat diperbaiki dengan proses restitusi akan dilakukan melalui proliferasi sel. Proliferasi epitel diregulasi oleh prostaglandin dan faktor pertumbuhan seperti EGF dan TGF- α . Setelah proliferasi sel akan terbentuk pembuluh darah baru (angiogenesis) pada area kerusakan. VEGF dan FGF memiliki fungsi yang penting dalam meregulasi angiogenesis di mukosa lambung (Laine, Schoenfeld dan Fennerty, 2001).

Mikrosirkulasi yang baik dalam lapisan mukosa lambung merupakan kunci utama dalam pertahanan subepitel. Sirkulasi yang baik mampu menghasilkan bikarbonat (HCO_3^-) untuk menetralkan asam lambung yang disekresi oleh sel parietal. Selain itu, mikrosirkulasi yang baik juga dapat menyediakan oksigen dan asupan mikronutrien (Fauci dkk, 2008). Gangguan pada sirkulasi dapat memicu terjadinya metabolisme anaerobik dan menyebabkan *oxygen-free radicals* yang mengawali terjadinya proses kerusakan mukosa (Laine, Schoenfeld dan Fennerty, 2001).

Selain beberapa sistem pertahanan di atas, juga terdapat prostaglandin yang merupakan komponen protektif mukosa lambung (Malik, 2008). Mukosa lambung mengandung banyak prostaglandin yang mampu meningkatkan resistensi selaput lendir terhadap iritasi mekanis, kimiawi atau termis serta osmotis dengan cara meregulasi sekresi asam lambung, bikarbonat, mukus, aliran darah mukosa serta perbaikan dari sel epitel (Fauci dkk, 2008). Dalam suatu penelitian, didapatkan bahwa penurunan produksi prostaglandin pada selaput lendir lambung dapat memicu timbulnya ulkus karena salah satu peran penting dari prostaglandin yaitu untuk memelihara fungsi *barrier* mukosa lambung (Malik, 2008).

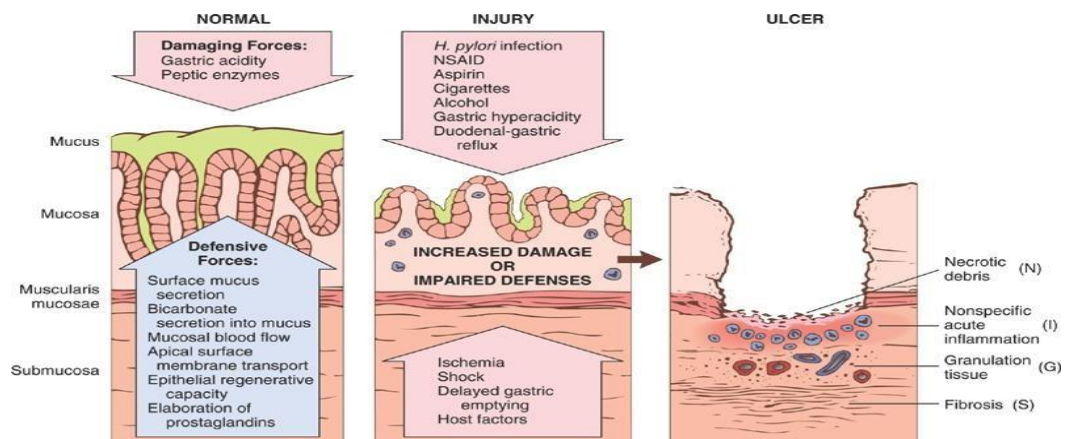


Gambar 2.4 Komponen pertahanan mukosa lambung (Fauci dkk, 2008)

Setiap perubahan yang terjadi pada mekanisme pertahanan mukosa dapat menyebabkan terjadinya nekrosis, asidosis sel atau ulserasi. Perubahan tersebut terjadi dikarenakan hasil dari proses inflamasi (proteolisis mukus) dan penggunaan NSAID dalam jangka waktu yang lama atau akibat terjadinya iskemia (penurunan aliran darah submukosa) (Schmitz dan Martin, 2008).

2.2.3 Mekanisme dan Gambaran Ulkus Peptikum

Pada prinsipnya ulkus peptikum timbul dikarenakan tidak seimbangnya faktor pertahanan mukosa (faktor defensif) dan faktor perusak (faktor agresif) (Parhan dan Gulo, 2019). Menurut Goodman dan Gilman (2003), faktor defensif meliputi prostaglandin, sekresi bikarbonat, sekresi mukus dan aliran darah mukosa yang adekuat. Faktor perusak mukosa meliputi faktor perusak endogen dan eksogen. Faktor perusak endogen terdiri dari asam lambung, pepsin dan garam empedu sedangkan faktor perusak eksogen meliputi obat-obatan, alkohol dan mikroorganisme (Tarigan, 2006). Penyebab tersering terjadinya ulkus peptikum adalah infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan NSAID (Hall dan Guyton, 2014; Malik dkk, 2020).



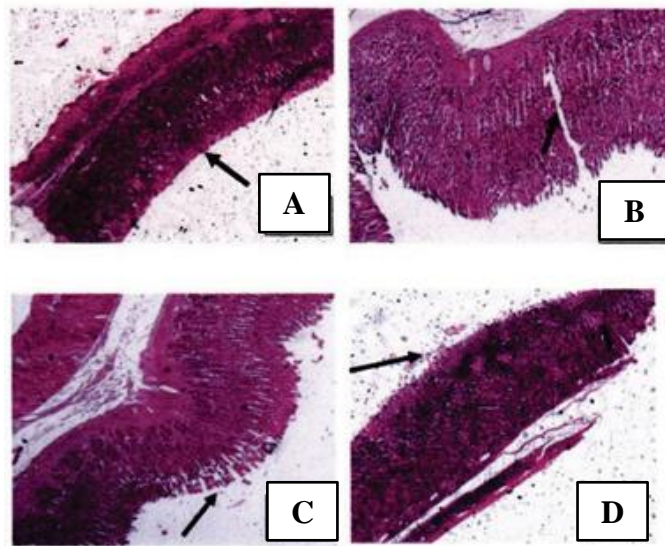
Gambar 2.5 Patogenesis Ulkus Peptikum (Sager dkk, 2013)

Terdapat tiga mekanisme NSAID dapat menyebabkan terjadinya ulkus peptikum, antara lain inhibisi COX, inhibisi permeabilisasi membran dan produksi mediator proinflamasi tambahan (Drini, 2017). Ulkus peptikum akibat NSAID utamanya disebabkan oleh efek inhibisi COX-1 yang bertanggung jawab dalam proteksi mukosa lambung pada keadaan fisiologis dan mengkatalisis sintesis prostaglandin. Inhibisi dari COX-1 ini akan menimbulkan adanya

gangguan pada fisiologis mukosa lambung yang akan menimbulkan terjadinya kerusakan (Iwamoto dkk, 2013).

Inhibisi permeabilisasi membran mukosa terjadi karena NSAID juga mempunyai efek sitotoksik langsung pada sel mukosa lambung yang dapat menimbulkan terbentuknya lesi (Sinha dkk, 2013). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa efek sitotoksik langsung ini tidak berhubungan dengan aktivitas COX melainkan NSAID memiliki sifat asam dan lipofilik sehingga menyebabkan terbentuknya akumulasi NSAID yang terionisasi di dalam sel sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan seluler (Cryer dan Mahaffey, 2014). Selain itu, NSAID juga diperkirakan mampu menginduksi terjadinya nekrosis dan apoptosis sel-sel mukosa lambung (Matsui dkk, 2011). Menurut Sinha dkk (2013), inhibisi sintesis prostaglandin oleh NSAID juga akan menyebabkan aktivasi jalur lipooksigenase dan meningkatkan sintesis leukotrien. Leukotrien ini akan mengakibatkan terjadinya inflamasi dan iskemia jaringan yang dapat menimbulkan kerusakan mukosa lambung (Matsui dkk, 2011).

Dalam buku Ajar Patologi Robbins dijelaskan bahwa untuk menentukan tingkatan kerusakan mukosa lambung digunakan diagnostik histologik dengan menggunakan klasifikasi dari kerusakan epitel mukosa yang meliputi deskuamasi, erosi dan ulkus. Pada deskuamasi terjadi kerusakan epitel yang ditandai dengan adanya celah sampai sepertiga epitel mukosa, erosi epitel ditandai dengan adanya kerusakan pada sebagian atau setengah dari lapisan mukosa dan ulkus peptikum ditandai dengan rusaknya seluruh lapisan mukosa atau submukosa hingga ke lapisan serosa (Barthel dkk, 2003).



Gambar 2.6 Gambaran Histologi Lambung Normal (A), ulkus (B), erosi (C), deskuamasi (D) (Irramah M, Julizar, Irawati L., 2017)

2.3 Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

2.3.1 Taksonomi dan Morfologi Temu Ireng

Temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) merupakan salah satu tumbuhan rimpang yang sering digunakan sebagai obat atau jamu. Tumbuhan ini awalnya berasal dari Burma dan meluas ke daerah tropis lainnya hingga tersebar di Asia Tenggara (Djauhari dan Sufiani, 2007). Di berbagai daerah, tumbuhan ini sering disebut dengan nama yang berbeda-beda, antara lain temu ireng (Jawa), temu hitam (Minang), temu erang (Sumatra), koneng hideung (Sunda) dan temu ereng (Madura) (Rahmat, 2004).

Menurut Sastroamidjojo (2001), berdasarkan taksonominya, temu ireng diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

SubKingdom : *Tracheobionta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Liliopsida*
SubKelas : *Commelinidae*
Ordo : *Zingiberales*
Famili : *Zingiberaceae*
Genus : *Curcuma*
Spesies : *Curcuma aeruginosa Roxb*

Temu ireng memiliki tinggi mencapai 2 meter dengan lebar rumpun mencapai 26,90 cm. Tumbuhan ini dapat menghasilkan 12 anakan tiap rumpun jika berada di dataran rendah dan hanya akan menghasilkan 5 anakan tiap rumpun jika berada di dataran tinggi. Temu ireng memiliki daun yang tidak berbulu, berbentuk menyirip dengan permukaan tepi daun yang rata serta ibu tulang daun dan kedua sisinya berwarna cokelat merah sampai keunguan (Rahmat, 2004). Menurut Efizal (2013), daun tumbuhan ini memiliki panjang sekitar 39,20 cm dan lebar 12,20 cm dengan jumlah daun sekitar 6 helai tiap rumpun. Pada umur 5 bulan, temu ireng akan mulai berbunga dengan warna ungu dan tangkai bunga yang berwarna hijau (Rahmat, 2004).



Gambar 2.7 Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)
(Rahmat, 2004)

Rimpang temu ireng memiliki ukuran yang besar serta bercabang-cabang dengan panjang sekitar 11,60 cm dan ketebalan mencapai 2,20 cm Apabila rimpang temu ireng dipotong maka akan tampak seperti cincin berwarna biru gelap kehitaman di bagian luarnya dengan bagian yang tengah berwarna putih (Nashrullah, Murhandini dan Rahayu, 2010). Menurut Rahmat (2004), kulit rimpang temu ireng yang tua tampak berwarna putih kotor dan dagingnya berwarna kelabu. Rimpang temu ireng cukup harum dan memiliki rasa pahit atau getir dengan aroma yang khas (Nashrullah, Murhandini dan Rahayu, 2010; Angel, Vimala dan Nambisan, 2012).

2.3.2 Kandungan dan Manfaat Temu Ireng

Temu ireng memiliki banyak manfaat dalam kesehatan dan bagian yang dimanfaatkan sebagai obat adalah rimpangnya (Efizal, 2013). Rimpang temu ireng dapat digunakan dalam mengatasi gangguan kulit seperti kudis, koreng, ruam, mengobati gangguan pencernaan, meningkatkan nafsu makan, mengobati sariawan, batuk berdahak, sebagai obat cacing dan memperlancar peredaran darah, dan lain-lain (Nashrullah, Murhandini dan Rahayu, 2010). Selain itu, rimpang temu ireng juga dapat digunakan untuk mengatasi nyeri haid, menetralkan racun dalam tubuh dan sebagai antimikroba (Angel, Vimala dan Nambisan, 2012).

Suatu penelitian oleh Sweetymol dan Thomas (2014) menunjukkan bahwa temu ireng mengandung beberapa komponen yang bermanfaat bagi tubuh antara lain flavonoid, saponin, fenolik, alkaloid, minyak atsiri, kurkuminoid, getah, lemak dan mineral berdasarkan uji fitokimia terhadap ekstrak rimpang temu ireng dengan menggunakan *lead acetate test*, *ferric chloride test*, *mayer's test*, *wagner*

test, salkowski test, keller-kiliani test, thin layer chromatography test, forth test dan *ellagic acid test*. Kurkuminoid dalam temu ireng terdiri dari 62% kurkumin dan 38% desmetoksikurkumin dan diketahui memiliki efek antitoksidan yang baik (Setiyono dan Bermawie, 2014). Jumlah kandungan minyak atsiri dalam tumbuhan ini sekitar 2% dan memiliki manfaat sebagai antibakteri (Nugrahaningtyas dkk, 2005; Khoridah, 2007).

Tabel 2.1 Uji Fitokimia Rimpang Temu Ireng (Sweetymol dan Thomas, 2014)

No	Senyawa	Pereaksi	Hasil
1	Flavonoid	<i>Lead acetate test</i> <i>Ferric chloride test</i>	+
2	Alkaloid	<i>Mayer's test</i> <i>Wargner test</i>	+
3	Tanin	<i>Lead acetate test</i> <i>Ferric chloride test</i>	+
4	Fenolik	<i>Ellagic acid test</i> <i>Ferric chloride test</i>	+
5	Terpenoid	<i>Salkowski test</i> <i>Keller-Kiliani test</i>	+
6	Kurkuminoid	<i>Thin layer chromatography</i> <i>test</i>	+
7	Saponin	<i>Forth test</i>	+
8	Kuinon	<i>NaOH test</i>	-

Keterangan:

+ : ditemukan

- : tidak ditemukan

Menurut Vimala dan Gricilda (2014), flavonoid termasuk salah satu senyawa aktif pada tanaman yang dapat memberikan perlindungan terhadap ulkus peptikum dengan bertindak sebagai faktor pelindung mukosa. Flavonoid memiliki fungsi sebagai gastroprotektif dengan menurunkan produksi asam lambung, meningkatkan sekresi mukus, meningkatkan prostaglandin serta mengurangi radikal bebas yang berperan dalam patogenesis ulkus peptikum (de Lira dkk, 2009; Ebadi, 2007).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh de Lira dkk (2009), peran penting flavonoid adalah sebagai antioksidan ulkus peptikum. Flavonoid mampu menghambat *CAMP phosphodiesterase* dan *calcium dependent* ATPase yang berperan dalam pelepasan histamin dari sel mast sehingga pengaktifan reseptor H₂ sel parietal untuk merangsang produksi asam lambung akan terjadi penurunan (Sandhar dkk, 2011; Budiyanto, 2015). Sama halnya dengan flavonoid, alkaloid dan tanin juga berperan sebagai antioksidan, sedangkan saponin berperan untuk mengaktifasi faktor protektif membran mukosa (Marliana, Venty dan Suryono, 2005; Ebadi, 2007). Berdasarkan suatu penelitian, senyawa fenolik memiliki efek antioksidan dan gastroprotektif (Sweetymol dan Thomas, 2014).

2.4 Ekstraksi Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

2.4.1 Metode Ekstraksi *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE)

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan senyawa kimia dari suatu padatan maupun cairan menggunakan pelarut yang sesuai (Yuniwati, 2012). Proses ini digunakan untuk memperoleh kandungan kimia yang terdapat dalam rimpang temu ireng. Metode ekstraksi yang paling umum digunakan adalah maserasi, namun umumnya berjalan lambat serta menghasilkan rendemen yang rendah (Miryanti dkk, 2011). Oleh karena itu, dibutuhkan metode ekstraksi yang lebih cepat dan salah satunya adalah *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE). UAE dilakukan untuk mendapatkan kandungan rendemen yang lebih tinggi dalam waktu yang relatif singkat. Metode ini dilakukan dengan memanfaatkan gelombang ultrasonik untuk memecah dinding sel bahan organik sehingga kandungan metabolit sekunder yang terdapat di dalamnya dapat keluar dengan mudah dalam waktu yang lebih cepat. Metode UAE telah banyak dilakukan untuk

meningkatkan rendemen dan efektivitas ekstraksi, salah satunya dilakukan oleh Balachandran dkk (2006) yang melakukan ekstraksi pada jahe dan hasilnya mampu meningkatkan sekitar 30% rendemen dan mempercepat waktu ekstraksi (Shirsath, Sonawane dan Gogate, 2012).

2.4.2 Pelarut Metanol

Efektivitas suatu ekstraksi sangat tergantung pada kelarutan senyawa tersebut dalam pelarut. Berdasarkan prinsip *like dissolve like*, suatu senyawa akan terlarut pada pelarut yang memiliki sifat sama (Sudarmadji, Haryon dan Suhardi, 2007). Kandungan senyawa yang terdapat dalam rimpang temu ireng memiliki sifat kepolaran yang berbeda-beda. Menurut Septyaningsih (2010), terpenoid bersifat non polar, flavonoid bersifat semi polar dan alkaloid, tanin, fenolik, sterol, serta saponin yang cenderung bersifat polar. Oleh karena itu, dibutuhkan pelarut yang bersifat universal sehingga mampu melarutkan ekstrak temu ireng. Metanol merupakan salah satu pelarut bersifat universal dan dapat mengikat semua senyawa kimia yang terdapat dalam tumbuhan organik baik yang bersifat polar, semi polar maupun non polar. Metanol juga mudah masuk ke dalam sel dengan melewati dinding sel sehingga metabolit sekunder yang terkandung di sitoplasma akan mudah terlarut dalam pelarut dan senyawa tersebut akan terekstraksi secara sempurna (Lenny, 2006).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Suryani dkk (2015), tingginya hasil rendemen ekstrak temu ireng dengan pelarut metanol mengindikasikan bahwa metanol dapat mengekstrak lebih baik. Selain itu, dalam penelitian tersebut juga menunjukkan data bahwa ekstrak temu ireng dengan metanol mendapatkan kandungan flavonoid paling tinggi dibandingkan dengan pelarut lainnya (Suryani

dkk, 2015). Data ini didukung dengan salah satu penelitian yang menyebutkan bahwa metanol merupakan pelarut terbaik untuk mendapatkan kandungan flavonoid dan aktivitas antioksidan tertinggi dalam temu ireng (Amaliah, 2018).

2.5 Model Hewan Penelitian

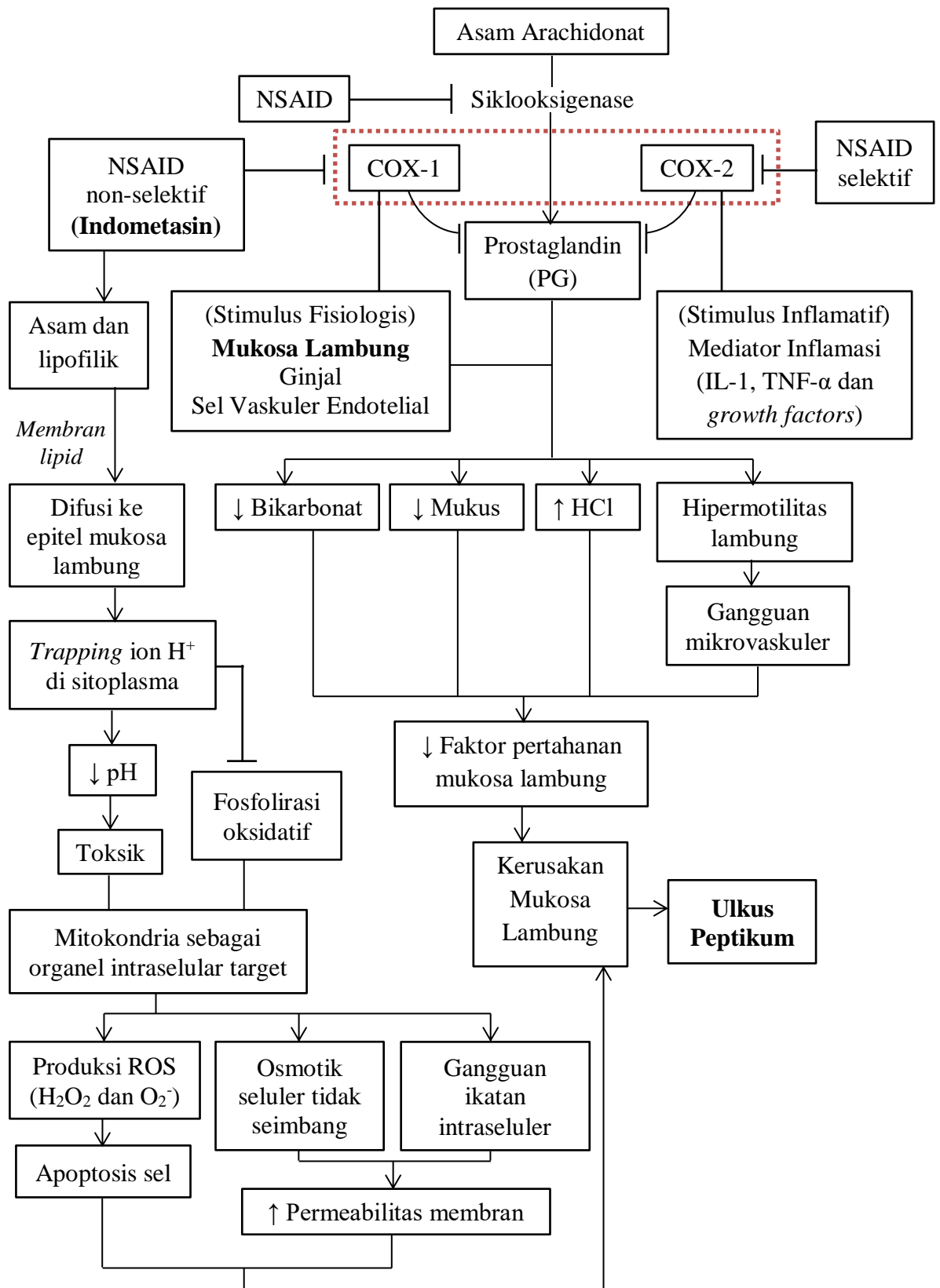
Model hewan coba yang digunakan untuk penelitian harus memiliki nilai fisiologis yang hampir sama dengan manusia (Moghadasian, 2002). Penggunaan hewan coba dalam penelitian kesehatan banyak dilakukan untuk uji keamanan atau kelayakan suatu bahan obat dan juga untuk suatu penelitian yang berhubungan dengan suatu penyakit (Tolistiawaty dkk, 2014). Tikus merupakan hewan yang paling banyak dipakai sebagai hewan coba pada suatu penelitian karena mudah dalam perawatan, memiliki masa gestasi singkat dan jinak. Tikus juga mempunyai ukuran cukup besar sehingga mempermudah transplantasi organ. Genom pada tikus mempunyai kedekatan homologi dengan genom pada manusia sehingga dengan dilakukannya manipulasi pada genom tikus dapat mendapatkan model hewan yang fenotipnya hampir sama dengan penyakit pada manusia (Otto dkk, 2015).

Tikus laboratorium yang sering dipakai dalam suatu penelitian adalah jenis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang merupakan ordo *Rodentia* dengan famili *Muridae*. Tikus putih lebih sering digunakan karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan tikus liar, meliputi lebih cepat tumbuh dewasa, tidak menunjukkan perkawinan musiman dan umumnya dapat berkembang biak lebih cepat. Selain itu, keunggulannya sebagai hewan laboratorium yaitu mudah untuk ditangani dan dapat ditinggal sendirian dalam kandang asalkan dapat mendengar suara tikus lain. Tikus laboratorium memiliki berat badan yang lebih

ringan dibandingkan dengan tikus liar. Pada umur 4 minggu, *Rattus norvegicus* memiliki berat sekitar 35-40 g dan berat dewasa sekitar 200-250 g namun juga bervariasi tergantung dengan jenis galurnya. Terdapat beberapa galur *Rattus norvegicus* yang sering dipakai pada suatu penelitian, antara lain galur *wistar*, *sprague-dawley*, *long evans* dan yang paling sering digunakan adalah galur *wistar* (Otto dkk, 2015).

Rattus norvegicus galur *wistar* memiliki karakteristik tubuh berwarna putih, mata berwarna merah, kepala kecil, albino, dan ekor yang lebih pendek dari badannya. *Rattus norvegicus strain wistar* sering digunakan dalam penelitian model ulkus peptikum terutama untuk yang berkelamin jantan. Hal ini dikarenakan pada tikus betina terdapat hormon progesteron dan estrogen yang mempunyai efek menghambat sekresi pepsin sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulkus peptikum. Oleh karena itu, penggunaan tikus jantan diharapkan dapat memberikan gambaran efektifitas dari suatu bahan obat yang diujikan (Oluwabunmi dan Abiola, 2015).

2.6 Kerangka Teori

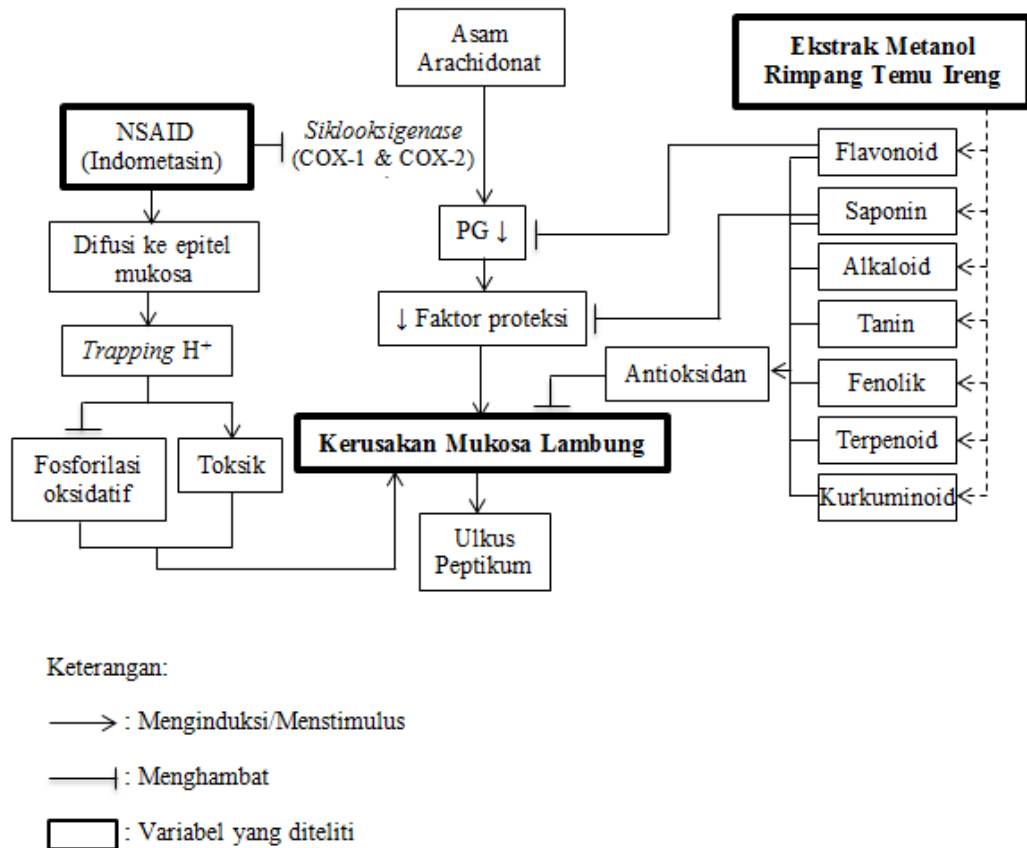


Gambar 2.8 Bagan Kerangka Teori Penelitian

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep Penelitian

Indometasin merupakan salah satu obat antiinflamasi golongan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammation Drugs*) yang bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase. Indometasin termasuk golongan NSAID non selektif yang mampu menghambat COX-1 dan COX-2 sekaligus, namun lebih efektif untuk menghambat COX-1. Siklooksigenase berfungsi dalam mengkonversi asam arachidoant menjadi prostaglandin sehingga dengan dihambatnya kerja enzim tersebut maka akan terjadi penurunan produksi prostaglandin. COX-1 memiliki

fungsi dalam meningkatkan sekresi mukus, sekresi bikarbonat dan mencegah peningkatan produksi asam lambung sehingga dapat berperan sebagai faktor protektif bagi mukosa lambung. Dengan dihambatnya COX-1, maka pertahanan mukosa lambung akan mengalami gangguan dan dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung. Selain itu, indometasin juga memiliki sifat asam dan lipofilik sehingga mudah berdifusi ke dalam sel epitel lambung melalui membrane lipid dan menyebabkan terjadinya *trapping* ion H⁺ di sitoplasma yang memiliki pH netral. Dengan adanya *trapping* tersebut mengakibatkan terjadinya toksisitas dan penghambatan pada proses fosforilase oksidatif di dalam mitokondria sebagai organel intraseluler target sehingga juga memicu terjadinya kerusakan mukosa lambung hingga terbentuk ulkus peptikum.

Untuk mengatasi hal tersebut, dapat diberikan ekstrak rimpang temu ireng dengan memanfaatkan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang dikandungnya. Senyawa-senyawa tersebut meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, fenolik dan terpenoid yang dapat berperan sebagai antioksidan sehingga dapat mengatasi kerusakan lambung. Selain itu, juga terdapat senyawa saponin yang mampu meningkatkan faktor protektif mukosa lambung. Selain sebagai antioksidan, flavonoid juga dapat berperan sebagai gastroprotektif dengan meningkatkan produksi prostaglandin sehingga dapat meningkatkan faktor protektif mukosa lambung. Peningkatan faktor protektif mukosa lambung mampu memperbaiki kerusakan mukosa lambung sehingga dapat mencegah terjadinya ulkus peptikum.

3. 2 Hipotesis Penelitian

1. H₀: Pemberian induksi indometasin tidak dapat merusak mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar

H₁: Pemberian induksi indometasin dapat merusak mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar

2. H₀: Pemberian omeprazole tidak dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

H₁: Pemberian omeprazole dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

3. H₀: Pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB tidak dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

H₁: Pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

4. H₀: Tidak terdapat perbedaan kerusakan mukosa lambung antar kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

H₁: Terdapat perbedaan kerusakan mukosa lambung antar kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) di laboratorium dengan desain *post test only with control group* dan metode *random sampling*. Dalam desain penelitian ini, terdapat dua kelompok yaitu kelompok yang berperan sebagai kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan dan kelompok eksperimen dengan perlakuan. Setelah perlakuan selesai, dilakukan pengukuran pada dua kelompok untuk membandingkan hasilnya sehingga efek dari perlakuan dapat diketahui (Sugiyono, 2010). Terdapat 6 kelompok dalam penelitian ini yang terdiri dari kelompok kontrol normal, negatif, positif dan kelompok perlakuan 1, 2 dan 3.

Tabel 4.1 Pembagian Kelompok Perlakuan Hewan Coba

No	Kelompok	Ekstrak metanol rimpang temu ireng (<i>Curcuma aeruginosa Roxb</i>)	Indometasin (30 mg/kg BB)	Omeprazol (20 mg/kg BB)
1	Kontrol (N)	-	-	-
2	Kontrol (-)	-	+	-
3	Kontrol (+)	-	+	+
4	Perlakuan 1	150 mg/kg BB	+	-
5	Perlakuan 2	300 mg/kg BB	+	-
6	Perlakuan 3	450 mg/kg BB	+	-

4.1.1 Variabel Penelitian

4.1.1.1 Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah ekstrak metanol rimpang temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*).

4.1.1.2 Variabel Dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah tingkat kerusakan epitel mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar.

4. 2 Definisi Operasional

1. Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Strain Wistar

Tikus Putih (*Rattus novergicus*) strain wistar diperoleh dari peternakan hewan coba “Wistar Farm Purnomo” di Kabupaten Malang dengan karakteristik bulu berwarna putih bersih dan rata, mata jernih, serta tidak memiliki eksudat kotoran.

2. Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

Ekstrak metanol rimpang temu ireng merupakan ekstrak rimpang temu ireng dengan pelarut metanol 96% (Liu, Y dkk, 2013; Boutsada dkk, 2018; Sweetymol dan Thomas, 2014; Vanda dkk, 2019). Rimpang temu ireng didapatkan dan dideterminasi di toko Materia Medika, Batu. Ekstrak ini digunakan sebagai perlakuan dengan dosis 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 450 mg/kg BB (Saberu dkk, 2016; Dosoky dan Setzer, 2018; Solikhah dkk, 2020; Reanmongkol dkk, 2006). Sediaan ekstrak metanol rimpang temu ireng berupa ekstrak pekat dan kemudian akan dikeringkan sehingga menjadi serbuk kering untuk selanjutnya disuspensikan dalam larutan Na- CMC 0,5% (Vanda dkk, 2019).

3. Indometasin

Indometasin merupakan salah satu NSAID non selektif yang bekerja dengan menghambat COX-1 dan COX-2 dan digunakan dengan dosis 30 mg/kg BB (Sabiur dkk, 2015). Sediaan serbuk indometasin dipreparasi

menggunakan natrium karbonat 5% (Na_2CO_3 5%) (Udobang, Bassey dan Okokon, 2017).

4. Kerusakan Mukosa Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar

Kerusakan mukosa lambung merupakan rusaknya integritas mukosa lambung oleh suatu faktor agresif. Kerusakan ini diukur menggunakan pemeriksaan histopatologi dengan mikroskop merk Olympus dan Nikon pada perbesaran 400X untuk selanjutnya dinilai menggunakan *software imageJ* dengan satuan μm dan skor Barthel-Manja (Roosdiana, Yudandi dan Erika, 2018; Farikha dan Bachri, 2017). Hasil dari pemeriksaan kerusakan mukosa lambung berupa skala data numerik yang kemudian akan dianalisis secara statistik.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret sampai Mei 2021 di beberapa tempat sebagai berikut:

1. Laboratorium hewan coba FKIK UIN Malang untuk persiapan dan pemeliharaan hewan coba tikus
2. Laboratorium fitokimia Farmasi FKIK UIN Malang untuk pembuatan ekstrak rimpang temu ireng
3. Laboratorium hewan coba FKIK UIN Malang untuk pembuatan hewan coba dengan induksi indometasin dan induksi ekstrak rimpang temu ireng secara peroral
4. Laboratorium hewan coba FKIK UIN Malang untuk pengambilan sampel organ lambung hewan coba

5. Laboratorium patologi anatomi FKIK UIN Malang untuk pembuatan dan pewarnaan preparat lambung hewan coba

4. 4 Sampel Penelitian

4.4.1 Perhitungan Besar Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus Novergicus*) strain wistar jantan dengan usia sekitar 2-3 bulan dan berat 150-200 gram yang didapatkan dari peternakan hewan coba di Kabupaten Malang (Wistar Farm Purnomo) (Mutmainah dkk, 2014; Oluwabunmi dan Abiola, 2015). Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan secara acak (*simple random sampling*) dari populasi yang akan dikelompokkan berdasarkan kelompok kontrol dan perlakuan. Pada penelitian ini terdapat 6 kelompok perlakuan yaitu 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok eksperimen. Penghitungan besar sampel dalam penelitian dilakukan dengan rumus Federer sebagai berikut:

$$(p-1) (n-1) \geq 15$$

Keterangan: p merupakan jumlah kelompok perlakuan dan n merupakan jumlah sampel setiap kelompok perlakuan. Jika jumlah kelompok perlakuan ada 6 kelompok, maka besar sampelnya adalah:

$$(p-1) (n-1) \geq 15$$

$$(6-1) (n-1) \geq 15$$

$$5 (n-1) \geq 15$$

$$(n-1) \geq 3$$

$$n \geq 4$$

Dari hasil perhitungan di atas, didapatkan besar sampel adalah sebanyak 4 ekor pada setiap kelompok perlakuan sehingga jumlah tikus keseluruhan adalah

24 ekor. Untuk mengantisipasi adanya tikus yang *drop out* selama proses penelitian, maka dibutuhkan tikus cadangan yang dihitung menggunakan rumus koreksi besar sampel sebagai berikut:

$$n' = [n/1-f]$$

Keterangan: n' = jumlah sampel penelitian

n = besar sampel yang dihitung

f = perkiraan proporsi *drop out*, sekitar 20% ($f = 0,2$)

Maka, besar sampel pada penelitian ini adalah:

$$n' = 4/(1-0,2) = 5$$

Jumlah cadangan untuk 1 kelompok: $n' - n = 5 - 4 = 1$

Jumlah cadangan untuk 6 kelompok: $1 \times 6 = 6$

Setelah dilakukan perhitungan dengan rumus Federer dan ditambah dengan tikus cadangan didapatkan jumlah total sampel yang dibutuhkan adalah 30 ekor tikus yang akan dibagi ke dalam 6 kelompok sehingga setiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus dan 1 ekor tikus cadangan.

4.4.2 Kriteria Inklusi Sampel

1. Tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar
2. Berjenis kelamin jantan
3. Usia 2-3 bulan
4. Berat badan 150-200 gram
5. Sehat, dengan ciri-ciri mata yang jernih, gerakan yang lincah dan aktif, bulu tebal dan rata serta tidak memiliki eksudat kotoran

4.4.3 Kriteria Eksklusi Sampel

1. Pernah digunakan dalam penelitian lain

2. Tikus putih berjenis kelamin betina
3. Berat badan <150 gram dan >200 gram
4. Usia <2 bulan dan >3 bulan
5. Tikus putih dengan tanda-tanda sakit

4.4.4 Kriteria *Drop Out*

1. Tikus yang sakit atau kondisinya menurun selama penelitian
2. Tikus mati
3. Tikus hilang selama penelitian

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba

1. Kandang tikus yang berupa kotak plastik dengan ukuran 30 cm x 40 cm x 20 cm
2. Penutup kandang dari anyaman kawat
3. Wadah air minum tikus
4. Timbangan digital
5. Spidol (untuk memberi identitas pada tikus)
6. Hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan
7. Serbuk kayu
8. Makanan tikus (pelet)
9. Aquades
10. *Handscoon*

4.5.2 Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak dan Larutan Ekstrak Metanol

Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

1. Neraca analitik

2. Erlenmeyer
3. *Beaker glass*
4. Batang pengaduk
5. Sendok tanduk
6. *Rotary vacuum evaporator*
7. *Ultrasonic cleaner*
8. Labu evaporasi
9. Kertas saring
10. Corong
11. Rimpang temu ireng
12. Metanol
13. Na-CMC

4.5.3 Alat dan Bahan Pembuatan Larutan Indometasin

1. Neraca analitik
2. Mortar dan alu
3. *Vortex mixer*
4. Tabung reaksi
5. Na_2CO_3 5%
6. Indometasin

4.5.4 Alat dan Bahan Pemberian Indometasin dan Ekstrak Metanol

Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

1. Sonde lambung
2. Sduit
3. Aquades

4. Indometasin 30 mg/kg BB
5. Ekstrak metanol rimpang temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 450 mg/kg BB

4.5.5 Alat dan Bahan Pembedahan dan Pengambilan Organ

1. *Handscoon*
2. Alat bedah minor berupa: pinset, pisau bedah, scalpel, gunting bedah
3. Papan dan nampan bedah
4. Jarum pentul
5. Kertas label
6. Toples Organ

4.5.6 Alat dan Bahan Pembuatan dan Pengamatan Preparat

1. Scalpel
2. Pinset
3. *Embedding cassette*
4. *Automatic tissue processor*
5. *Waterbath*
6. Parafin
7. Kertas tisu
8. *Object glass*
9. *Cover glass*
10. Mikroskop binokuler
11. Formalin 10%
12. Alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, absolut
13. Xylol

14. Pewarna HE

4. 6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Persiapan Penelitian

4.6.1.1 Determinasi Tumbuhan

Sebelum melakukan penelitian, sampel tumbuhan temu ireng terlebih dahulu dideterminasi di Laboratorium Materia Medika Batu.

4.6.1.2 Persiapan Hewan Coba

Jumlah total hewan coba sebanyak 30 ekor akan dibagi dalam 6 kelompok dengan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor. Hewan coba diberi identitas dan ditempatkan di dalam kandang yang berbeda dan 1 kandang diisi 5 ekor hewan coba. Kandang hewan coba terbuat dari bahan plastik dengan penutup berupa anyaman kawat. Kandang tikus diberi serbuk kayu sebagai alas tidur sehingga tikus akan merasa nyaman dan akan diganti setiap 2 hari sekali agar tidak kotor dan berbau. Hewan coba ditempatkan dengan suhu ruangan sekitar 20°C-24°C dan diadaptasikan selama 7 hari di laboratorium hewan coba FKIK UIN Malang. Hewan coba diberi makanan berupa pelet dan minuman aquadest secara *ad libitum*. Hewan coba dilakukan penimbangan berat badan awal dan akhir untuk mengetahui adanya kenaikan atau penurunan berat badan sebagai patokan pemberian dosis indometasin dan ekstrak metanol rimpang temu ireng.

4.6.1.3 Pembuatan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

Rimpang temu ireng yang telah didapatkan dikeringkan terlebih dahulu. Setelah kering, rimpang temu ireng digiling menggunakan mesin penggiling menjadi serbuk halus (simplicia) di Materia Medika Batu. Setelah itu, simplicia

rimpang temu ireng diekstraksi dengan metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) di laboratorium fitokimia Farmasi FKIK UIN Malang. Proses pembuatan ekstrak rimpang temu ireng sebagai berikut:

1. Simplisia ditimbang menggunakan neraca analitik
2. Simplisia dimasukkan ke dalam erlenmeyer dan ditambahkan pelarut metanol dengan perbandingan antara simplisia dan metanol 96% 1:10 (Liu, Y dkk, 2013; Boutsada dkk, 2018; Sweetymol dan Thomas, 2014; Vanda dkk, 2019; Savadi dkk, 2020).
3. Dilakukan ekstraksi simplisia menggunakan metode UAE (*Ultrasonic Assisted Extraction*) dengan alat *ultrasonic cleaner* frekuensi 42 kHz dan selama ± 20 menit dengan suhu 40°C
4. Hasil ekstraksi disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat
5. Filtrat yang telah didapatkan, dimasukkan ke dalam labu evaporasi.
6. Dilakukan evaporasi untuk memisahkan senyawa bioaktif dengan pelarut metanol menggunakan alat *rotary vacuum evaporator* pada suhu 40°C dengan kecepatan 100 rpm dan tekanan 100 mbar hingga didapatkan ekstrak kental (Fuadi, 2012)
7. Hasil evaporasi dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C hingga terbentuk ekstrak yang padat.

4.6.1.4 Pembuatan Larutan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

Pembuatan larutan ekstrak rimpang temu ireng dilakukan dengan melarutkannya dalam larutan Na-CMC untuk mempermudah pemberiannya pada hewan coba. Larutan Na-CMC dipilih karena memiliki sifat non toksik. Larutan

Na-CMC 0,5% dibuat dengan memasukkan 500 mg Na-CMC ke dalam 10 ml aquades dan diaduk sampai homogen serta dipanaskan kurang lebih 15 menit sampai warnanya menjadi bening dan bentuknya mirip seperti gel (Vanda dkk, 2019). Setelah itu, diencerkan dalam gelas beker dengan aquades sampai volumenya mencapai 100 ml.

4.6.1.5 Pembuatan Larutan Indometasin

Penginduksian indometasin 30 mg/kg BB dilakukan secara peroral menggunakan sonde. Berat rata-rata tikus yang dipakai ± 200 gram sehingga diperlukan 6 mg/tikus indometasin. Sebelum diberikan pada tikus, indometasin dilarutkan terlebih dahulu dengan Na₂CO₃ 5%. Kebutuhan indometasin dan Na₂CO₃ 5% yang telah dihitung kemudian dihomogenkan menggunakan vortex dan selanjutnya larutan indometasin dimasukkan ke dalam sonde untuk diberikan ke tikus secara peroral.

4.6.2 Perlakuan Penelitian

4.6.2.1 Pemberian Ekstrak Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

Pemberian ekstrak rimpang temu ireng dilakukan secara per oral menggunakan sonde lambung dengan dosis 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 450 mg/kg BB pada masing-masing kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 secara berurutan sebanyak 1 kali setiap hari selama 14 hari (Oluwabunmi dan Abiola, 2015; Sabiu dkk, 2015; AbdulSalam H., dan Hassan Kha H.A.E., 2019; Mugo dkk, 2020).

4.6.2.2 Pembuatan Hewan Coba Model Ulkus Peptikum

Tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar dibuat model ulkus peptikum dengan dipuasakan terlebih dahulu selama 24 jam dan kemudian dilakukan pemberian indometasin 30 mg/kg BB peroral menggunakan sonde pada kelompok kontrol negatif, positif, kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 (Oluwabunmi dan Abiola, 2015; Sabiu dkk, 2015; AbdulSalam H., dan Hassan Kha H.A.E., 2019; Mugo, 2020).

4.6.3 Terminasi Hewan Coba dan Preparasi Sampel

4.6.3.1 Terminasi dan Pembedahan Organ Hewan Coba

Terminasi hewan coba dilakukan 4 jam setelah pemberian indometasin (Sabiu dkk, 2015; AbdulSalam H., dan Hassan Kha H.A.E., 2019). Tikus dilakukan terminasi dengan dislokasi *servical*. Terminasi dan pembedahan organ hewan coba dilakukan dengan menggunakan prosedur sebagai berikut:

1. Dilakukan terminasi dengan memisahkan leher tikus (dislokasi *servical*)
2. Setelah dirasa sudah tidak ada pergerakan, tikus diletakkan di meja bedah yang telah disediakan dengan posisi terlentang dan ekstremitas difiksasi dengan jarum pentul
3. Dilakukan pembedahan pada tikus dengan membuat sayatan di bagian *cavum toraks*.
4. Pencarian organ lambung untuk selanjutnya diangkat dan dicuci dengan larutan untuk membersihkan debris darah.
5. Setelah itu, organ lambung dimasukkan dalam toples organ yang telah diisi formalin 10% untuk selanjutnya dilakukan pembuatan preparat

4.6.3.2 Pembuatan Sediaan Preparat

1. Fiksasi

Organ yang akan diteliti dilakukan fiksasi terlebih dahulu dalam larutan formalin 10% selama 24 jam sampai jaringan matang (mengeras) dengan tujuan untuk mencegah kerusakan organ .

2. *Trimming*

Setelah organ difiksasi, organ dikeluarkan dan ditiriskan. Selanjutnya, dilakukan pemotongan jaringan menjadi lebih kecil dengan ketebalan sekitar 0,3-0,5 cm menggunakan scalpel. Jaringan yang dipotong merupakan bagian antrum karena pada bagian tersebut yang paling sering mengalami ulkus peptikum. Potongan tersebut dimasukkan ke dalam *tissue cassette* untuk selanjutnya dimasukkan ke dalam *automatic tissue processor*.

3. Dehidrasi

Di dalam *automatic tissue processor*, akan mengalami proses dehidrasi bertahap untuk mengeluarkan air dari dalam jaringan dengan cara perendaman sampel di dalam etanol dengan konsentrasi bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%, dan alkohol absolut) selama masing-masing 2 jam pada setiap konsentrasi. Setelah itu, *tissue cassette* dikeluarkan dari *automatic tissue processor*.

4. *Clearing*

Clearing dilakukan untuk penjernihan jaringan. Jaringan akan direndam dalam larutan xylol I dan II selama masing-masing 15 menit.

5. Impregnasi

Impregnasi atau infiltrasi merupakan suatu proses pengeluaran *xylol* dari dalam jaringan dan akan diganti dengan parafin cair. Jaringan akan direndam dalam parafin di dalam inkubator dengan suhu 60°C sebanyak 3 kali ulangan masing-masing 60 menit.

6. *Embedding*

Dilakukan penanaman jaringan ke dalam media parafin untuk mempermudah proses pemotongan atau pengirisan sampel. *Embedding* dilakukan dengan mengeluarkan jaringan yang telah diimpregnasi kemudian menanamnya ke dalam lempengan blok yang berisi parafin cair menggunakan alat *tissue embedding console*.

7. *Cutting*

Pemotongan jaringan dilakukan menggunakan mikrotom dengan ketebalannya sekitar 4-5 μm . Jaringan yang telah dipotong diletakkan di atas permukaan air dalam *waterbath* dengan suhu 46°C. Setelah itu, potongan jaringan diletakkan di atas *object glass* untuk selanjutnya disimpan dalam inkubator dengan suhu 37°C selama 24 jam untuk menyempurnakan penempelan jaringan pada *object glass* dan siap dilakukan pewarnaan dengan HE.

4.6.3.3 Pewarnaan Preparat

Preparat organ lambung tikus diberikan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE) dengan prosedur pewarnaan sebagai berikut:

1. Preparat dideparafinisasi menggunakan larutan *xylol* I dan II selama masing-masing 3-5 menit

2. Setelah itu, preparat direhidrasi menggunakan alkohol 100%, 90%, dan 80% secara berurutan masing-masing selama 3-5 menit dan kemudian preparat dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan alkohol
3. Dilakukan pewarnaan dengan merendam preparat ke dalam larutan hematoksilin selama 1-5 menit dan kemudian dicuci dengan air mengalir
4. Preparat dicelupkan ke dalam HCL 0,6% untuk dekolorisasi sebanyak 1-2 kali celupan dan dicuci kembali dengan air mengalir
5. Setelah itu, preparat direndam dalam air hingga warna berubah menjadi biru keunguan
6. Kemudian rendam preparat ke dalam eosin selama 2-3 menit dan cuci kembali dengan air mengalir
7. Dilakukan rehidrasi menggunakan larutan alkohol 80%, 90%, dan 100% secara berurutan masing-masing 2-3 kali celup untuk selanjutnya dicuci dengan air mengalir dan dilap menggunakan tisu atau kapas
8. Preparat kemudian dimasukkan ke dalam xylol I dan I masing-masing selama 2-3 kali menit dan dilap menggunakan tisu atau kapas
9. Dilakukan proses *mounting* dengan menggunakan entelan sebanyak 1-2 tetes, kemudian ditutup dengan *cover glass* dan diberi label. Setelah itu, dan preparat siap untuk diamati di bawah mikroskop.

4.6.3.4 Perhitungan Kerusakan Mukosa

Perhitungan luas kerusakan mukosa dilakukan dengan pengamatan di bawah mikroskop perbesaran 400X dalam 5 lapang pandang secara zigzag (Roosdiana, Yudandi dan Erika, 2018; Farikha dan Bachri, 2016). Setelah menemukan gambaran kerusakan mukosa, preparat *dicapture* untuk selanjutnya dikalibrasi pada *software imageJ* dengan mengklik *Analyze* pada menu bar dan klik *set scale* untuk mengubah pilihan *known distance* menjadi 450 (sesuai dengan perbesaran 400X) dan *unit of length* diubah menjadi μm sesuai dengan satuan yang diinginkan, lalu klik OK. Selanjutnya dilakukan perhitungan luas kerusakan mukosa dengan menandai area kerusakan tersebut dan kemudian mengklik *Analyze* pada menu bar lalu mengklik *measure* dan nilai kerusakan mukosa beserta standar deviasinya akan muncul pada tabel yang telah disediakan. Setelah perhitungan menggunakan *software imageJ*, dilakukan perhitungan kerusakan mukosa berdasarkan skor Barthel-Manja dengan kriteria sebagai berikut:

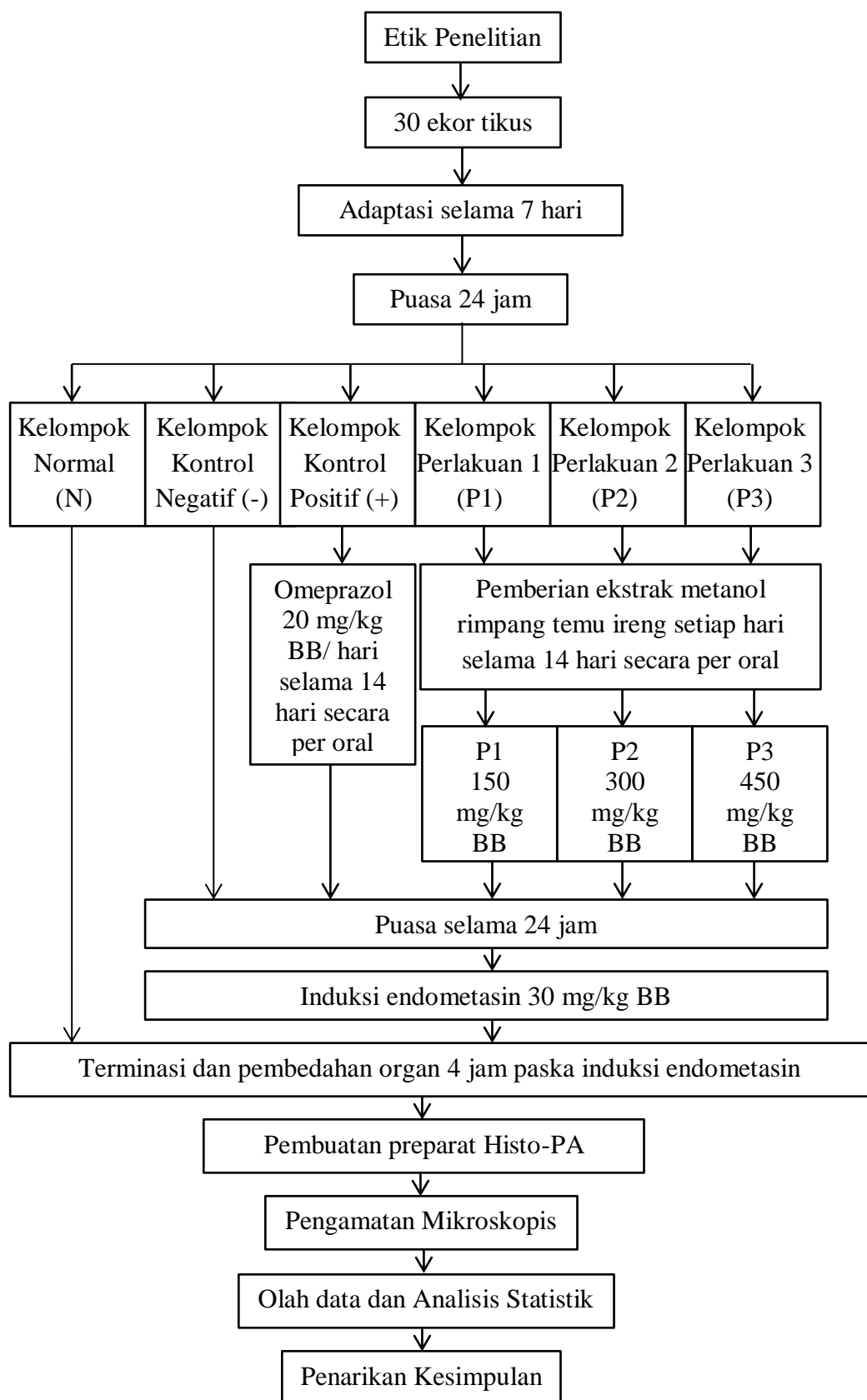
Tabel 4.2 Skor Modifikasi Kerusakan Mukosa Lambung (Barthel dkk, 2003)

Kerusakan Epitel Mukosa Lambung	Skor
Tidak ada perubahan patologis (Normal)	0
Terjadi sedikit kerusakan pada sel epitel mukosa lambung, sampai sepertiga lapisan mukosa lambung (Deskuamasi)	1
Terjadi kerusakan sel epitel pada hampir setengah atau lebih lapisan mukosa, namun tidak sampai pada lapisan muskularis mukosa (Erosi)	2
Terjadi kerusakan sel epitel di seluruh lapisan mukosa atau rusaknya seluruh lapisan mukosa atau submukosa hingga ke lapisan serosa (Ulkus)	3

4.6.4 Perlakuan Hewan Coba Setelah Penelitian

Tubuh hewan coba yang telah dilakukan penelitian kemudian dibersihkan dan dikubur dengan cara yang benar dan layak.

4.7 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian

4. 8 Analisis Data

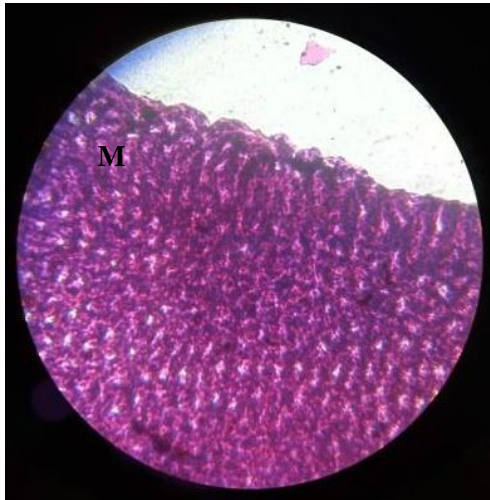
Data yang didapatkan pada penelitian ini merupakan data skor kerusakan mukosa lambung tikus secara mikroskopis pada setiap kelompok yang disajikan secara kuantitatif dengan uji statistik inferensial. Data hasil penelitian akan diuji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* (data <50) dan apabila didapatkan $P>0,05$ maka data terdistribusi normal. Setelah itu, dilakukan uji homogenitas dengan *Levenne test* dan jika didapatkan $P>0,05$ maka menunjukkan data dengan varian sama atau homogen. Jika didapatkan hasil data normal dan homogen maka data akan diuji dengan *OneWay ANOVA* dan apabila hasilnya menunjukkan adanya perbedaan maka dapat dilakukan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui kelompok mana saja yang menunjukkan perbedaan. Untuk data yang tidak terdistribusi normal akan diuji dengan uji *Kruskal Wallist* dan apabila hasilnya menunjukkan $p<0,05$ maka dilanjutkan dengan analisis menggunakan *Mann Whitney* untuk mengetahui tingkatan perbedaan pengaruh dari masing-masing sampel. Data statistik pada penelitian ini diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0*.

BAB V

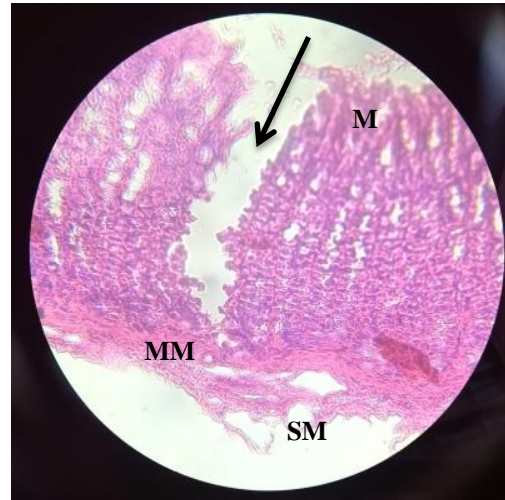
HASIL PENELITIAN

5.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanol Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) Terhadap Histopatologi Mukosa Lambung Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Indometasin

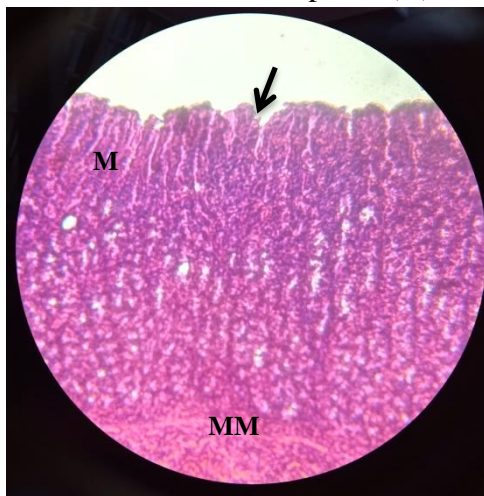
Kedalaman kerusakan mukosa lambung diukur berdasarkan skor Barthel-Manja dan luas kerusakan mukosa lambung diukur menggunakan *software imageJ* setelah pengamatan menggunakan mikroskop perbesaran 400X dalam 5 lapang pandang. Luas kerusakan mukosa lambung diukur dengan cara melingkari area kerusakan dan dihitung reratanya pada setiap kelompok.



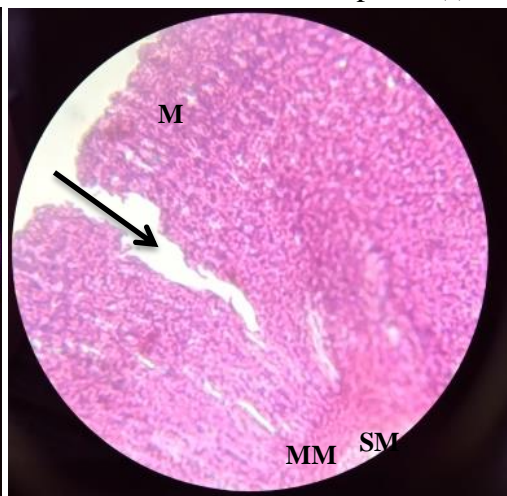
Gambar 5.1a Kelompok K(N)



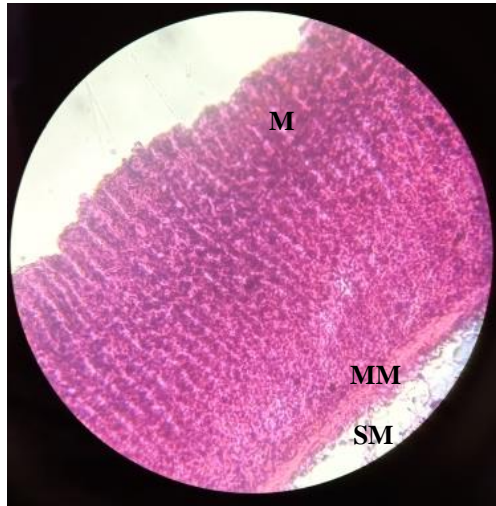
Gambar 5.1b Kelompok K(-)



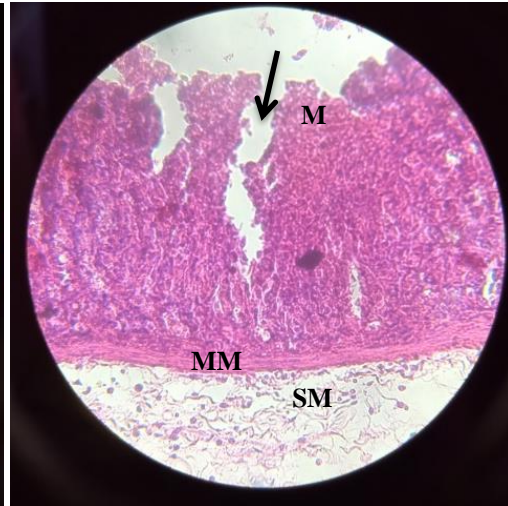
Gambar 5.1c Kelompok K(+)



Gambar 5.1d Kelompok P(1)



Gambar 5.1d Kelompok P(2)



Gambar 5.1f Kelompok P(3)

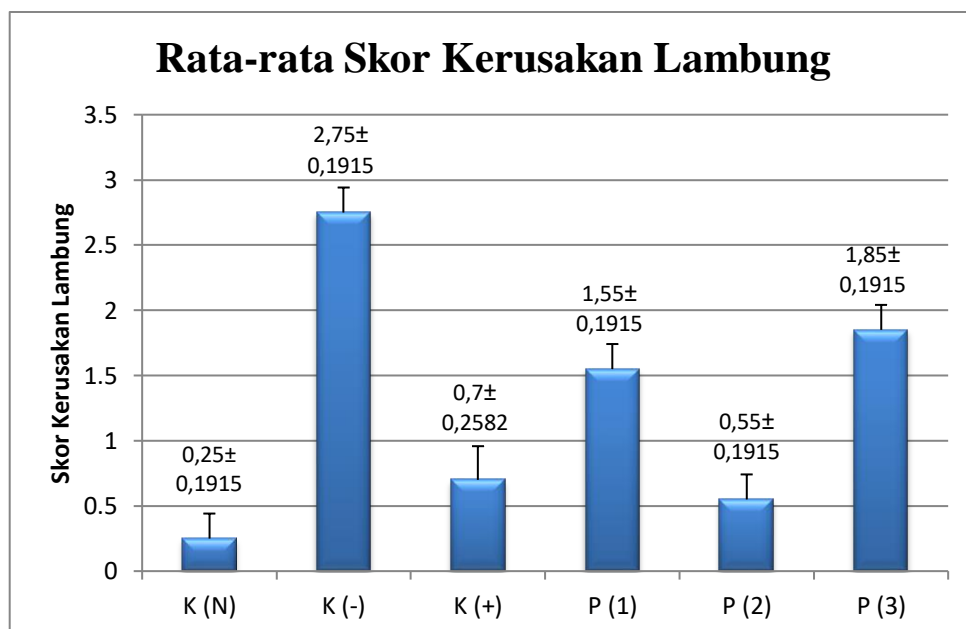
Gambar 5.1 Gambaran Histopatologi Mukosa Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar dengan Pemberian Ekstrak Metanol Temu Ireng dan Induksi Indometasin

Gambar yang disajikan merupakan 1 lapang pandang dari masing-masing kelompok dengan pewarnaan H&E dan perbesaran 400X menggunakan mikroskop Nikon Eclipse e200

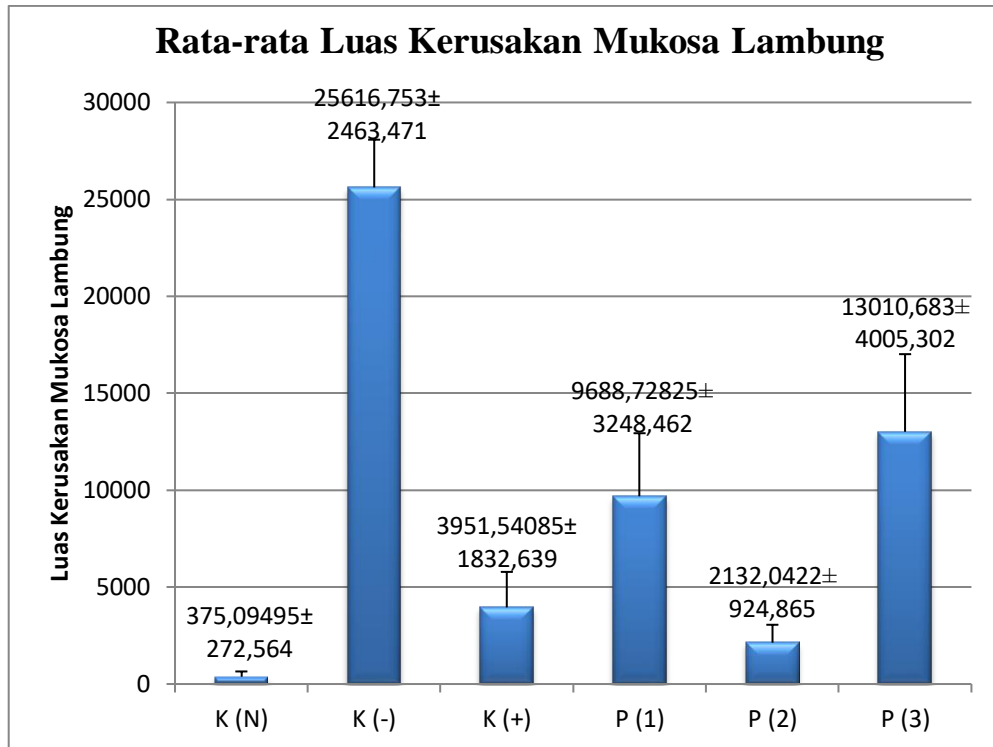
- (a) Kelompok Kontrol Normal; (b) Kelompok Kontrol Negatif diberikan induksi indometasin; (c) Kelompok Kontrol Positif diberikan omeprazole dan induksi indometasin; (d,e,f) Kelompok Perlakuan 1, 2 dan 3 diberikan ekstrak metanol temu ireng (150, 300, 450 mg/kgBB) dan induksi indometasin. Panah hitam menunjukkan area kerusakan mukosa lambung, M: Mukosa, MM: Muskularis Mukosa, SM: SubMukosa

Gambaran histopatologi kelompok kontrol normal menunjukkan sel epitel dengan bentukan normal. Pada kelompok kontrol negatif terlihat adanya ulkus yang ditandai dengan rusaknya lapisan mukosa hingga ke lapisan muskularis mukosa. Gambaran ulkus membuktikan bahwa induksi indometasin telah berhasil mengakibatkan terjadinya ulkus pada lambung. Gambaran histopatologi kelompok kontrol positif menunjukkan adanya deskuamasi yang ditandai dengan adanya sedikit kerusakan pada lapisan mukosa lambung. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian obat omeprazole mampu mengurangi terjadinya kerusakan pada lapisan mukosa lambung. Pada gambaran histopatologi kelompok perlakuan 1 terlihat adanya erosi yang ditandai dengan adanya kerusakan pada sebagian atau

hampir seluruh lapisan mukosa lambung. Terjadinya erosi ini membuktikan bahwa ekstrak metanol temu ireng dengan dosis 150 mg/kgBB mampu mengurangi terjadinya kerusakan mukosa lambung namun masih belum efektif. Gambaran histopatologi kelompok perlakuan 2 terlihat bentukan normal pada sel epitel lapisan mukosanya. Adanya bentukan normal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak metanol dengan dosis 300 mg/kgBB mampu mencegah terjadinya ulkus atau kerusakan mukosa secara optimal. Pada kelompok perlakuan 3 terlihat adanya bentukan erosi pada lapisan mukosa lambung yang menunjukkan bahwa ekstrak metanol temu ireng dengan dosis 450 mg/kgBB belum efektif untuk mencegah terjadinya ulkus lambung. Tingkat kerusakan lapisan mukosa lambung yang dinilai berdasarkan skor Barthel Manja dan *software ImageJ* menunjukkan hasil rata-rata berdasarkan yang ditunjukkan pada Gambar 5.2 dan Gambar 5.3.



Gambar 5.2 Grafik Rata-rata Skor Kerusakan Mukosa Lambung
Keterangan: grafik ini menunjukkan rata-rata ± standar deviasi (*mean + SD*) skor kerusakan mukosa lambung masing-masing kelompok perlakuan.



Gambar 5.3 Grafik Rata-rata Luas Kerusakan Mukosa Lambung
Keterangan: grafik ini menunjukkan rata-rata \pm standar deviasi (*mean* + SD) luas kerusakan mukosa lambung masing-masing kelompok perlakuan.

Berdasarkan Gambar 5.2 dan 5.3 dapat diketahui jumlah rata-rata skor dan rata-rata luas kerusakan mukosa lambung pada keenam kelompok perlakuan. Pada kelompok K(N) didapatkan jumlah skor sebesar 0,25 dan luas 375,095 μm^2 , K(-) dengan skor 2,75 dan seluas 25.616,753 μm^2 , K(+) sebesar 0,70 dan luas 3.951,541 μm^2 , P(1) dengan dosis ekstrak metanol temu ireng 150 mg/kgBB sebesar 1,55 dan seluas 9.688,728 μm^2 , P(2) dengan dosis ekstrak metanol temu ireng 300 mg/kgBB didapatkan rata-rata skor sebesar 0,55 dan luas 2.132,042 μm^2 dan P(3) dengan dosis ekstrak metanol temu ireng 450 mg/kgBB didapatkan hasil skor sebesar 1,85 dan luas 13.010,683 μm^2 .

Berdasarkan data dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa nilai rata-rata skor dan luas kerusakan mukosa lambung terendah terdapat pada kelompok K(N) karena tidak diinduksi indometasin dan kelompok dengan skor dan luas kerusakan

terbesar terdapat pada kelompok K(-) karena diinduksi dengan indometasin tanpa diberikan terapi. Data dari hasil tersebut juga menunjukkan bahwa kelompok P(1), P(2) dan P(3) mengalami penurunan rata-rata skor dan luas kerusakan dibandingkan dengan kelompok K(-). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak metanol temu ireng dapat mencegah atau mengurangi terjadinya kerusakan mukosa lambung sesuai dengan dosis masing-masing yang diberikan. Data dari hasil tersebut juga menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang paling efektif dalam mengurangi kerusakan mukosa lambung adalah kelompok P2 dengan pemberian dosis ekstrak metanol temu ireng sebesar 300 mg/kgBB karena memiliki rata-rata skor dan luas kerusakan mukosa terkecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya dengan nilai yang mendekati kelompok normal.

Data dari hasil pengukuran rata-rata skor kerusakan mukosa lambung pada keenam kelompok yang telah diolah dan dianalisis menggunakan perhitungan statistik menunjukkan hasil bahwa nilai P pada uji normalitas masing-masing kelompok adalah 0,272, 0,272, 0,972, 0,272, 0,272, dan 0,272 ($p > 0,05$) dengan nilai P pada uji homogenitas sebesar 0,952 ($p > 0,05$). Hasil perhitungan statistik luas kerusakan mukosa didapatkan nilai P uji normalitas masing-masing kelompok sebesar 0,259, 0,446, 0,487, 0,056, 0,475 dan 0,878 ($p > 0,05$) dengan nilai P pada uji homogenitas sebesar 0,119 ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut maka didapatkan bahwa data rata-rata skor dan luas kerusakan mukosa lambung terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada setiap kelompoknya. Dari hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan hasil nilai P pada skor dan luas kerusakan sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang mengindikasikan

bahwa H_0 ditolak sehingga H_1 diterima. Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari rata-rata skor dan luas kerusakan mukosa lambung sehingga dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui signifikansi perbedaan skor dan luas antar kelompok perlakuan.

Tabel 5.1 Hasil Uji *Post Hoc Tukey* Skor Kerusakan Mukosa Lambung

Kelompok	Rata-rata	Probabilitas					
		KN	P2	K+	P1	P3	K-
KN	0,25		0,341	0,056	0,000*	0,000*	0,000*
P2	0,55	0,341		0,898	0,000*	0,000*	0,000*
K+	0,7	0,056	0,898		0,000*	0,000*	0,000*
P1	1,55	0,000*	0,000*	0,000*		0,341	0,000*
P3	1,85	0,000*	0,000*	0,000*	0,341		0,000*
K-	2,75	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	

Keterangan: Tanda * menunjukkan nilai $P < 0,05$ (terdapat perbedaan signifikan)

Tabel 5.2 Hasil Uji *Post Hoc Tukey* Luas Kerusakan Mukosa Lambung

Kelompok	Rata-rata	Probabilitas					
		KN	P2	K+	P1	P3	K-
KN	375,09495		0,912	0,360	0,001*	0,000*	0,000*
P2	2132,0422	0,912		0,899	0,005*	0,000*	0,000*
K+	3951,54085	0,360	0,899		0,042*	0,001*	0,000*
P1	9688,72825	0,001*	0,005*	0,042*		0,437	0,000*
P3	13010,683	0,000*	0,000*	0,001*	0,437		0,000*
K-	25616,753	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	

Keterangan: Tanda * menunjukkan nilai $P < 0,05$ (terdapat perbedaan signifikan)

Berdasarkan hasil uji *Post Hoc Tukey* pada Tabel 5.1 dan Tabel 5.2, dapat diketahui bahwa kelompok dengan skor dan luas kerusakan mukosa lambung terkecil dimulai dari kelompok K(N), P(2), K(+), P(1), P(3) dan K(-). Didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok N dengan kelompok K(-), P(1) dan P(3) serta didapatkan perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok K(+) dan kelompok P(2). Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak metanol temu ireng 300 mg/kgBB dan omeprazole dapat menurunkan tingkat kerusakan mukosa lambung secara efektif. Hasil uji *Post Hoc Tukey* juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok K(-) dengan semua kelompok yang lainnya. Kelompok K(+) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok P(1) dan P(3), namun tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok P(2). Kelompok P(1) berbeda secara signifikan dengan kelompok P(2) namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok P(3). Dari hasil uji *Post Hoc Tukey* juga diketahui bahwa kelompok P(2) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok P(1) dan P(3).

BAB VI

PEMBAHASAN

6. 1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanol Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) terhadap Histopatologi Mukosa Lambung Tikus yang Diinduksi Indometasin

Penginduksian indometasin secara peroral pada tikus putih strain wistar berhasil membuat kerusakan pada mukosa lambung yang dibuktikan dengan perbedaan gambaran histopatologi antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol normal. Indometasin yang diberikan secara per oral akan masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan. Di dalam saluran pencernaan, indometasin akan menyebabkan terjadinya kerusakan mukosa dengan menarik neutrofil dan menyebabkan adhesi endotel melalui penghambatan sintesis prostaglandin (Takeuchi, 2012). Neutrofil yang melekat tersebut akan menimbulkan terjadinya penyumbatan pada mikrovaskuler sehingga menyebabkan penurunan aliran darah pada mukosa dan pelepasan faktor-faktor agresif seperti enzim proteolitik dan leukotrien yang akan memperparah kerusakan mukosa (Mugo dkk., 2020).

Penghambatan sintesis prostaglandin akan mengganggu kemampuan mukosa dalam mempertahankan diri dari faktor agresif. Kerusakan yang terjadi pada mukosa tersebut disebabkan oleh berkurangnya mikrovaskularisasi, sekresi mukus, sekresi bikarbonat dan terjadinya hipermotilitas lambung karena penghambatan COX-1 (Sabiuh dkk, 2015). Berkurangnya kemampuan mukosa dalam mempertahankan diri dan ditambahnya dengan adanya faktor-faktor agresif tersebut akan membuat mukosa mengalami perlukaan atau kerusakan sehingga dapat menimbulkan terbentuknya ulkus pada mukosa lambung (Wallace, 2013).

Selain dengan penghambatan prostaglandin, indometasin juga dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung karena memiliki efek sitotoksik langsung terhadap sel mukosa lambung yang dapat menimbulkan terbentuknya ulkus (Sinha dkk, 2013). Dari beberapa penelitian dapat diketahui bahwa efek sitotoksik langsung ini tidak berhubungan dengan aktivitas COX melainkan karena indometasin memiliki sifat asam dan lipofilik sehingga menyebabkan terbentuknya akumulasi indometasin yang terionisasi dan bersifat toksik di dalam sel sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan seluler (Cryer dan Mahaffey, 2014).

Pemberian ekstrak metanol temu ireng dengan berbagai dosis terbukti dapat menurunkan terjadinya kerusakan mukosa lambung pada kelompok perlakuan. Hal ini dapat dilihat dari hasil penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif. Berdasarkan hasil pengamatan, juga dapat diketahui bahwa kelompok perlakuan 2 dengan dosis ekstrak sebesar 300 mg/kgBB memiliki efektivitas yang paling tinggi dengan gambaran histopatologi yang hampir sama dengan kelompok kontrol positif dan mendekati gambaran histologi normal.

Temu ireng mengandung beberapa komponen yang mampu mencegah dan mengatasi terjadinya kerusakan mukosa lambung, antara lain flavonoid, tanin, saponin, fenolik dan alkaloid (Setiyono dan Bermawie, 2014). Menurut Vimala dan Gricilda (2014), flavonoid mampu memberikan perlindungan terhadap ulkus peptikum dengan bertindak sebagai gastroprotektif. Flavonoid mampu menurunkan produksi asam lambung, meningkatkan sekresi mukus dan mengurangi radikal bebas yang berperan dalam patogenesis ulkus peptikum (de

Lira dkk, 2009; Ebadi, 2007). Alkaloid, fenolik, tanin dan saponin juga dapat berperan sebagai antioksidan dan mengaktivasi faktor protektif membran mukosa sehingga dapat mengurangi terjadinya kerusakan pada mukosa (Sweetymol dan Thomas, 2014). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patil dkk (2014), menunjukkan bahwa flavonoid dan tannin memiliki kemampuan sebagai gastroprotektif dengan mampu mencegah terjadinya kerusakan mukosa lambung dan dapat memperbaiki luka. Hal tersebut terbukti dengan berkurangnya kerusakan pada mukosa (Sweetymol dan Thomas, 2014).

Efek dosis perlakuan 1 dan perlakuan 3 yang tidak seefektif efek dosis 300 mg/kgBB kemungkinan dikarenakan perbedaan jumlah metabolit sekunder yang terkandung dalam dosis tersebut. Ekstrak dengan dosis 150 mg/kgBB memiliki kadar metabolit sekunder yang tidak sebanyak pada dosis 300 mg/kgBB sehingga memungkinkan efeknya tidak seefektif dosis 300 mg/kgBB. Ekstrak metanol temu ireng dengan dosis 450 mg/kgBB memiliki jumlah metabolit sekunder yang lebih banyak dibandingkan dengan dosis 300 mg/kgBB akan tetapi berdasarkan hasil penelitian efeknya tidak sebaik dosis 300 mg/kgBB. Mekanisme detailnya masih belum dapat diketahui secara pasti, namun menurut Saberi dkk (2016), ekstrak metanol temu ireng dosis 450 mg/kgBB menunjukkan efek toksik yang berpengaruh juga dalam menghambat efek antioksidan metabolit sekunder. Selain itu, menurut Shirzad dkk (2011), meskipun flavonoid mempunyai aktivitas antioksidan namun pada keadaan tertentu flavonoid juga dapat menjadi prooksidan. Semakin tinggi konsentrasi antioksidan, aktivitasnya juga akan semakin besar. Namun pada konsentrasi tertentu, aktivitas antioksidan akan

mengalami penurunan aktivitas atau bahkan berubah menjadi prooksidan sehingga efektivitasnya akan mengalami penurunan.

Dalam penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan seperti tidak adanya pemaparan yang mendasari mekanisme gastroprotektif ekstrak metanol temu ireng dan efek samping dari metabolit sekunder ekstrak metanol temu ireng pada penanganan ulkus peptikum. Oleh karena itu, diperlukan penelitian dan penjelasan yang lebih lanjut.

6. 2 Integrasi Islam

Seiring dengan berkembangnya zaman, manusia secara terus menerus akan mengembangkan terobosan-terobosan baru untuk mempermudah kehidupannya. Salah satunya adalah terobosan dalam bidang kedokteran. Telah banyak ditemukan terobosan baru untuk mengobati penyakit-penyakit yang dulunya belum ada obatnya, mulai dari pemanfaatan bahan kimia hingga obat-obatan alternatif yang dapat ditemukan pada tumbuhan-tumbuhan herbal. Hal tersebut sesuai dengan janji Allah SWT seperti yang tertera dalam hadist riwayat Imam Bukhori yang berbunyi:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً (رواه البخاري)

Artinya: *“Allah tidak akan menurunkan satu penyakit kecuali Allah turunkan juga obatnya”* (HR. Bukhori No.5678)

Selain itu, Rasulullah SAW juga pernah bersabda dalam hadist yang diriwayatkan oleh Imam Muslim yang berbunyi:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ (رواه مسلم)

Artinya: *“Semua penyakit pasti ada obatnya. Apabila sesuai antara penyakit dan obatnya, maka akan sembuh dengan izin Allah”* (HR. Muslim)

Berdasarkan kedua hadist di atas dapat diketahui bahwa apabila Allah SWT menurunkan suatu penyakit maka pasti akan ada obatnya. Dalam hadist tersebut juga telah terdapat petunjuk bahwasanya manusia harus melakukan terobosan-terobosan baru untuk menemukan obat suatu penyakit. Usaha manusia dalam memanfaatkan akal dan pikirannya sebenarnya juga telah diperintahkan oleh Allah SWT seperti yang tercantum dalam Q.S. Ali Imron ayat 191 yang berbunyi:

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَامًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمٰوٰتِ وَالْاَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هٰذَا بٰطِلًا سُبْحٰنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ (ال عمران ١٩١)

Artinya: “(Yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri, duduk atau dalam keadaan berbaring, dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata), "Ya Tuhan kami, tidaklah Engkau menciptakan semua ini sia-sia, Mahasuci Engkau, lindungilah kami dari azab neraka.” (Q.S. Ali Imron: 191).

Dalam ayat tersebut, secara tersirat Allah memerintahkan manusia untuk berpikir dengan memanfaatkan akal pikirannya. Pada ayat tersebut juga terdapat penggalan ayat مَا خَلَقْتَ هٰذَا بٰطِلًا yang berarti bahwa tidak ada satupun ciptaan Allah yang sia-sia di muka bumi ini (Arifah, 2017). Dari makna tersebut kita dapat menyimpulkan bahwa segala sesuatu yang berada di sekitar kita pasti memiliki manfaatnya tersendiri termasuk tumbuh-tumbuhan yang ada di sekitar kita. Hal ini dipertegas oleh firman Allah dalam Q.S. Asy-Syu'ara ayat 7-8 yang berbunyi:

اَوَلَمْ يَرَوْا اِلَى الْاَرْضِ كَمْ اُنْبِتْنَا فِيْهَا مِنْ كُلِّ رَوْحٍ كَرِيْمٍ
اِنَّ فِيْ ذٰلِكَ لٰاٰيَةً وَّمَا كَانَ اَكْثَرُهُمْ مُّؤْمِنِيْنَ (٨)

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? Sungguh, pada yang demikian itu terdapat tanda (kebesaran Allah), tetapi kebanyakan dari mereka tidak beriman.” (Q.S. Asy-Syu’ara: 7-8).

Menurut tafsir Al-Qurtubi, kata كَرِيمٌ berarti baik dan mulia. Apabila dilihat dari sudut pandang etimologis, kata كَرِيمٌ yang berasal dari kata كَرَمٌ yang memiliki makna keutamaan. Selain itu, berdasarkan tafsir Al-Maraghi kata كَرِيمٌ memiliki makna kemuliaan. Dari kedua penafsiran tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat kebaikan dan kemuliaan yang terkandung dalam tumbuhan-tumbuhan sekitar, salah satunya adalah tumbuhan temu ireng yang digunakan dalam penelitian ini. Akan tetapi hal tersebut hanya dapat dilihat dengan pengkajian-pengkajian serta penelitian dalam bidang sains yang bersangkutan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol temu mampu mengurangi terjadinya kerusakan mukosa lambung. Dari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa tumbuhan temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap penyembuhan kerusakan mukosa lambung. Hal ini sesuai dengan penggalan kata كَرِيمٌ dalam Q.S. Asy-Syu’ara ayat 7 yang menunjukkan tumbuhan alam sekitar memiliki manfaat terhadap pengobatan suatu penyakit. Selain itu, hal ini juga sejalan dengan penggalan kata إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً ط, dalam dalam Q.S. Asy-Syu’ara ayat 8 yang bermakna “*Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda*”, dimana yang dimaksud adalah tanda-tanda kekuasaan Allah dapat ditunjukkan pada manfaat tumbuhan alam dalam bidang-bidang yang tidak terduga sebelumnya, salah satunya yaitu dalam bidang kedokteran.

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat bermanfaat bagi kemajuan islam khususnya dalam peningkatan taraf kesehatan umat islam dengan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan oleh kerusakan mukosa lambung. Dengan tubuh yang sehat, maka dapat menambah produktivitas maupun kekhayusan dalam beribadah. Selain itu, penelitian juga diharapkan mampu membantu meningkatkan perekonomian umat muslim dengan meningkatkan pendapatan pada sector industry agrikultur melalui pemanfaatan temu ireng sebagai obat dalam mencegah dan mengobati ulkus peptikum maupun membantu mempermudah masyarakat dalam memperoleh obat ulkus peptikum dengan harga terjangkau.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Induksi indometasin dosis tunggal 30 mg/kgBB dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar dengan skor kedalaman 2,75 dan luas kerusakan 25616,753 μm^2 .
2. Pemberian omeprazole dosis 20 mg/kgBB dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar dengan gambaran histopatologi yang hampir menyerupai bentukan normal.
3. Pemberian ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar pada berbagai dosis dengan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.
4. Ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dosis 300 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam menghambat kerusakan mukosa lambung tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, terdapat beberapa saran bagi penelitian lanjutan, antara lain:

1. Perlu dilakukan uji toksisitas ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) secara *in vitro* dan *in vivo*.

2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang mekanisme farmakodinamik ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) dalam pengobatan ulkus peptikum.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui dosis optimal terapis ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) antara dosis 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB.
4. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui dosis toksik ekstrak metanol temu ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*).

DAFTAR PUSTAKA

- AbdulSalam H., dan Hassan Kha H.A.E., 2019. *Potential Antioxidant, Anti-Inflammatory and Gastroprotective Effect of Grape Seed Extract in Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Rats*. International Journal of Pharmacology., 15 (2): 209-218, 2019
- Adzima, Vita F. 2020. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi) Terhadap Skor Integritas Mukosa Lambung Yang Diamati Secara Mikroskopis Pada Tikus (Rattus Novergicus) Strain Wistar Yang Diinduksi Indometasin*. Tugas Akhir Skripsi. UB
- AGA. 2018. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. American Gastroenterological Association;16: xxxi
- Agustian H., D. Makmun, C.H. Soejono. 2015. *Gambaran Endoskopi Saluran Cerna Bagian Atas pada Pasien Dyspepsia Usia Lanjut di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo*. Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2(2) : 87-89
- Akil, H.A.M. 2009. *Tukak Duodenum Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta: FKUI
- Al-Jazairi, Abu Bakar Jabir. 2009. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar*. Jakarta: Darus Sunnah Press.
- Al-Qurthubi, Syaikh Imam. 2009. *Tafsir Al-Qurthubi*. Jakarta: Pustaka Azzam
- Amaliah D. 2018. *Uji Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Rimpang Temu Hitam (Curcuma aeruginosa Roxb)*. Samarinda: Universitas Mulawarman
- Angel, G.R., Vimala, Nambisan. 2012. *Phenolic Content and Antioxidant Activity in Five Underutilized Starchy Curcuma species*. Int. J. Pharmacog. Phytochem. Res. 4:69-73.
- Arifah, S.E. 2017. *Pendidikan Akal dalam Perspektif Al-Qur'an*. Semarang: Fakultas Ilmu Tarbiyah dan Keguruan UIN Walisongo.
- Badan POM RI. 2015. *Pusat Informasi Obat Nasional*. <http://pionas.pom.go.id/monografi/irbesartan> [diakses tanggal 05 Oktober 2020]
- Balachandran S, Kentish SE, Mawson R. 2006. *The Effect of Both Preparation Method and Season on The Supercritical Extraction of Ginger*. Journal Separation and Purification Technology;48(2):94-105.
- Barthel M., Hapfelmeier S., Quintanilla-Martinez L., Kremer M., Rohde M., Hogardt M., Pfeffer K., Russmann H., dan Hardt W.D., 2003. *Pretreatment of Mice With Streptomycin Provides a Salmonella Enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host*. Infect Immun; 71(5):2839-58.

- Boutsada, P., Giang V.H., Linh T.M., Mai N.C., dan Cham P.T., 2018. *Sesquiterpenoids from The Rhizomes of Curcuma Aeruginosa*. Vietnam Journal of Chemistry. Laos: Academy of Science, Laos Institute of Marine Biochemistry
- BPPK. 2008. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan: Ulkus Peptikum di Indonesia Tahun 2005-2008*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Budiyanto, A. 2015. *Potensi Antioksidan, Inhibitor Tirosinase dan Nilai Toksisitas dari Beberapa Spesies Tanaman Mangrove di Indonesia*. Bogor: IPB
- Bures, J.; J. Pejchal; J. Kvetina; A. Tichy; S. Rejchrt; M. Kunes and M. Kopacova. 2011. *Morphometric Analysis of The Porcine Gastrointestinal Tract in a 10-Day High-dose Indomethacin Administration with or Without Probiotic Bacteria Escherichia coli Nissle 1917*. Journal of Human and Experimental Toxicology, 30(12): 1955-1962.
- Cryer B, Mahaffey KW. 2014. *Gastrointestinal Ulcers, Role of Aspirin, and Clinical Outcomes: Pathobiology, Diagnosis, and Treatment*. Journal of Multidisciplinary Healthcare;7:137-46.
- de Lira Mota K.S., Dias G.E., Pinto M.E., Lima C.E., Ferreira A.L., Brito A.R., dkk. 2009. *Flavonoids with Gastroprotective Activity*. Molecules, 979-1012.
- Djauharia, E., S. Sufiani. 2007. *Observasi Keragaan Tanaman Temu Hitam (Curcuma aeruginosa Roxb.) pada Berbagai Jarak Tanam*. Warta Tumbuhan Obat Indonesia 7:21-23.
- Dosoky, N., dan Setzer, W. 2018. *Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species*. Nutrients 2018, 10, 1196; <https://doi.org/10.3390/nu10091196>
- Drini M. 2017. *Peptic Ulcer Disease and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Aust Prescr;40(3):91-3.
- Ebadi, M. S. 2007. *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine Ed.2*. USA: Taylor and Francis Group
- Efizal, R. 2013. *Tanaman Rempah dan Fitofarmaka*. Bandar Lampung: Lembaga Penelitian Universitas Lampung
- Enaganti, S. 2006. *Peptic Ulcer Disease. The Disease and Non-drug Treatment*. Hospital Pharmacist, 13:239-242
- Fatima, A., Mamatha, KR. Ambika, B., Rajarathna, K. 2017. *Self-medication Practice in Primary Dysmenorrhea among Medical and Paramedical Students: A Cross-sectional Questionnaire Study*. National Journal of Physiology, Pharmacy, and Pharmacology. 7(5): 458-463.

- Farikha F.R. dan Bachri M.S., 2017. *The Gastroprotective Activity of Ethanol Extract of Curcuma domestica Val. on Mice Induced Ethanol – HCl*. Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention
- Fauci, Braundwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 2008. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 7th edition. United State of American. The Mcgraw-hill Companies. p: 980.
- Federer M. 2007. *Experimental Design, Theory and Application*. Oxford and IBH Publ. Co. New Delhi, Ramsey SC, Galeano
- Frank CL. 2006. *Toksikologi Dasar*. Edisi ke-2. Jakarta: UI Press
- Fry R.D., Mahmoud N., Maron D.J., Ross H.M., dan Rombeau J., 2008. *Colon and Rectum*. In: Townsend CM, Beauchamp RD, evers BM, Mattox KL, penyunting. *Sabiston Textbook of Surgery*. 18th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; h.134-154
- Fuadi, A. 2012. *Ultrasonik Sebagai Alat Bantu Ekstraksi Oleoresin Jahe*. Jurnal Teknologi. 12(1) : 14-21.
- Goodman, dan Gilman. 2003. *Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Jakarta: EGC, 1009-1012.
- Guyton, A. C. Dan Hall, J. E. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: EGC, 1022.
- Hariana, A. 2009. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Edisi 3. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Hiatt J., Brunson J., dan Reed A., 2016. *Is Chronic NSAID Use Safe in Patients Who Have Baseline CVD?*. Evidence-Based Practice:19(12)
- Higuchi, Kazuhide, Yoda, Yukiko, Amagase, Kikuko, Kato, Shinichi, Tokioka, Satoshi, Murano, Mitsuyuki, Takeuchi, Koji, Umegaki, Eiji. 2009. *Prevention of NSAID-Induced Small Intestinal Mucosal Injury*.
- HR Bukhari. *Kitab Ath Thibb, Bab Maa Anzalallahu Da'an Illa Anzala Lahu Syifa'an*, hadits no. 5678
- Imananta, F, P., & Sulistyaningsih. 2016. *Penggunaan NSAIDs (Non Steroidal Anti inflammation Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah Pada Pasien Arthritis Farmaka*, 16(1) p 72-78.
- Indonesian Rheumatology Association (IRA). 2014. *Penggunaan Obat Antiinflamasi Non Steroid*. <http://reumatologi.or.id/var/rekomendasi>. [diakses tanggal 01 November 2020]
- Irramah M, Julizar, Irawati L. 2017. *Pengaruh Uncaria Gambir Roxb terhadap Ulkus Gaster dan Kadar Malondialdehid Hewan Coba yang Diinduksi Etanol*. Majalah Kedokteran Andalas. Vol. 40, No. 1, Mei 2017, Hal. 1-10

- Isakson P., dan Hubbard R., 2004. *Analgesics NonSteroidal Antiinflammatory Drugs*. In *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*. Churcill Livingstone:435-53
- Iwamoto J, Sito Y, Honda A, Matsuzaki Y. 2013. *Clinical Features of Gastroduodenal Injury Associated with Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy*. *World J Gastroenterol*;19(11):1673-82.
- Julius. 2009. *Patogenesis Tukak Peptik*. *Cermin Dunia Kedokteran*. 79:9-13
- Kartajaya, H. 2011. *Self Medication*. Jakarta Selatan: PT MarkPlus Indonesia. Hal: 3-12
- Katzung, Bertram G. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. Jakarta: EGC.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas) tahun 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Khoridah, S. 2007. *Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Ekstrak Etanolik Rimpang Temu Hitam (Curcuma aeruginosa Roxb) dalam Sediaan Salep Terhadap Sifat Fisik dan Daya Antibakteri*. Skripsi. Universitas Wahid Hasyim.
- Komagamine J., dan Kobayashi M., 2019. *Prevalence of Hospitalisation Caused by Adverse Drug Reactions at an Internal Medicine Ward of a Single Centre in Japan: a Cross-Sectional Study*. *BMJ Open* 2019 Aug 5;9(8):e030515.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabatlah dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: UGM Press
- Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. 2001. *Therapy for Helicobacter Pylori in Patients with Nonulcer Dyspepsia : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Ann Intern Med*;134:361-9.
- Lanza F., Chan F., and Quigley E. 2009. *Guideline for Prevention of NSAID Related Ulcer Complications*. *The American Journal of Gastroenterology*, 104: 728-738
- Lenny, S. 2006. *Senyawa Flavonoida, Fenil Propanoida dan Alkaloida*. Medan: FMIPA USU
- Lichtenberger L.M., Romero J.J., dan Dial E.J., 2007. *Surface Phospholipids in Gastric Injury and Protection When a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor (Coxib) is Used in Combination with Aspirin*. *Br J Pharmacol*. 150:913-919
- Liu, Y., dkk. 2013. *Functional Food Quality of Curcuma caesia, Curcuma zedoaria and Curcuma aeruginosa Endemic to Northeastern India*. *Plant Foods Hum Nutr*; 68:72–77

- Lovell, A.R. dan Ernst, M.E. 2017. *Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management*. Current Hypertension Reports; 19; 39
- Manurung KUS. 2010. *Pola Penggunaan Obat dalam Upaya Pasien Melakukan Pengobatan Sendiri di Beberapa Apotek*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan Universitas Sumatera Utara.
- Marliana S.D., Venty S., dan Suryono. 2005. *Skrining Fitokimia dan Analisa KLT Komponen Kimia Buah Labu Siam dalam Ekstrak Etanol*. Biofarmasi, 3(1):26-34
- Malik, A. 2008. *Mekanisme Proteksi Mukosa Saluran Cerna*. Cermin Dunia Kedokteran. 79:5-8
- Malik T.F., Gnanapandithan K., dan Singh K., 2020. *Peptic Ulcer Disease*. In: StatPearls. Treasure Island
- Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. 2011. *The Pathophysiology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-Induced Mucosal Injuries in Stomach and Small Intestine*. J Clin Biochem Nutr;48(2):107-11.
- Miryanti, Arry dkk. 2011. *Ekstraksi Antioksidan dari Kulit Buah Manggis (Garciana mangostana L)*. Laporan Penelitian Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat. Bandung: Universitas Katolik Parahyangan.
- Moghadasian, Mohammed. 2002. *Experimental Atherosclerosis - A Historical Overview*. Life sciences. 70. 855-65. 10.1016/S0024-3205(01)01479-5.
- Mugo N.W., Wangia C., Kikuvu G., dan Ngugi S., 2020. *Antiulcerogenic Effect of Capparis cartilaginea decne on Indomethacin Induced Gastric Ulcer in Wistar Rats*. International Journal of Research in Medical Sciences.; 8(10):3445-3448
- Mutmainah, Susilowati R, Rahmawati N, Nugriho A.E. 2014. *Gastroprotective Effects of Combination of Hot Water Extracts of Turmeric (Curcuma domestica L.), Dardamom Pods (Ammomum compactum S.) and Sembung Leaf (Blumea balsamifera DC.) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model in Rats*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 4 (Suppl 1): S500-S504
- Nashrullah, I., Murhandini, Rahayu. 2010. *Phytochemical Study from Curcuma aeruginosa Roxb. Rhizome for Standardizing Traditional Medicinal Extract*. J. Int. Env. Appl. Sci. 5:748-750.
- Neal, M.J. 2006. *At a glance Farmakologi Medis*. Edisi ke-5. Jakarta: Erlangga;70.
- Nugrahaningtyas K.K.D., Matsjeh S., Wahyuni T.D. 2005. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dalam Rimpang Temu Ireng (Curcuma aeruginosa Roxb)*. Jurnal Biofarmasi; 3(1):32-38

- Otto, G. M., Franklin, C. L., dan Clifford, C. B. 2015. *Chapter 4 - Biology and Diseases of Rats. Laboratory Animal Medicine: Third Edition.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00004-3>.
- Oluwabunmi, I.J., dan Abiola, T., 2015. *Gastroprotective Effect of Methanolic Extract of Gomphrena Celosioides on Indomethacin Induced Gastric Ulcer in Wistar Albino Rats.* International Journal of Applied and Basic Medical Research. Vol 5, Issue 1.
- Parhan P., dan Gulo A.Y., 2019. *Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lambung terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID pada Tikus Jantan.* Jurnal Farmasimed; Vol 1, Issue 2:8-17
- Patil, T., Patil, Snehal, Patil, A., Patil, Shreedevi. 2014. *Carica Papaya Leaf Extracts - An Ethnomedicinal Boon, Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res.,* Vol. 6, No. 2, 260–265.
- Philipson M., Johansen M.E.V., Henriknas J., Peterson J., dan Gendler S.J., 2008. *The Gastric Mucus Layers: Constituents and Regulation of Accumulation.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol; 295:806-812
- Price, Sylvia Anderson dan Wilson LM. 2005. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit.* 6th ed. Hartanto H, editor. Vol. 02. Jakarta: EGC.
- Purbawati, Diyah. 2010. *Evaluasi Penggunaan Obat Tukak Peptik pada Pasien Moewardi Surakarta Tahun 2008.* Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Rahmat R., 2002. *Temu-temuan Apotik Hidup di Pekarangan.* Yogyakarta: Kanisius
- Ramakrishnan, K., 2007. *Peptic Ulcer Disease.* Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center.
- Reanmongkol W., Subhadhirasakul S., Khaisombat N., Fuengnawakit P., Jantasila S., dan Khamjun A. 2006. *Investigation the Antinociceptive, Antipyretic and Anti-Inflammatory Activities of Curcuma Aeruginosa Roxb. Extracts in Experimental Animals.* Songklanakarin J. Sci. Technol. Vol.28 No.5
- Robbins, dkk., 2007. *Buku Ajar Patologi.* Volume 2. Edisi 7. Jakarta: EGC
- Roosdiana A., Yudandi S.A, dan Erika A., 2018. *The Potency of Ethanolic Extract of Sauropus androgynus (L.) Merr Leaves as Therapeutic herbal of Rats (Rattus norvegicus) Peptic Ulcer Model Induced by Aspirin.* IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 299
- Saberi A., Abbasloo E., Sepehri G., Yazdanpanah M., Mirkamandari E., Sheibani V., dan Safi Z., 2016. *The Effects of Methanolic Extract of Melissa officinalis on Experimental Gastric Ulcers in Rats.* Iran Red Crescent Med J. 2016 July; 18(7):e24271

- Sabiu S., Garuba T., Sunmonu T., Ajani E., Sulyman A., Nurain I., dan balogun A., 2015. *Indomethacin-induced Gastric Ulceration in Rats: Protective Roles of Spondias Mombin and Ficus Exasperate*. Toxicology Reports. 2 (2015) 261–267
- Sager, P., Heilbraun, J., Turner, J.R., Gintant, G. and Geiger, M.J., 2013. *Assessment of Drug-Induced Increases in Blood Pressure During Drug Development : Report from the Cardiac Safety Research Consortium*. American Heart Journal, 165(4), pp.477–488
- Sandhar, H.K., Kumar B., Prasher S., Iwari P., Salhan M., dan Sharma P. 2011. *A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids*. Internationale Pharmaceuticasciencia. I (1). 25-41
- Sari A.M., Cikta E.V. 2016. *Ekstraksi Flavonoid dari Temu Ireng (Curcuma Aeruginosa Roxb) dan Aplikasinya pada Sabun Transparan*. Jakarta: Universitas Muhammadiyah Jakarta
- Sastroamidjojo S., 2001. *Obat Asli Indonesia*, Edisi 6. Jakarta: Dian Rakyat
- Savadi S., Vazifedoost M., Didar Z., Nematshahi M.M., dan Jahed E., 2020. *Phytochemical Analysis and Antimicrobial/Antioxidant Activity of Cynodon dactylon (L.) Pers. Rhizome Methanolic Extract*. Journal of Food Quality
- Saverio S.D., Bassi M., Smerieri N., dkk. 2014. *Diagnosis and Treatment of Perforated or Bleeding Peptic Ulcer: 2013 WSES position paper*: World Journal of Emergency Surgery
- Scarim C.B, Vizioli E.O, Santos J.L, Chin C.M. 2017. *NSAIDs and Natural Products Interactions: Mechanism and Clinical Implications*. Journal of Immunology and Clinical Research. Brazil: UNESP
- Schmitz, P.G., dan Martin, K.J., 2008. *Internal Medicine: Just The Facts*. Singapore: The McGraw-Hill Companies
- Septyaningsih, D. 2010. *Isolasi dan Identifikasi Komponen Ekstrak Biji Buah Merah (Pandanus conoideus lanik)*. Surakarta : FMIPA UNS
- Setiyono, K.A., dan Bermawie. 2014. *Gambaran Histopatologis dan Klinis Ayam Herbal Setelah Diuji Tantang dengan Virus Avian Influenza H5N1*. Jurnal Kedokteran Hewan; 8(1):30-34
- Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. 2013. *Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. Mediators of Inflammation*:1-11.
- Shihab, Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.

- Shirsath SR, Sonawane SH, Gogate PR. 2012. *Intensification of Extraction of Natural Products Using Ultrasonic Irradiations - A Review of Current Status*. Chem Eng Process Process Intensif;53:10–23.
- Shirzad H, et al. 2011. *Correlation Between Antioxidant Activity of Garlic Extracts and WEHI-164 Fibrosarcoma Tumor Growth In Balb/C Mice*. J Med Food, 14(9): 969–974
- Sholikhah E., Mustofa M., Nugrahaningsih D.A.A., Yuliani F.S., dan Purwono S. 2020. *Acute and Subchronic Oral Toxicity Study of Polyherbal Formulation Containing Allium sativum L., Terminalia bellirica (Gaertn.) Roxb., Curcuma aeruginosa Roxb., and Amomum compactum Sol. ex. Maton in Rats*. BioMed Research International
- Simadibrata M.K., Abdullah M., Syam A.F. 2008. *Diagnosis of NSAID Gastropathy and its Complications*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FK UI;hlm. 7-85.
- Soleha M., Isnawati A., Fitri N., Adelina R., Soblia H.T., dan Winarsih. 2018. *Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstereoid di Indonesia*. Jurnal Kefarmasian Indonesia
- Sofidiya M.O., Agufobi L., Akindele A.J., Olowe J.A., dan Familoni O.B., 2012. *Effect of Flabellaria paniculata Cav. Extracts on Gastric Ulcer in Rats*. Complementary and Alternative Medicine, 168-173
- Stollberger C, Finsterer J. 2003. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients with Cardio or Cerebrovascular Disorders*. Z Kardiol; 92(1):721
- Sudarmadji, S., B. Haryon dan Suhardi. 2007. *Analisa Bahan Makanan dan Pertanian*. Yogyakarta: Liberti
- Sugiyono. 2010. *Metode Penelitian Pendidikan Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- Suryani N.C., Permana D.G.M., Jambe A.A.G.N.A. 2015. *Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Kandungan Total Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Matoa (Pometia Pinnata)*. Bali: Universitas Udayana
- Sweetymol, J., T.D. Thomas. 2014. *Compharative Phytochemical and Antibacterial Studies of Two Indigenous Medicinal Plant*. Int. J. Green Pharm.
- Takeuchi, Koji. 2012. *Pathogenesis of NSAID-induced Gastric Damage: Importance of Cyclooxygenase Inhibition and Gastric Hypermotility*. World Journal of Gastroenterology
- Tarigan, P. 2006. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi III. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam.

- Tolistiawaty I, Widjaja J, Sumolang P, Octaviani. 2014. *Gambaran Kesehatan pada Mencit (Mus musculus) di Instalasi Hewan Coba*. Jurnal Vektor Penyakit. 8(1); 27-32.
- Udobang, J.A., A. I. Basse, and J.E. Okokon. 2017. *Antiulcer Activities of The Ethanol Root Extract of Setaria megaphylla (Steud) T. Dur and Schinz in Rat*. International Journal of Herbal Medicine, 5(5): 22-26
- Valle, J.D. 2001. *Peptic Ulcer and Related Disease in Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition Volume 2*. United States: McGraw-Hill. Hal 1649-1665.
- Vanda H., Parindra R., Hambal M., Athaillah F. 2019. *Anthelmintic Activity of Curcuma Aeruginosa Roxb Extract on Fasciola gigantica in Vitro*. E3S Web of Conferences 151, 01046 (2020)
- Vimala G., dan Gricilda S.F. 2014. *A Review on Antiulcer Activity of Few Indian Medicinal Plants*. International Journal of Microbiology.
- Wangia CO, Orwa JA, Muregi FW, Kareru PG, Cheruiyot K, Kibet J. 2017. *Comparative Anti-Oxidant Activity of Aqueous and Organic Extracts from Kenyan Ruellia Lineari-Bracteolata and Ruellia Bignoniiflora*. European Journal of medicinal plants;17(1):1-7.
- Wallace JL. 2013. *Mechanisms, Prevention and Clinical Implications of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Enteropathy*. World J Gastroenterol; 19(12):1861-76.
- White WB dan Cruz C. 2011. *Impact of NSAIDs on Cardiovascular Risk and Hypertension*. Italian Journal of Medicine; 5(1):175-83.
- Wiegand. 2015. *Non-steroidal Anti-inflammatory Agent Toxicity*. <http://emedicine.medscape.com> [diakses tanggal 01 Desember 2020]
- Wilmana, P. Freedy dan Sulistia Gan. 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik AntiInflamasi NonSteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya dalam Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 230-246.
- Wilson L.M., dan Lester L., 2010. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Penerjemah: Peter Anugrah; editor: caroline Wijaya. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. Terjemahan dari: Pathophysiology Clinical Concept of Disease Prozesse
- WHO. 2014. *World Health Rankings Indonesia Peptic Ulcer Disease* [diakses tanggal 10 Oktober 2020]
- Yuniwati, Murni. 2012. *Ekstraksi Minyak Biji Kapuk Dalam Usaha Pemanfaatan Biji Kapuk Sebagai Sumber Nabati*. Jurnal Teknologi Technoscientia Vol 4 No.2. Yogyakarta: Jurusan Teknik Kimia Institut Sains dan Teknologi AKPRIND

- Zulfiah, Megawati, Herman, Lau S.H.A., Hasyim M.F., Murniati, Roosevelt A., Kadang Y., Izza N., Patandung G. 2020. *Uji Toksisitas Ekstrak Rimpang Temu Hitam (Curcuma Aeruginosa Roxb.) Terhadap Larva Udang (Artemia Salina Leach) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)*. Akademi Farmasi Sandi Karsa Makassar. Jurnal Farmasi Sandi Karsa
- Zeenot, S. 2013. *Pengelolaan dan Penggunaan Obat Wajib Apotek*. Yogyakarta: D-Medika.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik (*Ethical Clearance*)

	FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN Kampus 3 FKIK Gedung Ibnu Thufail Lantai 2 Jalan Locari, Tlekung Kota Batu E-mail: kepk.fkik@uin-malang.ac.id - Website : http://www.kepk.fkik.uin-malang.ac.id
	KETERANGAN KELAIKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE) No. 012/EC/KEPK-FKIK/2021

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG TELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN :

Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Temu Ireng (*Curcuma Aeruginosa Roxb*) Terhadap Gambaran Histopatologi Dan Gambaran Makroskopis Lambung Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Strain Wistar Yang Diinduksi Indometasin

Sub judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Temu Ireng (*Curcuma Aeruginosa Roxb*) Terhadap Gambaran Histopatologi Dan Gambaran Makroskopis Lambung Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Strain Wistar Yang Diinduksi Indometasin

Peneliti
- Kamilatun Niamah
- Sulistyia Maharani

Unit / Lembaga : Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Tempat Penelitian : Laboratorium FKIK UIN Malang

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN TERSEBUT TELAH MEMENUHI SYARAT ATAU LAIK ETIK.

Malang, 8 Maret 2021
Ketua



dr. Doby Indrawan ,MMRS
NIP. 19781001201701011111

Keterangan :

- Keterangan Laik Etik Ini berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal dikeluarkan.
- Pada akhir penelitian, laporan Pelaksanaan Penelitian harus diserahkan kepada KEPK-FKIK dalam bentuk *soft copy*.
- Apabila ada perubahan protokol dan/atau Perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol).

Lampiran 2. Hasil Determinasi Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb)



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU
Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396, e-mail: materiamedicabatu@jatimprov.go.id
KOTA BATU 65313

Nomor : 074/ 154/ 102.7-A/ 2021
Sifat : Biasa
Perihal : **Determinasi Tanaman Temu Hitam**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : SULISTYA MAHARANI
NIM : 17910005
Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN,
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

1. Perihal determinasi tanaman temu hitam

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Monocotyledonae
Bangsa : Zingiberales
Suku : Zingiberaceae
Marga : Curcuma
Jenis : *Curcuma aeruginosa* Roxb.
Nama umum : Sumatera: temu erang, t. itam (Melayu). Jawa: koneng hideung (Sunda), temu ireng (Jawa), temo ereng (Madura). Temu ireng (Bali). Sulawesi: tamu leteng (Makasar), temu lotong (Bugis).

Kunci determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11a-67b-69b-70b-71a.

2. Morfologi : Habitus: Semak, tinggi ± 1,5 m. Batang: Batang semu, terdiri dari pelepah daun, tegak, membentuk rimpang, hijau muda. Daun: Tunggal, bulat telur, tepi rata, ujung runcing, pangkal tumpul, panjang ± 40 cm, lebar ± 20 cm, permukaan licin, pertulangan menyirip, terdapat garis-garis coklat membujur, hijau. Bunga: Majemuk, berambut, tangkai 20-35 cm, mahkota panjang ± 2,5 cm, lebar 1,5 cm, kuning, kelopak silindris, bercangap tiga, tipis, ungu, pangkal daun pelindung putih, ujung daun pelindung ungu, ungu kemerahan. Akar: Serabut, coklat muda.

3. Bagian yang digunakan : Rimpang.

4. Penggunaan : Penelitian.

5. Daftar Pustaka

- Anonim. 1978. *Materia Medica Indonesia: Jilid II*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Van Steenis, CGGI. 2008. *FLORA, untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 18 Februari 2021

KEPALA UPT LABORATORIUM HERBAL
MATERIA MEDICA BATU
UPT LABORATORIUM HERBAL
MATERIA MEDICA BATU
DINAS KESEHATAN
PEMBINA
NIP. 19680203 199203 1 004

Lampiran 3. Hasil Pengukuran Rata-rata Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Strain Wistar

Kelompok	No	Rata-rata Berat Badan (gram)			Rata-rata (gram)
		Minggu-1	Minggu-2	Minggu-3	
Kontrol Normal K (N)	1	157	178	196	177,0
	2	165	189	199	184,3
	3	163	178	193	178,0
	4	173	190	200	187,7
Kontrol Negatif K (-)	1	163	180	197	180,0
	2	189	195	203	195,7
	3	166	174	195	178,3
	4	169	179	196	181,3
Kontrol Positif K (+)	1	161	172	188	173,7
	2	165	175	199	179,7
	3	169	189	195	184,3
	4	171	184	195	183,3
Perlakuan 1 P (1)	1	165	178	192	178,3
	2	171	188	197	185,3
	3	158	189	197	181,3
	4	176	184	204	188,0
Perlakuan 2 P (2)	1	189	194	203	195,3
	2	164	176	190	176,7
	3	169	178	192	179,7
	4	188	194	203	195,0
Perlakuan 3 P (3)	1	189	195	203	195,7
	2	186	194	199	193,0
	3	189	193	196	192,7
	4	186	185	198	189,7

Lampiran 4. Hasil Pengukuran Skor Kerusakan Mukosa Lambung (Skor Barthel-Manja)

Kelompok	No	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5	Rata-rata
Kontrol Normal K (N)	1	0	0	0	0	0	0
	2	2	0	0	0	0	0,4
	3	0	0	0	0	1	0,2
	4	1	0	1	0	0	0,4
Kontrol Negatif K (-)	1	3	2	3	3	3	2,8
	2	2	3	2	3	3	2,6
	3	3	3	3	3	3	3
	4	3	2	2	3	3	2,6
Kontrol Positif K (+)	1	1	1	1	1	1	1
	2	3	0	0	1	0	0,8
	3	1	0	0	1	1	0,6
	4	0	1	0	0	1	0,4
Perlakuan 1 P (1)	1	2	2	1	1	1	1,4
	2	3	0	2	2	0	1,4
	3	3	2	1	2	1	1,8
	4	1	2	1	2	2	1,6
Perlakuan 2 P (2)	1	0	1	0	1	1	0,6
	2	1	0	1	0	0	0,4
	3	1	0	1	0	0	0,4
	4	1	0	0	1	2	0,8
Perlakuan 3 P (3)	1	1	2	2	3	2	2
	2	1	2	2	1	3	1,8
	3	2	2	3	1	0	1,6
	4	3	3	2	0	2	2

Lampiran 5. Hasil Pengukuran Luas Kerusakan Mukosa Lambung (*Software ImageJ*)

Kelompok	No	LP 1 (μm^2)	LP 2 (μm^2)	LP 3 (μm^2)
Kontrol Normal K (N)	1	0	0	0
	2	2913,924	0	0
	3	0	0	0
	4	986,325	0	1867,02
Kontrol Negatif K (-)	1	30378,5	16616,27	28746,16
	2	11292,19	42178,97	8646,29
	3	33702,01	11721,99	48717,03
	4	31901,01	10633,46	22811,85
Kontrol Positif K (+)	1	18547,09	3908,021	4531,999
	2	14255,69	0	0
	3	4724,525	0	0
	4	0	2101,859	0
Perlakuan 1 P (1)	1	11167,3	13367,64	2958,868
	2	7577,52	0	8534,158
	3	24818,79	21245,94	4790,453
	4	5449,95	18562,4	1977,979
Perlakuan 2 P (2)	1	0	1521,437	0
	2	1912,804	0	2466,714
	3	7959,574	0	2084,974
	4	4341,802	0	0
Perlakuan 3 P (3)	1	15683,76	17537,55	9110,963
	2	3042,402	14642,16	21351,36
	3	7895,748	8610,781	13245,53
	4	20332,39	23477,42	16307,69

Kelompok	No	LP 4 (μm^2)	LP 5 (μm^2)	Rata-rata (μm^2)
Kontrol Normal K (N)	1	0	0	0
	2	0	0	582,7848
	3	0	1734,63	346,926
	4	0	0	570,669
Kontrol Negatif K (-)	1	14854,03	30167,38	24152,4682
	2	22043,95	33436,35	23519,5494
	3	20793,47	30208,95	29028,6886
	4	20789,3	42695,91	25766,3046
Kontrol Positif K (+)	1	1084,034	1583,141	5930,8576
	2	10987,14	0	5048,5658
	3	4042,651	4967,744	2746,984
	4	0	8296,921	2079,756
Perlakuan 1 P (1)	1	4549,2	5581,849	7524,9712
	2	23616,45	0	7945,625
	3	18957,29	2674,812	14497,4586
	4	10756,11	7187,852	8786,8582
Perlakuan 2 P (2)	1	8917,634	3146,278	2717,0698
	2	0	0	875,9036
	3	0	0	2008,9096
	4	3409,466	6880,161	2926,2858
Perlakuan 3 P (3)	1	18480,08	14269,46	15016,3622
	2	10336,5	10060,28	11886,5388
	3	10061,59	0	7962,73
	4	0	25768,02	17177,1014

Lampiran 6. Perhitungan Dosis Ekstrak Metanol Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

1. Dosis Stok Volume Sonde (Semua Kelompok)

= volume sonde (ml) X jumlah tikus semua kelompok perlakuan (ekor) X
lama pemberian (hari)

= 1 ml X 15 ekor X 14 hari

= 210 ml

Total stok volume untuk menyonde semua kelompok perlakuan selama 14 hari adalah sebanyak 210 ml

2. Dosis Stok Volume Sonde (Setiap Kelompok)

= volume sonde (ml) X jumlah tikus setiap kelompok perlakuan (ekor) X
lama pemberian (hari)

= 1 ml X 5 ekor X 14 hari

= 70 ml

Total stok volume setiap kelompok perlakuan selama 14 hari adalah sebanyak 70 ml. Jadi total stok volume setiap kelompok perlakuan setiap minggu (7 hari) adalah sebanyak 35 ml.

3. Dosis Perlakuan Ekstrak Metanol Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*)

1. Perlakuan Minggu-1

Rata-rata berat badan tikus P1 167 gr, P2 173 gr, P3 188 gr

Dosis I: 150 mg/kgBB X 167 gr = 25,05 mg

Stok 1 minggu: 7 hari X 5 ekor X 25,05 mg = 876,75 mg

Dosis II: $300 \text{ mg/kgBB} \times 173 \text{ gr} = 51,9 \text{ mg}$

Stok 1 minggu: $7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 51,9 \text{ mg} = 1.816,5 \text{ mg}$

Dosis III: $450 \text{ mg/kgBB} \times 188 \text{ gr} = 84,6 \text{ mg}$

Stok 1 minggu: $7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 84,6 \text{ mg} = 2.961 \text{ mg}$

Total stok ekstrak selama 1 minggu (minggu ke-1) adalah:

$876,75 \text{ mg} + 1.816,5 \text{ mg} + 2.961 \text{ mg} = 5.654,25 \text{ mg} = 5,655 \text{ gr}$

2. Perlakuan Minggu-2

Rata-rata berat badan tikus P1 190,4 gr, P2 187,75 gr, P3 203,4 gr

Dosis I: $150 \text{ mg/kgBB} \times 190,4 \text{ gr} = 28,56 \text{ mg}$

Stok 1 minggu: $7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 28,56 \text{ mg} = 999,6 \text{ mg}$

Dosis II: $300 \text{ mg/kgBB} \times 187,75 \text{ gr} = 56,325 \text{ mg}$

Stok 1 minggu: $7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 56,325 \text{ mg} = 1.971,375 \text{ mg}$

Dosis III: $450 \text{ mg/kgBB} \times 203,4 \text{ gr} = 91,53 \text{ mg}$

Stok 1 minggu: $7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 91,53 \text{ mg} = 3.203,55 \text{ mg}$

Total stok ekstrak selama 1 minggu (minggu ke-2) adalah:

$999,6 \text{ mg} + 1.971,375 \text{ mg} + 3.203,55 \text{ mg} = 6.174,525 \text{ mg} = 6,175 \text{ gr}$

Jadi, total ekstrak metanol temu ireng yang dibutuhkan selama 2

minggu penelitian adalah $5,655 \text{ gr} + 6,175 \text{ gr} = 11,83 \text{ gr}$

Lampiran 7. Perhitungan Dosis Omeprazole

1. Minggu-1 (Rata-rata berat badan kelompok kontrol positif 166,6 gr)

$$= 20 \text{ mg/kgBB} \times 166,6 \text{ gr} = 3,32 \text{ mg}$$

$$\text{Stok 1 minggu: } 7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 3,32 \text{ mg} = 116,2 \text{ mg}$$

2. Minggu-2 (Rata-rata berat badan kelompok kontrol positif 200,4 gr)

$$= 20 \text{ mg/kgBB} \times 200,4 \text{ gr} = 4,008 \text{ mg}$$

$$\text{Stok 1 minggu: } 7 \text{ hari} \times 5 \text{ ekor} \times 4,008 \text{ mg} = 140,28 \text{ mg}$$

Jadi, total dosis omeprazole yang dibutuhkan selama 2 minggu penelitian

$$\text{adalah } 116,2 \text{ mg} + 140,28 \text{ mg} = 256,48 \text{ mg}$$

Lampiran 8. Perhitungan Dosis Indometasin

$$\text{Dosis: } 30 \text{ mg/kgBB} \times 200 \text{ gr} = 6 \text{ mg/tikus}$$

Stok semua kelompok perlakuan yang diinduksi indometasin:

$$= \text{jumlah tikus (ekor)} \times \text{dosis setiap tikus}$$

$$= 25 \times 6$$

$$= 150 \text{ mg}$$

Lampiran 9. Analisis Pengaruh Ekstrak Metanol Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa Roxb*) Terhadap Kerusakan Mukosa Lambung Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Strain Wistar

Skor Kerusakan Barthel-manja

1. Analisis Deskriptif

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
K (N)	4	.0	.4	.250	.1915
K (-)	4	2.6	3.0	2.750	.1915
K (+)	4	.4	1.0	.700	.2582
P (1)	4	1.4	1.8	1.550	.1915
P (2)	4	.4	.8	.550	.1915
P (3)	4	1.6	2.0	1.850	.1915
Valid N (listwise)	4				

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kelompok Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata kerusakan	K (N)	.283	4	.	.863	4	.272
	K (-)	.283	4	.	.863	4	.272
	K (+)	.151	4	.	.993	4	.972
	KP (1)	.283	4	.	.863	4	.272
	KP (2)	.283	4	.	.863	4	.272
	KP (3)	.283	4	.	.863	4	.272

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Rata-rata kerusakan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.214	5	18	.952

4. Uji One Way ANOVA

ANOVA

Rata-rata kerusakan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17.955	5	3.591	86.184	.000
Within Groups	.750	18	.042		
Total	18.705	23			

5. Uji Lanjutan Post Hoc Tukey

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Rata-rata kerusakan

Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K (N)	K (-)	-2.5000*	.1443	.000	-2.959	-2.041
	K (+)	-.4500	.1443	.056	-.909	.009
	KP (1)	-1.3000*	.1443	.000	-1.759	-.841
	KP (2)	-.3000	.1443	.341	-.759	.159
	KP (3)	-1.6000*	.1443	.000	-2.059	-1.141
K (-)	K (N)	2.5000*	.1443	.000	2.041	2.959
	K (+)	2.0500*	.1443	.000	1.591	2.509
	KP (1)	1.2000*	.1443	.000	.741	1.659
	KP (2)	2.2000*	.1443	.000	1.741	2.659
	KP (3)	.9000*	.1443	.000	.441	1.359
K (+)	K (N)	.4500	.1443	.056	-.009	.909
	K (-)	-2.0500*	.1443	.000	-2.509	-1.591
	KP (1)	-.8500*	.1443	.000	-1.309	-.391
	KP (2)	.1500	.1443	.898	-.309	.609
	KP (3)	-1.1500*	.1443	.000	-1.609	-.691
KP (1)	K (N)	1.3000*	.1443	.000	.841	1.759
	K (-)	-1.2000*	.1443	.000	-1.659	-.741
	K (+)	.8500*	.1443	.000	.391	1.309
	KP (2)	1.0000*	.1443	.000	.541	1.459
	KP (3)	-.3000	.1443	.341	-.759	.159
KP (2)	K (N)	.3000	.1443	.341	-.159	.759
	K (-)	-2.2000*	.1443	.000	-2.659	-1.741

	K (+)	-.1500	.1443	.898	-.609	.309
	KP (1)	-1.0000*	.1443	.000	-1.459	-.541
	KP (3)	-1.3000*	.1443	.000	-1.759	-.841
	K (N)	1.6000*	.1443	.000	1.141	2.059
	K (-)	-.9000*	.1443	.000	-1.359	-.441
KP (3)	K (+)	1.1500*	.1443	.000	.691	1.609
	KP (1)	.3000	.1443	.341	-.159	.759
	KP (2)	1.3000*	.1443	.000	.841	1.759

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

Rata-rata kerusakan

Tukey HSD^a

Kelompok Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
K (N)	4	.250		
KP (2)	4	.550		
K (+)	4	.700		
KP (1)	4		1.550	
KP (3)	4		1.850	
K (-)	4			2.750
Sig.		.056	.341	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

Luas Kerusakan (Software ImageJ)

1. Analisis Deskriptif

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
K (N)	4	.0000	582.7848	375.094950	272.5643619
K (-)	4	23519.5494	29028.6886	25616.752700	2463.4706639
K (+)	4	2079.7560	5930.8576	3951.540850	1832.6387412
P (1)	4	7524.9712	14497.4586	9688.728250	3248.4617220
P (2)	4	875.9036	2926.2858	2132.042200	924.8650367
P (3)	4	7962.7300	17177.1014	13010.683100	4005.3015288
Valid N (listwise)	4				

2. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Luas Kerusakan Mukosa	K (N)	.263	4	.	.860	4	.259
	K (-)	.226	4	.	.903	4	.446
	K (+)	.244	4	.	.911	4	.487
	KP (1)	.359	4	.	.768	4	.056
	KP (2)	.236	4	.	.909	4	.475
	KP (3)	.192	4	.	.976	4	.878

a. Lilliefors Significance Correction

3. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Luas Kerusakan Mukosa

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.075	5	17	.119

4. Uji One Way ANOVA

ANOVA

Luas Kerusakan Mukosa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.761	5	1.352	49.483	.000
Within Groups	.465	17	.027		
Total	7.225	22			

5. Uji Lanjutan *Post Hoc* Tukey

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Luas Kerusakan Mukosa

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K (N)	K (-)	-25241.6577500 [*]	1754.7996 807	.000	-30818.472 424	-19664.84 3076
	K (+)	-3576.4459000	1754.7996 807	.360	-9153.2605 74	2000.368 774
	KP (1)	-9313.6333000 [*]	1754.7996 807	.001	-14890.447 974	3736.818 626
	KP (2)	-1756.9472500	1754.7996 807	.912	-7333.7619 24	3819.867 424
	KP (3)	-12635.5881500 [*]	1754.7996 807	.000	-18212.402 824	7058.773 476
	K (N)	25241.6577500 [*]	1754.7996 807	.000	19664.843 076	30818.47 2424
K (-)	K (+)	21665.2118500 [*]	1754.7996 807	.000	16088.397 176	27242.02 6524
	KP (1)	15928.0244500 [*]	1754.7996 807	.000	10351.209 776	21504.83 9124
	KP (2)	23484.7105000 [*]	1754.7996 807	.000	17907.895 826	29061.52 5174
K (+)	KP (3)	12606.0696000 [*]	1754.7996 807	.000	7029.2549 26	18182.88 4274
	K (N)	3576.4459000	1754.7996 807	.360	-2000.3687 74	9153.260 574
	K (-)	-21665.2118500 [*]	1754.7996 807	.000	-27242.026 524	16088.39 7176

		-5737.1874000*	1754.7996	.042	-	-
	KP (1)		807		11314.002	160.3727
					074	26
		1819.4986500	1754.7996	.899	-	7396.313
	KP (2)		807		3757.3160	324
					24	
		-9059.1422500*	1754.7996	.001	-	-
	KP (3)		807		14635.956	3482.327
					924	576
		9313.6333000*	1754.7996	.001	3736.8186	14890.44
	K (N)		807		26	7974
		-15928.0244500*	1754.7996	.000	-	-
	K (-)		807		21504.839	10351.20
					124	9776
		5737.1874000*	1754.7996	.042	160.37272	11314.00
KP (1)	K (+)		807		6	2074
		7556.6860500*	1754.7996	.005	1979.8713	13133.50
	KP (2)		807		76	0724
		-3321.9548500	1754.7996	.437	-	2254.859
	KP (3)		807		8898.7695	824
					24	
		1756.9472500	1754.7996	.912	-	7333.761
	K (N)		807		3819.8674	924
					24	
		-23484.7105000*	1754.7996	.000	-	-
	K (-)		807		29061.525	17907.89
					174	5826
		-1819.4986500	1754.7996	.899	-	3757.316
KP (2)	K (+)		807		7396.3133	024
					24	
		-7556.6860500*	1754.7996	.005	-	-
	KP (1)		807		13133.500	1979.871
					724	376
		-10878.6409000*	1754.7996	.000	-	-
	KP (3)		807		16455.455	5301.826
					574	226
		12635.5881500*	1754.7996	.000	7058.7734	18212.40
	K (N)		807		76	2824
KP (3)		-12606.0696000*	1754.7996	.000	-	-
	K (-)		807		18182.884	7029.254
					274	926

K (+)	9059.1422500*	1754.7996 807	.001	3482.3275 76	14635.95 6924
KP (1)	3321.9548500	1754.7996 807	.437	- 2254.8598 24	8898.769 524
KP (2)	10878.6409000*	1754.7996 807	.000	5301.8262 26	16455.45 5574

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

Luas Kerusakan Mukosa

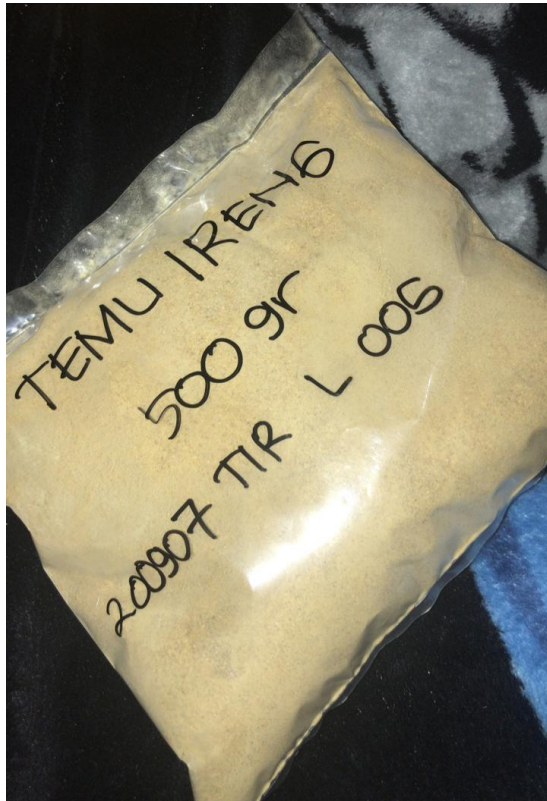
Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
K (N)	4	375.094950		
KP (2)	4	2132.042200		
K (+)	4	3951.540850		
KP (1)	4		9688.728250	
KP (3)	4		13010.683100	
K (-)	4			25616.752700
Sig.		.360	.437	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

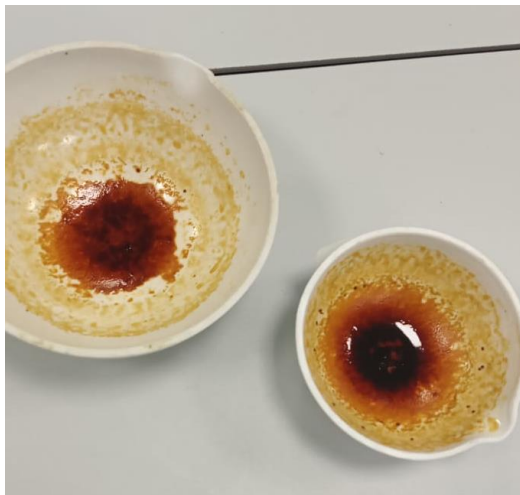
Lampiran 10. Dokumentasi Kegiatan



Simplisia Temu Ireng
(*Curcuma aeruginosa Roxb*)



**Proses Penyaringan Ekstrak
Metanol Cair Temu Ireng**



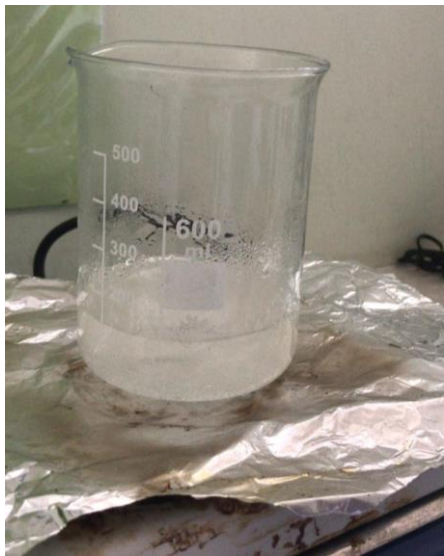
**Ekstrak Metanol Temu Ireng
Hasil Penyaringan**



**Ekstrak Metanol Temu Ireng
Setelah Dievaporasi**



Pemeliharaan Tikus Selama Penelitian di Kandang Hewan Coba



Pembuatan Larutan NaCMC 0,5%



Penimbangan Omeprazole



Pembuatan Larutan Ekstrak



Penghalusan Omeprazole



Dosis Stok Ekstrak Metanol Temu Ireng dan Omeprazol



Proses Penyondean Omeprazole, Ekstrak Metanol Temu Ireng dan Indometasin



Proses Pembedahan Organ Hewan Coba



Preparat Organ Lambung Tikus