

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK AIR TEH HIJAU (*Camelia sinensis*)
TERHADAP PERBAIKAN GAMBARAN MAKROSKOPIS PADA
MUKOSA LAMBUNG TIKUS STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Aloisia Dysi Ariani Candrasari

NIM. 155070100111072

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK AIR TEH HIJAU (*Camelia sinensis*)
TERHADAP PERBAIKAN GAMBARAN MAKROSKOPIS PADA
MUKOSA LAMBUNG TIKUS STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Aloisia Dysi Ariani Candrasari

NIM. 155070100111072

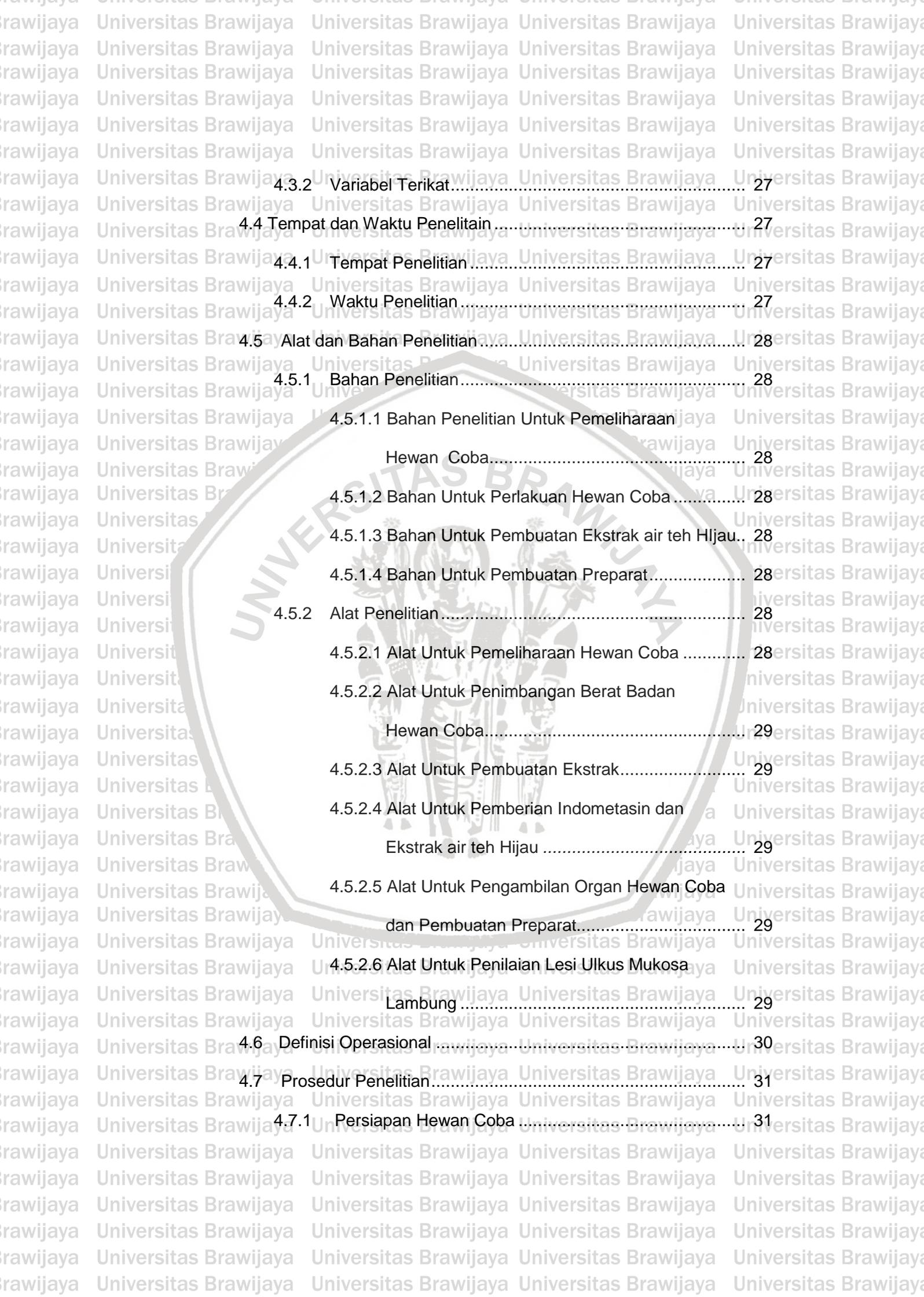
**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Abstrak.....	vii
Abstract.....	viii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung.....	5
2.2 Gastritis.....	8
2.2.1 Gastritis Hemoragik dan Erosif.....	9

2.2.2	Gastritis Aktif Kronik, Non Erosif	9
2.2.3	Gastritis Kelenjar Fundus Atrofi.....	10
2.3	Inflamasi.....	10
2.3.1	Inflamasi Akut.....	11
2.3.2	Inflamasi Kronik.....	12
2.4	Mediator Inflamasi.....	13
2.5	Cyclooxygenase	15
2.6	Obat Anti Inflamasi Non Steroid.....	17
2.6.1	Indometasin.....	18
2.7	Teh Hijau (<i>Camelia sinensis</i>).....	20
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konsep.....	23
3.2	Penjelasan Kerangka Konsep.....	24
3.3	Hipotesis Penelitian.....	24
BAB 4. METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian	25
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian	25
4.2.1	Populasi Penelitian	25
4.2.2	Sampel Penelitian	25
4.2.3	Kriteria Sampel	26
4.2.3.1	Kriteria Inklusi.....	26
4.2.3.2	Kriteria Eksklusi.....	27
4.2.3.3	Kriteria Drop Out.....	27
4.3	Variabel Penelitian.....	27
4.3.1	Variabel Bebas.....	27



4.3.2	Variabel Terikat.....	27
4.4	Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
4.4.1	Tempat Penelitian.....	27
4.4.2	Waktu Penelitian.....	27
4.5	Alat dan Bahan Penelitian.....	28
4.5.1	Bahan Penelitian.....	28
4.5.1.1	Bahan Penelitian Untuk Pemeliharaan Hewan Coba.....	28
4.5.1.2	Bahan Untuk Perlakuan Hewan Coba.....	28
4.5.1.3	Bahan Untuk Pembuatan Ekstrak air teh Hijau.....	28
4.5.1.4	Bahan Untuk Pembuatan Preparat.....	28
4.5.2	Alat Penelitian.....	28
4.5.2.1	Alat Untuk Pemeliharaan Hewan Coba.....	28
4.5.2.2	Alat Untuk Penimbangan Berat Badan Hewan Coba.....	29
4.5.2.3	Alat Untuk Pembuatan Ekstrak.....	29
4.5.2.4	Alat Untuk Pemberian Indometasin dan Ekstrak air teh Hijau.....	29
4.5.2.5	Alat Untuk Pengambilan Organ Hewan Coba dan Pembuatan Preparat.....	29
4.5.2.6	Alat Untuk Penilaian Lesi Ulkus Mukosa Lambung.....	29
4.6	Definisi Operasional.....	30
4.7	Prosedur Penelitian.....	31
4.7.1	Persiapan Hewan Coba.....	31

4.7.2	Pembuatan Model Tikus Gastritis	32
4.7.3	Pemberian Ekstrak air teh Hijau	32
4.7.4	Pengambilan Organ Hewan Coba dan Pembuatan Preparat	32
4.7.5	Proses Perhitungan Skor Derajat Keparahan Lesi	32
4.7.6	Bagan Alur Penelitian.....	33
4.7.7	Metode Pengumpulan Data.....	34
4.8	Analisis Data.....	34
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA		
5.1	Hasil Pemeriksaan Makroskopis Lambung Tikus.....	35
5.2	Analisis Data.....	38
5.2.1	Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	38
5.2.2	Uji <i>Mann-Whitney</i>	38
5.2.3	Uji Korelasi <i>Spearman</i>	38
BAB 6. PEMBAHASAN		
6.1	Pembahasan Hasil Penelitian	40
6.2	Keterbatasan Penelitian.....	43
BAB 7. PENUTUP		
7.1	Kesimpulan.....	44
7.2	Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....		45
LAMPIRAN 1		49
LAMPIRAN 2		50
LAMPIRAN 3		52
KETERANGAN KELAIKAN ETIK (“ <i>ETHICAL CLEARANCE</i> ”)		

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aloisia Dysi Ariani Candrasari

NIM : 155070100111072

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang membuat pernyataan,



Aloisia Dysi Ariani Candrasari

NIM. 155070100111072

ABSTRAK

Candrasari, Aloisia Dysi Ariani. 2018. *Efek Pemberian Ekstrak air teh Hijau (Camelia Sinensis) Terhadap Perbaikan Gambaran Makroskopis Pada Mukosa Lambung Tikus Strain Wistar Yang Diinduksi Indometasin*. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes. (2) dr. Syifa Mustika, Sp.PD.

Indometasin merupakan obat antiinflamasi non steroid yang banyak digunakan sebagai penghilang nyeri pada penyakit rematik dan memiliki efek yang kuat dalam menghambat prostaglandin. Pemberian Indometasin dalam jangka waktu yang lama akan meningkatkan resiko terjadinya tukak peptik. Teh hijau merupakan tanaman yang sangat banyak ditemui di Indonesia. Teh hijau mengandung senyawa flavonoid yang memiliki efek menghambat mediator-mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-8. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya efek antiinflamasi pada teh hijau terhadap perbaikan gambaran makroskopis mukosa lambung tikus strain wistar yang diinduksi Indometasin. Penelitian ini dilakukan dengan membagi tikus secara acak ke dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif yang diberi Indometasin 30mg/kgBB, dan 3 kelompok perlakuan yang masing-masing diberi ekstrak air teh hijau sebanyak 50mg/kgBB, 100mg/kgBB, dan 200mg/kgBB. Variabel yang dinilai adalah derajat keparahan tukak lambung dengan menggunakan skoring keparahan tukak Gusdinar. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan yang signifikan pada gambaran makroskopis mukosa lambung tikus antar kelompok perlakuan setelah diberi ekstrak air teh hijau ($p=0,002$). Pada uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan masing-masing kelompok perlakuan. Uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai korelasi sebesar 0,474 dengan signifikansi sebesar 0,074 ($p>0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa perlakuan apapun yang diberikan tidak memberikan perbedaan yang besar terhadap skoring keparahan tukak. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak air teh hijau mampu memperbaiki gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin pada dosis optimal sebesar 50mg/kgBB.

Kata kunci: indometasin, teh hijau, flavonoid, tukak peptik, Gusdinar

ABSTRACT

Candrasari, Aloisia Dysi Ariani. 2018. *Effects of Green Tea Aqueous Extract to The Improvement of Gastric Mucosal Epithelium Macroscopic Features in Wistar Strain Rats Induced by Indomethacin*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes. (2) dr. Syifa Mustika, Sp.PD.

Indomethacin is a non-steroidal anti-inflammatory drug that is widely used as a pain reliever in rheumatic diseases and has a strong effect in inhibiting prostaglandin. Provision of Indomethacin for a long time will increase the risk of peptic ulcer. Green tea is a plant that is very common in Indonesia. Green tea contains flavonoid compounds which have the effect of inhibiting inflammatory mediators such as IL-6, TNF- α , and IL-8. This study aims to prove the presence of anti-inflammatory effects on green tea to improve macroscopic features of rat gastric mucosa epithelium indomethacin-induced wistar strain. This research was conducted by dividing rats randomly into 5 groups, namely the negative control group, positive control group given Indomethacin 30 mg/kg body weight, and 3 treatment groups, each of which was given green tea extract as much as 50mg/kg body weight, 100mg/kg body weight, and 200mg/kg body weight. The variables assessed were the severity of gastric ulcer using the ulcer severity score of Gusdinar. The results of the Kruskal-Wallis test showed a significant difference in the macroscopic picture of rat gastric mucosa between treatment groups after being given green tea extract ($p = 0.002$). In the Mann-Whitney test obtained significant differences between the positive control groups with each treatment group. Spearman correlation test shows a correlation value of 0.474 with a significance of 0.074 ($p > 0.05$) so that it can be said that any treatment given does not give a big difference to the severity score of ulcers. The conclusion of this study is that green tea aqueous extract can improve the macroscopic features of rat gastric mucosa induced by indomethacin.

Keywords: indomethacin, green tea, flavonoids, peptic ulcer, Gusdinar

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum (tukak peptik) adalah ulserasi mukosa lambung atau duodenum yang diperburuk oleh penetrasi pepsin dan asam lambung berlebih pada sawar mukosanya (Floch, 2006). Ulkus peptikum belakangan ini sering terjadi pada orang-orang dewasa dengan riwayat penyakit gastritis (Floch, 2006).

Gastritis adalah peradangan akut permukaan mukosa lambung dengan erosi yang hanya terjadi pada bagian mukosa (Inayah, 2004). Suyono (2001) menyatakan bahwa berdasarkan beberapa penelitian prevalensi tukak lambung di Indonesia berkisar antara 6-15% dengan penderita umumnya berusia 20–50 tahun.

Salah satu penyebab tersering ulkus peptikum adalah penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) secara berlebihan dan terus-menerus (Hawkey & Atherton, 2010). Penggunaan OAINS yang berlebihan, misalnya indometasin, dapat menghambat pembentukan dari *cyclooxygenase* (COX), terutama COX1 yang berperan sebagai *housekeeping* bagi mukosa lambung. Penggunaan OAINS ini juga dapat melukai mukosa gastrointestinal. Disaat sawar mukosa lambung atau duodenum ini rusak, maka ulkus peptikum ini akan semakin berkembang. Penelitian endoscopic menunjukkan bahwa *ptechiae* ataupun erosi kecil di lapisan mukosa berkembang pada 15% - 30% pasien yang mengkonsumsi OAINS (Hawkey & Atherthon, 2010).

Salah satu contoh OAINS yang banyak dikonsumsi adalah Indometasin.

Penggunaan obat ini ditujukan untuk pasien rematik, gout, dan osteoarthritis serta memiliki efek penghambat prostaglandin yang kuat (Katzung *et al*, 2012).

Indometasin juga memiliki efek samping pada lambung, termasuk rasa nyeri dan pembentukan ulkus karena menghambat enzim COX secara non selektif (Strauss & Barbieri, 2014). Oleh karena itu, untuk menghadapi masalah ini, obat herbal bisa menjadi salah satu alternatif dalam mengobati tukak pada lambung maupun duodenum tersebut, mengingat banyak sekali penelitian yang berhasil membuktikan manfaat kandungan pada obat herbal baik sebagai antioksidan, antiinflamasi, maupun juga sebagai antibiotik.

Teh hijau (*Camelia sinensis*) merupakan salah satu jenis tanaman herbal yang berasal dari Cina. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Asia Tenggara sebagai bahan baku pembuatan obat tradisional (*herbal medicine*). Konsumsi teh hijau secara teratur dapat meningkatkan sistem pertahanan dan memperbaiki fungsi organ tubuh. Hal ini disebabkan teh hijau mengandung polifenol dalam jumlah yang tinggi. Bukti penelitian melaporkan bahwa kandungan polifenol pada daun teh hijau lebih tinggi dibanding teh hitam (Anindita *et al.*, 2012). Persentase kandungan polifenol pada daun teh hijau sebanyak 30-40%, sedangkan persentase kandungan polifenol pada daun teh hitam sebanyak 3-10 % (Zowail *et al.*, 2009).

Senyawa polifenol pada teh hijau yang paling terkenal bermanfaat sebagai antioksidan dan antiinflamasi adalah senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid ini terdiri dari berbagai jenis, seperti flavonol, antosianin, dan katekin. Katekin ini terbagi lagi menjadi beberapa tipe, yang paling terkenal di antaranya adalah *epicatechin* (EC), *epicatechin-3-gallate* (ECG), *epigallocatechin* (EGC),

epigallocatechin-3-gallate (EGCg) (Juneja et al., 2013). Dari antara semua polifenol, senyawa yang paling bernilai sebagai antioksidan adalah

epigallocatechin (EGC) dan *epigallocatechin gallate* (EGCg) (Ohe et al., 2001).

Ikigai et al. (1993) mengatakan bahwa kandungan polifenol dalam teh hijau dapat merusak lapisan lipid bilayer dari bakteri patogen, sehingga menghambat perkembangbiakan bakteri tersebut. Selain itu, EGCg juga menghambat mediator-mediator pro-inflamasi, seperti IL-6, TNF- α , dan IL-8, pada sel epitel usus besar (Juneja et al., 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang efek ekstrak air teh hijau terhadap perbaikan gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak air teh hijau mampu memperbaiki gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek ekstrak air teh hijau terhadap perbaikan gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menentukan dosis ekstrak air teh hijau yang dapat memperbaiki gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

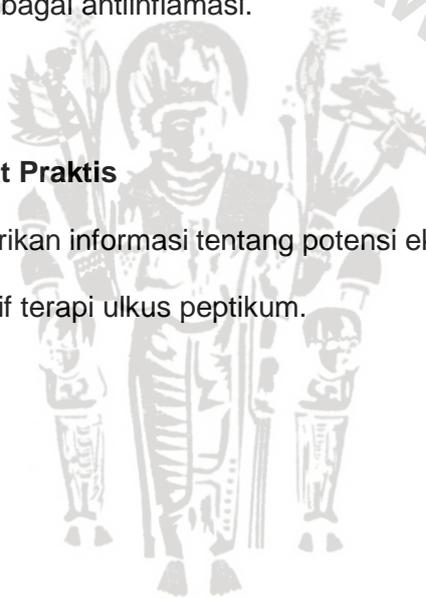
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai efek ekstrak air teh hijau sebagai antiinflamasi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi tentang potensi ekstrak air teh hijau sebagai alternatif terapi ulkus peptikum.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung

Lambung (gaster) merupakan bagian dari traktus gastrointestinal yang berbentuk seperti huruf J. Terletak di antara esofagus pars abdominalis dan intestinum, gaster berada di regio epigastrium, umbilikal, dan hipokondriakum sinistra abdomen (Kalanjati, 2014).

Lambung dibagi menjadi 4 regio:

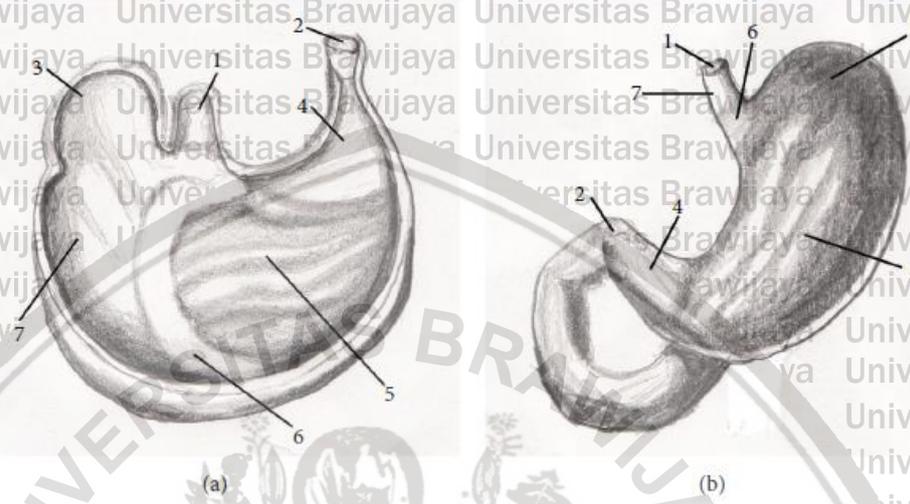
- a. ***pars cardiaca***, yang mengelilingi lubang esofagus ke dalam gaster;
- b. ***fundus gastricus***, area di atas *ostium cardium*;
- c. ***corpus gastricum***, daerah terluas dari gaster;
- d. ***pars pylorica***, yang terbagi menjadi *antrum pyloricum* dan *canalis pyloricus*.

Bagian paling distal dari *pars pylorica* gaster adalah pylorus (Kalanjati, 2014).

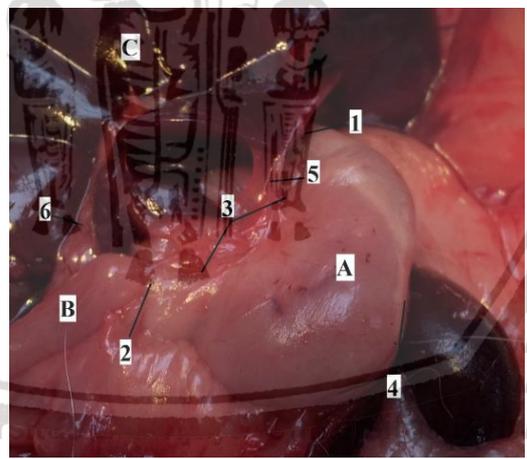
Ciri-ciri lain dari gaster:

- ***curvatura gastrica/ventriculi major***, tempat perlekatan ligamentum *gastrosplenicum/gastrolienale* dan *omentum majus*;
- ***curvatura gastrica/ventriculi minor***, tempat perlekatan omentum minus;
- ***incisura cardiaca***, yang membentuk sudut superior saat esofagus memasuki gaster;

- ***incisura angularis***, merupakan takik pada *curvatura gastrica/ventriculi minor* (Kalanjati, 2014).



Gambar 2.1 Perbedaan anatomi lambung tikus dan manusia.
 1: pars cardiaca, 2: pars pylorica, 3: fundus ventriculi, 4: glandulae pyloricae, 5: glandulae gastricae propriae, 6: glandulae cardiacae, 7: pars nonglandularis, (a) lambung tikus (*facies visceralis*), and (b) lambung manusia (*paries anterior*) (Vdoviakova et al., 2016).



Gambar 2.2 Morfologi perut tikus (*facies parietalis*).
 1: pars cardiaca, 2: pars pylorica, 3: curvatura ventriculi minor, 4: curvatura ventriculi major, 5: lig. hepatogastricum, 6: ductus hepaticus communis, A: ventriculus (*facies parietalis*), B: duodenum, and C: *facies visceralis hepatis* (Vdoviakova et al., 2016).

Gambaran makroskopik mukosa lambung tikus berupa lipatan-lipatan (*rugae*) seperti pada lambung manusia. Ada beberapa lipatan yang memiliki lipatan-lipatan ini, yaitu *glandula cardiaca* berlanjut menjadi *glandula gastrica propria* dan kemudian berlanjut menjadi *glandula pylorica* pada bagian pilorus lambung. Bagian yang tidak memiliki kelenjar dan nampak halus tanpa lipatan disebut *pars nonglandularis* (Vdoviakova et al., 2016).

Fungsi motorik lambung ada tiga:

1. penyimpanan sejumlah besar makanan, sampai makanan dapat diproses di lambung, duodenum, dan traktus intestinal bawah;
2. pencampuran makanan dengan sekresi dari lambung sampai membentuk suatu campuran cair disebut *kimus*; dan
3. pengosongan kimus dengan lambat dari lambung ke dalam usus halus pada kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan absorpsi yang tepat oleh usus halus (Ilyas, 2014).

Sawar lambung dan penetrasinya pada Gastritis. Absorpsi makanan dari lambung ke darah normalnya sangat rendah. Derajat absorpsi yang rendah ini terutama disebabkan oleh dua gambaran spesifik mukosa lambung: (1) lambung dilapisi oleh sel-sel mukosa yang sangat resisten, yang menyekresi mukus kental dan lengket, dan (2) mukosa lambung mempunyai taut erat (*tight junction*) antara sel-sel epitel yang berdekatan. (Guyton & Hall, 2014). Dua hal ini bersama-sama ditambah dengan hambatan-hambatan absorpsi lambung yang lain disebut "sawar lambung".

Secara normal sawar lambung cukup resisten terhadap difusi sehingga ion hydrogen berkonsentrasi tinggi dari cairan lambung sekalipun (rata-rata sekitar

100.000 kali konsentrasi ion hydrogen dalam plasma) jarang berdifusi bahkan untuk jarak yang berdekatan sekalipun, melalui mucus di sepanjang membra epitel. Pada Gastritis, permeabilitas sawar sangat meningkat. Ion hydrogen kemudian berdifusi ke dalam epitel lambung, mengakibatkan kerusakan tambahan dan menimbulkan suatu lingkaran setan kerusakan dan atrofi progresif mukosa lambung. Peristiwa ini juga mengakibatkan mukosa lambung rentan terhadap pencernaan oleh enzim peptik pencernaan, sehingga sering menyebabkan ulkus lambung (Guyton & Hall, 2014).

Atrofi Lambung. Pada banyak orang dengan gastritis kronis, mukosa secara bertahap menjadi semakin atrofi sampai sedikit atau tidak ada sekret pencernaan kelenjar lambung yang tersisa. Juga dianggap bahwa beberapa orang mempunyai automunitas terhadap mukosa lambung, ini juga akhirnya menyebabkan atrofi lambung. Hilangnya sekret lambung pada atrofi lambung menimbulkan aklihidria, dan kadang-kadang menimbulkan anemia pernisiiosa (Guyton & Hall, 2014).

2.2 Gastritis

Gastritis adalah proses inflamasi yang terjadi pada lapisan mukosa lambung. Gastritis bisa menjadi akut ataupun kronis, yang dibedakan karena manifestasi klinisnya yang berbeda (Cheli *et al.*, 1987).

Menurut Silbernagl (2006), secara sederhana gastritis dapat dibedakan atas 3 tipe utama, yaitu:

1. gastritis hemoragik dan erosif
2. gastritis aktif kronis, non-erosif
3. gastritis kelenjar fundus atrofi

2.2.1 Gastritis Hemoragik dan Erosif

Gastritis hemoragik dan erosif dapat disebabkan oleh berbagai hal, misalnya:

- penggunaan OAINS yang memiliki efek merusak mukosa yang bersifat lokal dan sistemik, yang dijelaskan secara lebih rinci pada subbab 2.6;
- iskemia, misalnya vaskulitis saat melakukan lari maraton;
- Stres (kegagalan multi-organ, luka bakar, pembedahan, trauma sistem saraf pusat); gastritis mungkin sebagian disebabkan oleh iskemia;
- Penyalahgunaan alkohol, zat kimia korosif;
- Trauma (gastroskopi, tertelannya benda asing, rasa enek, muntah, dll);
- Trauma radiasi.

Gastritis tipe ini dapat secara cepat menyebabkan ulkus akut dengan resiko perdarahan lambung yang masif atau perforasi dinding lambung (Silbernagl, 2006).

2.2.2 Gastritis Aktif Kronik, Non Erosif

Gastritis tipe ini biasanya terbatas pada antrum. Pada beberapa dekade terakhir penyebab penentunya telah menjadi semakin jelas, yaitu kolonisasi bakteri *Helicobacter pylori* pada antrum yang secara efektif dapat diobati dengan antibiotik. Kolonisasi *Helicobacter* tidak hanya mengurangi perlindungan mukosa, tetapi dapat juga merangsang lepasnya gastrin antrum dan sekresi getah lambung di fundus, suatu kondisi yang membantu terjadinya ulkus kronis (Silbernagl, 2006).

2.2.3 Gastritis Kelenjar Fundus Atrofi

Gastritis tipe ini paling sering terbatas di fundus, memiliki penyebab yang sangat berbeda. Pada keadaan ini, getah lambung dan plasma biasanya mengandung autoantibodi (terutama imunoglobulin G, infiltrasi sel plasma, dan limfosit B) terhadap bagian atau produk sel parietal seperti lipoprotein mikrosom, reseptor gastrin, karbohidrase, H⁺/K⁺ ATPase, dan faktor intrinsik. Akibatnya, sel parietal akan menjadi atrofi dan menyebabkan sekresi asam lambung dan faktor intrinsik akan menurun (Silbernagl, 2006).

2.3 Inflamasi

Menurut Ward (2010), inflamasi merupakan suatu respon tubuh sebagai pelindung dari kerusakan jaringan atau invasi mikroba, dimana respon ini memiliki tujuan untuk menghancurkan agen perusak dan membersihkan jaringan mati sehingga proses penyembuhan dan perbaikan jaringan bisa dimulai. Proses inflamasi membutuhkan durasi waktu yang berbeda-beda tergantung kerusakan yang terjadi, namun proses inflamasi yang berkepanjangan dalam beberapa kasus bisa mengakibatkan kerusakan jaringan yang meluas, disfungsi organ, hingga kematian.

Mikrosirkulasi berperan penting dalam memulai dan mempertahankan respon inflamasi dengan cara memicu perubahan struktur dan fungsi yang luas secara mikrovaskular. Perubahan yang terjadi meliputi berkurangnya kemampuan arteriol untuk dilatasi, menurunnya perfusi kapiler, melekatnya leukosit dan platelet dalam vena, meningkatnya koagulasi dan trombogenesis, meningkatnya permeabilitas vaskular terhadap air dan protein plasma, serta meningkatnya kecepatan proliferasi darah dan pembuluh limfatik. Perubahan yang terjadi akan

menyebabkan pergerakan sel inflamasi ke jaringan yang terluka, melemahkan agen perusak, mengisolasi area yang terluka dari jaringan sehat, serta mempersiapkan tempat untuk memulai proses regenerasi (Granger & Senchenkova, 2010).

2.3.1 Inflamasi Akut

Inflamasi akut merupakan proses pertama pada jaringan lokal dan pembuluh darah terhadap kerusakan, memiliki durasi waktu singkat, dan ditandai dengan eksudasi cairan dan plasma protein. Tujuan utama inflamasi akut adalah membersihkan agen perusak dan membatasi kerusakan jaringan. Proses ini dipicu oleh berbagai stimuli, seperti infeksi, trauma (tumpul dan penetrasi), senyawa kimia atau fisik, dan lain sebagainya (DeLong & Burkhart, 2007).

Inflamasi akut diawali dengan tahap vaskular. Vasodilatasi pada tahap vaskular melibatkan pembukaan kapiler pada arteriola yang menyebabkan kemerahan (eritema) dan panas. Hal ini diinduksi oleh aksi beberapa mediator inflamasi, terutama histamin dan nitrit oksida. Vasodilatasi dengan cepat diikuti keluarnya protein eksudat ke ruang ekstrasvaskuler, yang berperan dalam membatasi penyebaran mikroorganisme infeksius. Hilangnya protein plasma akan mengurangi tekanan osmotik intrakapiler dan meningkatkan tekanan osmotik cairan interstisial. Hasilnya, cairan akan berpindah ke jaringan dan menyebabkan bengkak, nyeri, dan gangguan fungsi. Cairan ini dinamakan sebagai eksudat dan proses akumulasi eksudat disebut sebagai eksudasi. Eksudat berguna untuk memindahkan sel dan komponen plasma yang berperan dalam proses inflamasi serta mengurangi racun (Porth, 2011).

Tahap inflamasi akut selanjutnya adalah tahap seluler yang melibatkan berpindahnya leukosit ke area kerusakan. Berpindahnya leukosit dan aktivasinya bisa dijabarkan secara singkat, yaitu adhesi, marginasi, transmigrasi, dan kemotaksis. Pengambilan leukosit menuju vena prekapiler difasilitasi dengan cara melambatnya aliran darah dan marginasi sepanjang permukaan pembuluh. Adhesi dan transmigrasi leukosit dari ruang vaskuler ke dalam jaringan ekstravaskuler difasilitasi oleh molekul adhesi komplementer pada permukaan leukosit dan endotel. Setelah itu, leukosit bergerak ke arah jaringan yang rusak karena ditarik oleh kemotaksis (Porth, 2011).

2.3.2 Inflamasi Kronik

Menurut McConell (2007), inflamasi kronik berkembang dari proses inflamasi akut yang rekuren atau respon lemah yang gagal memicu proses inflamasi akut. Jenis inflamasi ini memiliki durasi waktu yang lebih panjang dan berkaitan dengan proliferasi pembuluh darah, nekrosis jaringan, dan pembentukan jaringan parut, serta ditandai oleh infiltrasi sel mononuklear (makrofag, limfosit, dan sel plasma). Inflamasi kronik biasanya disebabkan oleh infeksi mikroorganisme persisten (*Mycobacterium tuberculosis* bisa memicu reaksi *delayed-immunity*), penyakit autoimun (seperti reumatoid arthritis), atau terpapar agen perusak secara persisten (seperti asap rokok). Tujuan dari inflamasi kronik adalah untuk memperbaiki jaringan penghubung, termasuk pembentukan pembuluh baru (angiogenesis). Pada akhir proses, akan terjadi pembentukan jaringan parut (sel parenkim yang hilang digantikan oleh sel fibroblas dan kolagen) atau proses inflamasi tetap berlanjut (pada area inflamasi, akan ditemukan

gabungan dari pembuluh darah baru, sel inflamasi, cairan edema, dan jaringan parut).

2.4 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi adalah substansi kimia yang berperan langsung pada aksi sel yang bertugas dalam inflamasi dan proses lainnya. Mediator ini bertugas memanggil sel ke dalam area luka, menentukan aksi spesifik apa yang dibutuhkan, dimana aksi ini dilakukan, dan berapa lama aksi ini dipertahankan (DeLong & Burkhart, 2013).

Mediator inflamasi endogen diproduksi dalam tubuh melalui serangkaian proses yang mengaktifkan bentuk inaktif suatu senyawa atau prekursor, atau produksi sel spesifik lainnya. Mediator endogen terbagi menjadi 3 kategori, yaitu *performed* (histamin dan serotonin), sintesis (Platelet Activating Factor / PAF, prostaglandin, leukotrien, dan sitokin), dan derivat plasma (sistem komplemen, klot, dan kinin) (DeLong & Burkhart, 2013).

Prostaglandin disintesis oleh semua tipe leukosit sebagai respon terhadap stimulus. Prostaglandin menyebabkan vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas vaskular, dan mempertajam rasa sensitif terhadap nyeri. Prostaglandin juga bisa menyebabkan bronkokonstriksi dan konstriksi otot polos, serta berperan dalam meningkatkan suhu tubuh (DeLong & Burkhart, 2013). PGE₂ merupakan salah satu prostanoide yang disintesis dari asam arakidonat, yang diproduksi dari membran fosfolipid oleh fosfolipase A₂. PGE₂ memiliki berbagai macam fungsi pada aktivitas biologis, termasuk respirasi, perlindungan traktus gastrointestinal, pengaturan tekanan darah, dan fungsi makrofag (Wild, 2005). Dari semua komponen prostaglandin, PGE₂ merupakan mediator yang paling menonjol dalam

inflamasi, demam, nyeri, dan memiliki fungsi fisiologis pada traktus gastrointestinal, ginjal, imunitas, dan sistem saraf sentral (Levin & Laufer, 2012).

TNF merupakan limfokin yang diproduksi oleh sistem imun dan mampu menyebabkan nekrosis hemorragik *in vivo* pada sel tumor. TNF juga bisa menghancurkan sel terkait respon inflamasi. TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang diketahui bisa menstimulasi peningkatan kemampuan adhesif leukosit lewat reseptor menuju lokasi inflamasi dengan cara mengekspresikan molekul adhesin, seperti *E-selectin* dan VCAM-1 pada sel endotel (Marme & Fusenig, 2008). Pada rheumatoid sinovium, TNF- α diproduksi dalam jumlah besar dan bisa menginduksi perubahan pada morfologi sel endotel vaskuler, serta meningkatkan migrasi dan ikatan leukosit pada jaringan inflamasi (Rugstad *et al*, 1992).

Interleukin merupakan protein yang penting dalam proliferasi protein. IL-1 diproduksi oleh makrofag dan menginduksi produksi IL-2 oleh sel T yang terstimulasi antigen. IL-2 menstimulasi proliferasi sel T dengan reseptor spesifik untuk IL-2, juga menginduksi produksi interferon dan digunakan sebagai obat anti kanker. IL-3 penting untuk diferensiasi sel T supresor. IL-1 β ditemukan dalam proses nyeri dan inflamasi dalam tingkat sentral dan perifer. IL-1 β memiliki mekanisme sebagai fasilitator aktivitas sinaps dan transmisi nyeri, serta memiliki kontribusi dalam perkembangan nyeri kronik (Ren & Torres, 2009).

Nitrit oksida merupakan molekul intraseluler dan interseluler yang berperan penting dalam proses fisiologi dan patologi, termasuk vasodilatasi, transmisi neuronal, modulasi imun, dan kontraksi jantung. Molekul ini memiliki waktu paruh kurang lebih 6 detik dalam tubuh dan sangat mudah terdifusi untuk mencapai sel secara cepat. Nitrit oksida bisa didapatkan dari konversi donor NO, seperti SNAP

(*S-nitroso-N-acetylpenicillamine*) atau disintesis dari substrat L-arginin dibantu oleh enzim NOS (Lei, 2008).

NO memiliki beberapa peran dalam perlindungan tubuh, seperti fungsi antimikroba dan menghambat pertumbuhan virus. Selain itu, NO juga mengurangi adhesi neutrofil dan platelet serta memiliki peran dalam pengaturan imun untuk aktivasi limfosit dan penolakan alograf. Walaupun demikian, NO dalam jumlah besar (terutama akibat ekspresi berlebihan iNOS) bisa menyebabkan kerusakan. Ekspresi iNOS berlebihan menyebabkan vasodilatasi berlebihan dan hipotensi sebagai mekanisme syok septik (Fukuuchi, 2001).

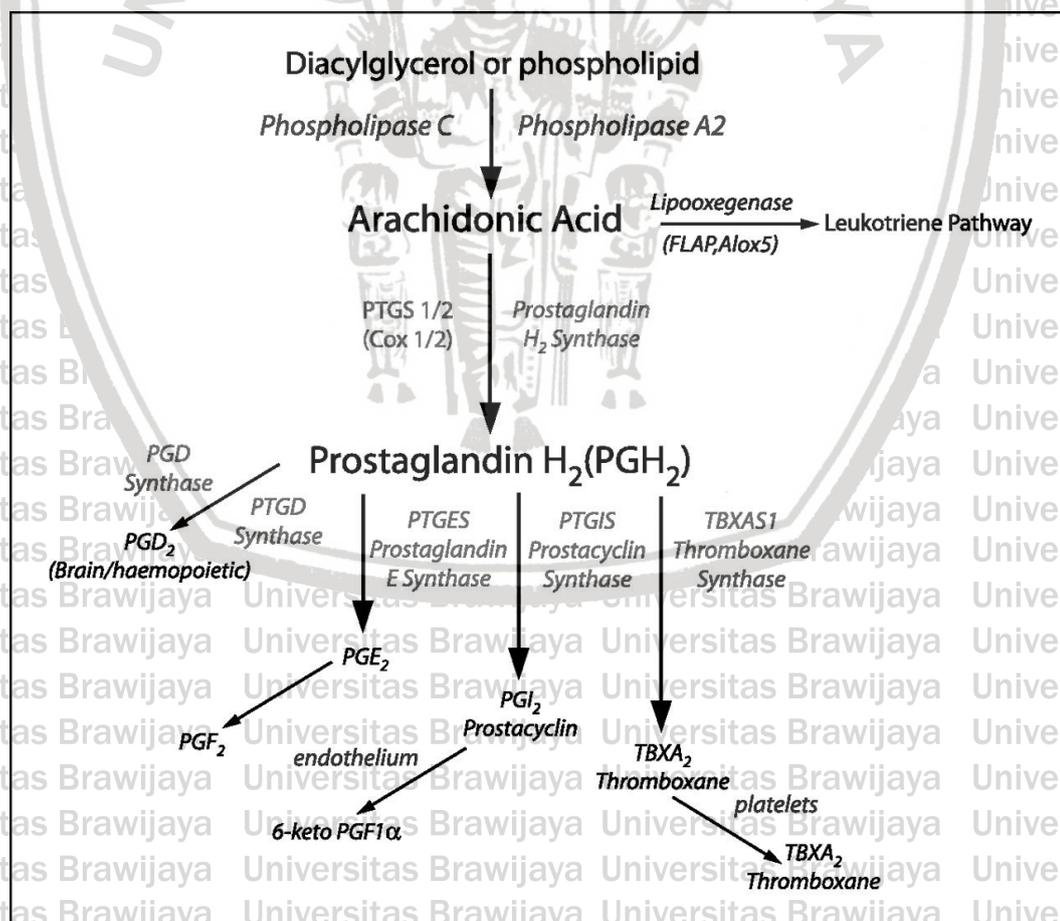
2.5. Cyclooxygenase (COX)

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim yang memiliki fungsi untuk katalis perubahan asam arakidonat menjadi komponen prostaglandin dan tromboksan yang aktif. Terdapat 2 bentuk COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 diproduksi secara luas dalam jaringan dan memiliki peran sebagai *housekeeping* atau menjaga. COX-2 diinduksi sebagai respon terhadap mediator biologis dan inflamasi. COX-2 diproduksi terutama di jaringan yang terluka sebagai mediator inflamasi dan sensitisasi reseptor terhadap stimulasi nyeri. COX-2 juga terdapat di otak (mediator demam dan berkontribusi terhadap persepsi nyeri), ginjal, pembuluh darah (sebagai vasodilator), dan kolon (Bountra *et al*, 2003).

Berdasarkan fungsi masing-masing COX, inhibisi COX bisa memicu berbagai efek menguntungkan maupun merugikan. Inhibisi COX-1 lebih banyak memicu efek yang merugikan, yaitu menyebabkan erosi dan ulserasi gaster serta mengganggu fungsi ginjal. Inhibisi COX-2 memicu lebih banyak efek yang

menguntungkan, yaitu menekan inflamasi dan demam serta meredakan nyeri (Lehne, 2013).

Asam arakidonat yang diproduksi oleh fosfolipase pada membran sel fosfolipid merupakan substrat untuk sintesis oleh COX. COX mengatalisir sintesis prostaglandin (PG) melalui 2 langkah. Pertama, terjadi de-oksigenase yang meng-oksigenase asam arakidonat menjadi PGG₂. Lalu, terjadi aktivitas peroksidase yang mengatalisir reduksi PGG₂ menjadi PGH₂. PGH₂ merupakan prekursor dari PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGI₂, dan tromboksan A₂ (TXA₂). Prostaglandin merupakan mediator yang penting untuk inflamasi, salah satunya berperan penting dalam perlindungan mukosa lambung dan pengaturan homeostasis renal (Gorski *et al*, 2001).



Gambar 2.3 Proses Sintesis Prostaglandin (Alreja *et al*, 2013)

2.6 Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) merupakan jenis obat yang berfungsi untuk menghambat sintesis prostaglandin (anti inflamasi). OAINS juga memiliki efek analgesik dan antipiretik, tetapi lebih banyak dipakai untuk efek anti inflamasinya. Efek anti inflamasi OAINS membutuhkan pemberian dosis yang lebih besar dibanding efek analgesik dan antipiretik. OAINS terbagi atas 7 kelompok, yaitu salisilat yang berkaitan dengan aspirin, derivat asam *para*-klorobenzoat, derivat pirazolon, derivat asam proprionat, fenamat, oksikam, dan asam fenilasetat (Kee & Hayes, 1996).

Aspirin merupakan agen anti inflamasi yang termasuk dalam kategori salisilat. Penggunaan aspirin ditujukan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, seperti trombosis arteri koroner dan *unstable angina*. Pemakaian aspirin dalam jangka lama akan meningkatkan risiko kanker kolon karena mekanisme menghambat COX yang dimilikinya (Katzung *et al*, 2012). Pemakaian aspirin dalam dosis tinggi untuk tujuan anti inflamasi akan menyebabkan rasa nyeri pada lambung karena aspirin bersifat non selektif terhadap *cyclooxygenase* (COX-1 sebagai pelindung mukosa lambung juga dihambat). Obat ini tidak boleh dipakai bersama OAINS lainnya, karena mengurangi kadar OAINS dalam darah dan mempengaruhi efektivitasnya (Kee & Hayes, 1996).

Golongan asam proprionat merupakan generasi baru OAINS. Obat ini memiliki efek anti inflamasi lebih kuat dari aspirin, tetapi menimbulkan efek samping iritasi gaster lebih kecil. Obat ini juga mudah terikat dengan protein. Ibuprofen merupakan obat yang banyak dipakai dari golongan asam proprionat. Reaksi yang merugikan, seperti diskrasia darah tidak banyak terjadi pada golongan obat ini (Kee & Hayes, 1996). Mirip dengan indometasin, ibuprofen

digunakan juga untuk menutup duktus arteriosus pada pasien infant. Dibandingkan dengan indometasin, ibuprofen mengurangi *output* urin lebih sedikit dan juga menyebabkan retensi cairan lebih jarang (Katzung *et al*, 2012).

Golongan fenamat banyak dipakai untuk keadaan artritis akut dan kronik.

Seperti kebanyakan OAINS pada umumnya, golongan fenamat juga memiliki efek samping berupa iritasi gaster. Efek samping lain yang ditimbulkan golongan ini adalah edema, pusing, tinnitus, dan pruritus. Contoh obat dari golongan ini adalah meklofenamat sodium monohidrat dan asam mefenamat (Kee & Hayes, 1996).

Natrium diklofenak merupakan contoh obat derivat asam fenilasetat. Efek analgesik dan anti inflamasinya serupa dengan aspirin, tetapi efek antipiretiknya lebih kecil. Obat ini ditujukan untuk pengobatan artritis reumatoid, osteoartritis, dan ankilosing spondilitis. Golongan asam fenilasetat memiliki efek samping yang serupa dengan OAINS lainnya (Kee & Hayes, 1996). Efek samping ulserasi gaster lebih jarang terjadi dibandingkan OAINS lainnya. Kombinasi diklofenak dengan misoprostol bisa menurunkan risiko ulserasi gaster, tetapi menimbulkan diare.

Alternatif lain, kombinasi diklofenak dengan omeprazole terbukti efektif mencegah pendarahan gaster, tetapi menimbulkan efek samping pada ginjal (Katzung *et al*, 2012).

2.6.1 Indometasin

Contoh obat dari golongan asam *para*-klorobenzoat adalah indometasin yang merupakan derivat dari indol. Penggunaan obat ini ditujukan untuk pasien rematik, gout, dan osteoartritis serta memiliki efek penghambat prostaglandin yang kuat. Obat ini juga bisa menghambat fosfolipase A dan C, mengurangi migrasi neutrofil, dan mengurangi proliferasi sel T dan B (Katzung *et al*, 2012). Indometasin

bersifat kompetitif terhadap obat lain dengan cara mengambil alih ikatan protein dari obat lain (indometasin mudah berikatan dengan protein) sehingga dapat menimbulkan toksisitas. Kelompok OAINS ini dapat menurunkan tekanan darah dan menyebabkan retensi natrium dan air (Kee & Hayes, 1996). Sama seperti aspirin, indometasin juga memiliki efek samping pada lambung, termasuk rasa nyeri dan pembentukan ulkus karena menghambat enzim COX secara non selektif (Strauss & Barbieri, 2014).

Efek antiinflamasi dicapai melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase secara tidak selektif, obat ini juga diketahui dapat menghambat migrasi leukosit polimorfonuklear (Caramis & Varonos, 1980; Roberts & Morrow, 2001). Obat ini memiliki sifat antiradang yang lebih poten dan analgetik-antipiretik yang mirip dengan obat-obat turunan salisilat. Efek analgetik dan antipiretik indometasin dicapai melalui kerja sistem saraf pusat dan perifer (Roberts & Morrow, 2001).

Indometasin banyak digunakan untuk mengatasi nyeri pada penyakit-penyakit seperti osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondyliti, bursitis, dan tendinitis. Dosis pemakaian Indometasin biasanya mulai dari 25 mg 3 kali sehari. Penggunaan indometasin pada dosis tinggi memiliki efek samping seperti halnya obat-obat antiinflamasi non-steroid yang lain. Efek samping tersebut antara lain gangguan pencernaan, reaksi anafilaksis, dermatitis, hipersensitivitas, serta gangguan pada sistem saraf pusat. (Anonim, 2007; Anonim, 2010). Indometasin dapat berinteraksi dengan beberapa obat antihipertensi, diuretik, probenesid, dan penggunaan bersama antikoagulan oral dapat berpotensi meningkatkan pendarahan saluran cerna (Roberts & Morrow, 2001).

2.7 Teh Hijau (*Camellia sinensis*)



Gambar 2.4 Daun Teh Hijau

Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i> (tumbuhan biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i> (tumbuhan biji belah)
Sub Kelas	: <i>Dilleniidae</i>
Ordo (bangsa)	: <i>Theales</i>
Familia (suku)	: <i>Theaceae</i>
Genus (marga)	: <i>Camellia</i>
Spesies (jenis)	: <i>Camellia sinensis</i>

Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan salah satu jenis tanaman herbal yang berasal dari Cina. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Asia Tenggara sebagai bahan baku pembuatan obat tradisional (*herbal medicine*). Teh hijau mempunyai pohon berdaun hijau yang memiliki tinggi 10 - 15 meter di alam bebas dan tinggi 0,6 - 1,5 meter jika dibudayakan sendiri. Daun dari tanaman ini berwarna hijau muda dengan panjang 5 - 30 cm dan lebar sekitar 4 cm. Tanaman ini memiliki bunga yang berwarna putih dengan diameter 2,5 - 4 cm dan biasanya berdiri sendiri atau saling berpasangan dua-dua (Ross, 2005). Buahnya berbentuk pipih,

bulat, dan terdapat satu biji dalam masing-masing buah dengan ukuran sebesar kacang (Biswas, 2006).

Konsumsi teh hijau secara teratur dapat meningkatkan sistem pertahanan dan memperbaiki fungsi organ tubuh. Hal ini disebabkan karena teh hijau mengandung polifenol dalam jumlah yang tinggi. Bukti penelitian melaporkan bahwa kandungan polifenol pada daun teh hijau lebih tinggi dibanding teh hitam (Anindita *et al.*, 2012). Persentase kandungan polifenol pada daun teh hijau sebanyak 30-40%, sedangkan persentase kandungan polifenol pada daun teh hitam sebanyak 3-10 % (Zowail *et al.*, 2009).

Senyawa polifenol pada teh hijau yang paling terkenal bermanfaat sebagai antioksidan dan antiinflamasi adalah senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid ini terdiri dari berbagai jenis, seperti flavonol, antosianin, dan katekin. Katekin ini terbagi lagi menjadi beberapa tipe, yang paling terkenal di antaranya adalah *epicatechin (EC)*, *epicatechin-3-gallate (ECG)*, *epigallocatechin (EGC)*, *epigallocatechin-3-gallate (EGCg)* (Juneja *et al.*, 2013). Dari antara semua polifenol, senyawa yang paling bernilai sebagai antioksidan adalah *epigallocatechin (EGC)* dan *epigallocatechin gallate (EGCg)* (Ohe *et al.*, 2001).

Ikigai *et al.* (1993) mengatakan bahwa kandungan polifenol dalam teh hijau dapat merusak lapisan lipid bilayer dari bakteri patogen, sehingga menghambat perkembangbiakan bakteri tersebut. Selain itu, EGCg juga menghambat mediator-mediator pro-inflamasi, seperti IL-6, TNF- α , dan IL-8, pada sel epitel usus besar (Juneja *et al.*, 2013).

Untuk memenuhi permintaan minuman penyegar, pelarut yang umum dipakai dalam mengekstraksi teh hijau kering adalah air, karena memiliki sifat inderawi (warna, rasa dan aroma) terbaik. Permintaan farmasi yang menghendaki kadar bahan aktif sebagai indikator paling penting, maka ekstrak aseton 70% merupakan pilihan terbaik. Ekstrak etanol 70% juga dapat digunakan dalam memenuhi industri farmasi (Shabri & Rohdiana, 2016).

Uraian bahan	Kadar Polifenol (%)	Warna powder ekstrak (A-E)	Air seduhan		
			Warna (1-5)	Rasa (21-49)	Aroma (1-5)
Ekstrak Aseton 70%	50,08±1,37	(B) Hijau gelap kecoklatan	(4) Hijau gelap kekuningan	(41) Sepet, strength, hars/mentah	(c) Khas teh-normal
Ekstrak Etanol 70%	43,24±0,37	(B) Hijau kecoklatan	(5) Hijau kekuningan	(41) Sepet, strength, hars/mentah	(c) Khas teh-normal
Ekstrak Etil asetat	45,14±1,85	(B) Kekuningan	(4) Kuning kehijauan	(41) Sepet, Strength	(d) Sedikit bau etil asetat
Ekstrak Air	40,47±0,55	(B) Hijau kecoklatan terang	(4) Hijau kekuningan terang	(45) Strength	(c) Khas teh-normal
Ekstrak Diklorometan	11,03±0,30	(B) Hijau gelap	(3) Hijau	(35) Soft, hars, mentah	(d) Daun mentah

Gambar 2.5 Tabel Karakter Kimia, Fisik dan Inderawi Ekstrak Polifenol Teh

Hijau dari Beberapa Pelarut (Shabri & Rohdiana, 2016)

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Pemberian Indometasin sebagai anti nyeri akan menghambat enzim *cyclooxygenase* secara non-selektif, baik COX-1 maupun COX-2, sehingga tidak ada pembentukan prostaglandin dan nyeri tidak terjadi. COX-1 merupakan *housekeeping* bagi tubuh, karena berfungsi untuk melindungi mukosa lambung dari iritasi karena asam lambung. Penghambatan COX-1 akan menyebabkan proteksi mukosa lambung menurun, sehingga lambung akan mudah mengalami iritasi. Iritasi terus-menerus akan memicu inflamasi.

Ekstrak air teh hijau memiliki mekanisme untuk mencegah terjadinya inflamasi dengan menghambat keluarnya mediator-mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-8, dan IL-6. Target penelitian ini adalah untuk melihat efek ekstrak air teh hijau terhadap perbaikan gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

3.3 Hipotesis Penelitian

Ekstrak air teh hijau mampu memperbaiki gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan untuk penelitian ini adalah eksperimental dengan desain studi *The Randomized Control Group Posttest Only Design*, yaitu pengelompokkan sampel secara acak dalam beberapa kelompok sebagai variabel independen dan diberi *post-test*. Nilai-nilai *post-test* kemudian dibandingkan untuk menentukan efektivitas ekstrak air teh hijau terhadap perbaikan gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar.

4.2.2 Sampel Penelitian

Penentuan sampel berdasarkan rumus Federer $(t - 1) (r - 1) \geq 15$ dimana t = jumlah perlakuan dan r = jumlah replikasi (Maryanto dan Fatimah, 2004). Dari sejumlah sampel ini akan diuji dengan level signifikansi 95%.

$$(t - 1) (r - 1) \geq 15$$

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

$$4 (r - 1) \geq 15$$

$$(r - 1) \geq 3,75$$

$$r \geq 4,75 \approx r \geq 5$$

Dari hasil perhitungan diatas, untuk penelitian ini dibutuhkan sampel sebanyak 5 ekor tikus pada setiap kelompok perlakuan. Disini akan diberikan 5 perlakuan, sehingga akan ada 5 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, sehingga total jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 25 ekor dengan rincian tiap kelompok sebagai berikut:

- a. Kelompok A (K-) : Tikus yang tidak diberi perlakuan apapun
- b. Kelompok B (K+) : Tikus model ulkus peptikum yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB
- c. Kelompok C (P1) : Tikus model ulkus peptikum dan diberi ekstrak air teh hijau 50 mg/kgBB
- d. Kelompok D (P2) : Tikus model ulkus peptikum dan diberi ekstrak air teh hijau 100 mg/kgBB
- e. Kelompok E (P3) : Tikus model ulkus peptikum dan diberi ekstrak air teh hijau 200 mg/kgBB

4.2.3 Kriteria Sampel

4.2.3.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus berjenis kelamin jantan
- b. Umur 2-3 bulan
- c. Berat badan 150-200 gram
- d. Kondisi sehat, aktif, dan tidak ada kelainan anatomik

4.2.3.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang sakit dan mati selama masa perlakuan.
- b. Tikus yang selama penelitian tidak mau makan.

4.2.3.3 Kriteria Drop Out

Tikus dinyatakan drop out apabila sesuai kriteria eksklusi dan diganti tikus lain yang sesuai dengan kriteria inklusi, sehingga didapat jumlah tikus sesuai ketentuan sampel.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dari penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak air teh hijau.

4.3.2 Variabel Terikat (Dependen)

Variabel terikat dari penelitian ini adalah gambaran makroskopik mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

4.4.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.4.2 Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan antara bulan Juni-Juli 2018.

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Bahan Penelitian

4.5.1.1 Bahan untuk Pemeliharaan Hewan Coba

- a. Pakan tipe ABS dicampur dengan tepung terigu dan air
- b. Sekam

4.5.1.2 Bahan untuk Perlakuan Hewan Coba

- a. Indometasin 30mg/kgBB (Purnawati, 2009)
- b. Akuades

4.5.1.3 Bahan untuk Pembuatan Ekstrak air teh Hijau

- a. Bubuk teh hijau
- b. Akuades

4.5.1.4 Bahan untuk Pembuatan Preparat

- a. Normal saline

4.5.2 Alat Penelitian

4.5.2.1 Alat untuk Pemeliharaan Hewan Coba

- a. Kandang tikus berupa kotak plastik yang diisi sekam dan ditutup dengan kawat. Ukuran kandang 15cm x 30 cm x 42 cm, masing masing kandang berisi 5 ekor tikus
- b. Wadah air minum tikus
- c. Spidol untuk memberi identitas tikus

4.5.2.2 Alat untuk Penimbangan Berat Badan Hewan Coba

- a. Timbangan sartorius 1103

4.5.2.3 Alat untuk Pembuatan Ekstrak

- a. Neraca analitik
- b. Cawan petri
- c. Gelas ukur
- d. Botol plastik untuk sampel
- e. Pengaduk

4.5.2.4 Alat untuk Pemberian Indometasin dan Ekstrak air teh Hijau

- a. Sonde
- b. Spuit 1 cc

4.5.2.5 Alat untuk Pengambilan Organ Hewan Coba dan Pembuatan Preparat

- a. *Handscoon*
- b. Papan bedah
- c. Pinset
- d. Pisau bedah (*scalpel*)
- e. Gunting
- f. Jarum
- g. Botol plastik untuk sampel

4.5.2.6 Alat Penilaian Lesi Ulkus Mukosa Lambung

- a. Alas gabus yang dilapisi kain
- b. Jarum pentul
- c. Jangka sorong
- d. Kamera 24mp dengan resolusi 5192 x 3648

4.6 Definisi Operasional

- a. Ekstrak air teh hijau

Bubuk teh hijau diperoleh dari kebun teh lawang yang diekstraksi menggunakan pelarut akuades. Dosis yang digunakan sebesar 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB (Ramadan *et al*, 2009). Ekstrak air teh hijau diberikan secara peroral kepada tikus sehari sekali selama tiga hari menggunakan sonde. Dosis pertama diberikan 6 jam setelah penginduksian indometasin. Kandungan teh hijau yang dipercaya dapat menghambat mediator pro inflamasi adalah senyawa flavonoidnya, lebih spesifiknya lagi senyawa ini disebut *Epigallocatechin-gallate (EGCg)* (Juneja *et al.*, 2013).

- b. Gambaran makroskopik mukosa lambung tikus berupa lipatan-lipatan (*rugae*) seperti pada lambung manusia. Lipatan ini terdapat pada *pars glandularis* lambung tikus. Bagian yang tidak memiliki kelenjar dan nampak halus tanpa lipatan disebut *pars nonglandularis* (Vdoviakova *et al.*, 2016).

Ulkus dapat ditemui pada kedua pars tersebut dengan bentuk bulat lonjong, dasar nekrosis dan terdapat indurasi pada tepinya (Tomisato, 2001).

c. Keparahan ulkus diukur dengan menghitung jumlah ulkus yang terbentuk.

Ulkus terbentuk dievaluasi dengan skor yang telah ditetapkan oleh

Gusdinar *et al* (Gusdinar *et al.*, 2009) seperti tersaji pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Skoring Keparahan Ulkus (Gusdinar *et al.*, 2009)

Jumlah Ulkus	Skor
Lambung normal	1
Bintik berdarah	2
Jumlah ulkus 1-3 buah	3
Jumlah ulkus 4-6 buah	4
Jumlah ulkus 7-9 buah	5
Jumlah ulkus > 9 buah	6

d. Indometasin merupakan turunan dari senyawa indol yang masuk dalam

OAINS golongan asam *para*-klorobenzoat. Indometasin banyak digunakan

untuk mengatasi nyeri pada penyakit-penyakit seperti osteoarthritis,

rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, bursitis, dan tendinitis. Sama

seperti aspirin, indometasin juga memiliki efek samping pada lambung,

termasuk rasa nyeri dan pembentukan ulkus karena menghambat enzim

COX secara non selektif (Strauss & Barbieri, 2018).

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Dilakukan adaptasi terhadap tikus selama 1 minggu. Pakan yang

digunakan untuk tikus adalah pakan ayam jenis ABS dicampur dengan tepung

terigu dan air.

4.7.2 Pembuatan Model Tikus Gastritis

Indometasin dengan dosis 30 mg/kgBB (Purnawati, 2009) dilarutkan dalam akuades, kemudian diberikan pada tikus per oral dengan menggunakan sonde. Indometasin diberikan kepada tikus sebanyak 1 kali dosis setelah tikus dipuaskan 8 jam sebelumnya dengan akses bebas untuk minum.

4.7.3 Pemberian Ekstrak Air Teh Hijau

Bubuk teh hijau dilarutkan dalam akuades dan diberikan per oral dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. 6 jam setelah pemberian indometasin, ekstrak air teh hijau diberikan kepada tikus sebanyak sekali dalam 24 jam selama 3 hari. Pemberian ekstrak air teh hijau menggunakan sonde.

4.7.4 Pengambilan Organ Hewan Coba dan Pembuatan Preparat

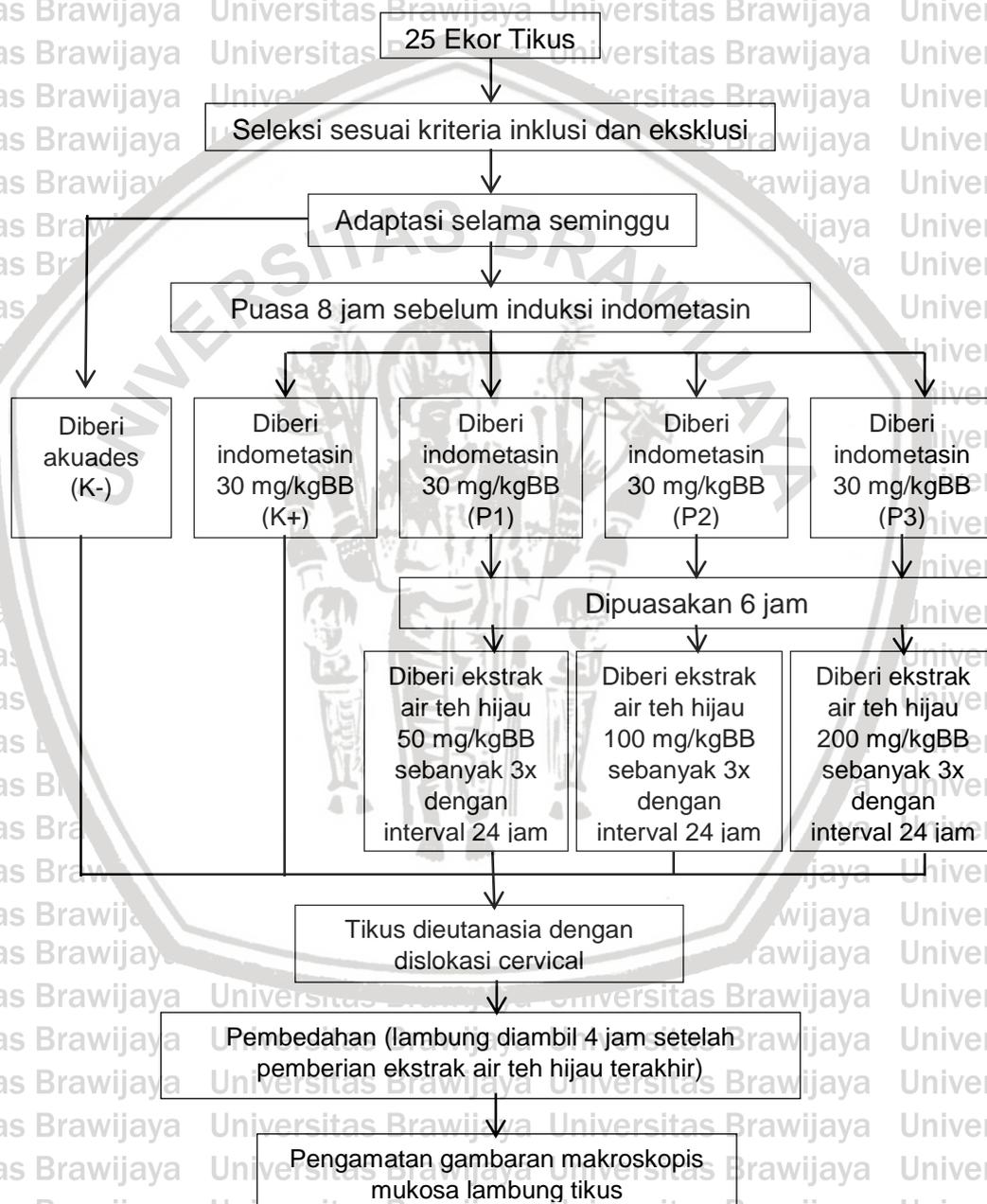
Setelah tikus diinduksi dengan indometasin dan diberi ekstrak air teh hijau, dilakukan pembedahan pada tikus. Sebelumnya, tikus dieutanasia aktif dengan dislokasi *cervical*. Setelah itu, tikus dibedah, kemudian lambungnya diambil untuk diamati gambaran makroskopis mukosa lambung. Setelah diambil, lambung dibelah secara vertikal dengan scalpel dan dibersihkan dengan normal saline sebelum diamati dengan alat.

4.7.5 Proses Perhitungan Skor Derajat Keparahan Lesi

Lambung tikus diletakkan di atas gabus yang sudah dialasi kain. Setelah itu, pengambilan gambar dengan menggunakan kamera untuk bahan dokumentasi. Lalu, dilakukan perhitungan jumlah lesi ulkus secara langsung pada

lambung di setiap kelompok tikus. Setelah itu, evaluasi ulkus yang terbentuk dengan skor yang telah ditetapkan Gusdinar *et al.* (2009).

4.7.4 Bagan Alur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan alur penelitian

4.7.5 Metode Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan cara observasi eksperimental oleh peneliti. Setelah pembedahan, dilakukan observasi pada permukaan mukosa lambung tikus yang dibuat di laboratorium Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.8 Analisis Data

Data hasil penelitian disajikan dalam skala ordinal, kemudian dianalisis dengan statistik non-parametrik menggunakan uji *Kruskal-Wallis* untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan pada tiga atau lebih kelompok.

Selanjutnya, dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui signifikansi hubungan antar kelompok perlakuan. Kemudian, dilakukan uji korelasi *Spearman* untuk mengetahui seberapa kuat hubungan antar variabel dan arah korelasi. Analisa data menggunakan program SPSS dengan derajat kepercayaan 95% dan $\alpha=0,05$.

Uji statistik dinyatakan signifikan apabila $p<0,05$.

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Setelah dilakukan penelitian dengan tujuan untuk membuktikan ada atau tidaknya efek antiinflamasi dari ekstrak air teh hijau terhadap mukosa lambung tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi Indometasin, didapatkan hasil seperti berikut.

5.1 Hasil Pemeriksaan Makroskopis Lambung Tikus

Setelah dilakukan pembedahan, lambung tikus diamati secara makroskopis dan ditentukan derajat keparahannya berdasarkan skoring Gusdinar (2009). Dari pengamatan tersebut didapatkan hasil seperti pada tabel 5.1.

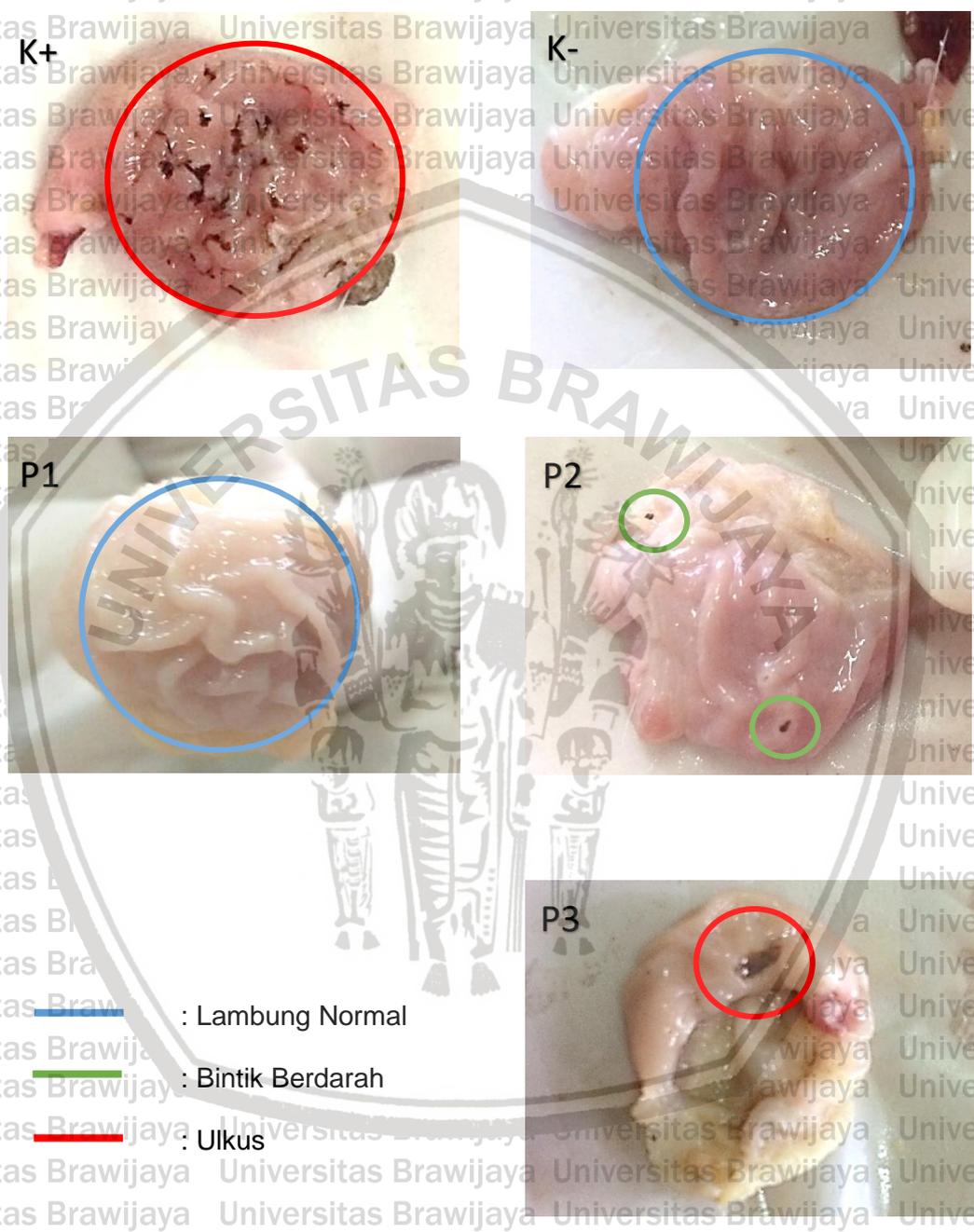
Tabel 5.1 Skoring Derajat Keparahan Lesi Mukosa Lambung

Kelompok	Tikus ke-				
	1	2	3	4	5
Kontrol Negatif (K-)	1	1	1	1	1
Kontrol Positif (K+)	4	4	3	6	4
Perlakuan 1 (P1)	1	1	1	1	1
Perlakuan 2 (P2)	1	4	2	2	1
Perlakuan 3 (P3)	2	2	1	1	3

Ket: Skor 1 = lambung normal
 Skor 2 = bintik berdarah
 Skor 3 = jumlah ulkus 1-3
 Skor 4 = jumlah ulkus 4-6
 Skor 5 = jumlah ulkus 7-9
 Skor 6 = jumlah ulkus >9

Tabel 5.1 menunjukkan hasil skoring tiap tikus pada masing-masing kelompok. Kontrol negatif adalah kelompok tanpa perlakuan. Kontrol positif adalah model ulkus gaster yang diberikan Indometasin 30mg/kgBB. Perlakuan 1 (P1) adalah model ulkus gaster yang diberikan ekstrak air teh hijau 50mg/kgBB.

Perlakuan 2 (P2) adalah model ulkus gaster yang diberikan ekstrak air teh hijau 100mg/kgBB. Perlakuan 3 (P3) adalah model ulkus gaster yang diberikan ekstrak air teh hijau 200mg/kgBB. Pada tabel ditunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif didapatkan skoring 1 yang menunjukkan lambung normal, karena kelompok ini tidak diinduksi Indometasin. Pada kelompok kontrol positif didapatkan skoring berkisar 3-6 yang menunjukkan terbentuk ulkus sebanyak 1 sampai lebih dari 9 buah. Pada kelompok perlakuan 1, ditemukan skoring 1 yang menunjukkan lambung kembali menyerupai lambung normal. Pada kelompok perlakuan 2, ditemukan skoring berkisar 1-4 yang menunjukkan terdapat tikus yang lambungnya kembali menyerupai normal namun ada juga tikus yang membentuk ulkus sebanyak 1-6 buah. Pada kelompok perlakuan 3, ditemukan skoring berkisar 1-3 yang menunjukkan terdapat tikus yang lambungnya kembali menyerupai normal namun ada juga tikus yang membentuk ulkus sebanyak 1-3 buah.



Gambar 5.1 Gambaran Makroskopis Tiap Kelompok Percobaan. Pada setiap kelompok dilakukan pengulangan sebanyak 5x.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji *Kruskal-Wallis*

Uji *Kruskal-Wallis* adalah uji nonparametrik yang digunakan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan tiga atau lebih kelompok data sampel. Perbedaan dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada penelitian ini menunjukkan nilai $p = 0,002$ sehingga dapat dikatakan ada perbedaan yang signifikan pada gambaran makroskopis mukosa lambung tikus (P1, P2, P3) setelah diberi ekstrak air teh hijau.

Tabel 5.2 Hasil Uji *Kruskal Wallis*

	Preparat	N	Mean Rank	Chi-square	df	Sig.
Skor	K-	5	7,50	16,982	4	,002
	K+	5	22,40			
	P1	5	7,50			
	P2	5	14,10			
	P3	5	13,50			
	Total	25				

5.2.2 Uji *Mann Whitney*

Uji *Mann Whitney* digunakan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan dari dua sampel yang tidak berpasangan. Perbedaan yang signifikan ditandai dengan nilai $p < 0,05$. Hasil uji *Mann Whitney* ditunjukkan dalam tabel berikut.

Tabel 5.2 Hasil Uji *Mann-Whitney*

	K-	K+	P1	P2	P3
K-		0,005	1,000	0,053	0,053
K+	0,005		0,005	0,030	0,010
P1	1,000	0,005		0,053	0,053
P2	0,053	0,030	0,053		0,911
P3	0,053	0,010	0,053	0,911	

Tabel menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol positif dan kontrol negatif ($p < 0,05$) dan antara kontrol positif dengan masing-masing kelompok perlakuan (P1, P2, P3) ($p < 0,05$). Sedangkan hasil perbandingan antar kelompok perlakuan (P1, P2, P3) menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$).

5.2.3 Uji Korelasi Spearman

Uji korelasi Spearman adalah uji statistik nonparametrik yang digunakan untuk mengetahui korelasi antara 2 variabel di mana skala datanya adalah ordinal. Dikatakan mempunyai korelasi yang signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Hasil uji korelasi dari ketiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) menunjukkan koefisien korelasi perlakuan terhadap skoring Gusdinar sebesar 0,474 yang berarti mempunyai hubungan yang sedang dengan signifikansi sebesar 0,074 ($p > 0,05$) sehingga menunjukkan bahwa hubungan tersebut tidak signifikan. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan apapun yang diberikan akan memberikan efek yang sama terhadap skoring keparahan ulkus Gusdinar.

BAB VI PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Ulcer peptikum adalah ulserasi mukosa lambung atau duodenum yang diperburuk oleh penetrasi pepsin dan asam lambung berlebih pada sawar mukosanya (Floch, 2006). Pembentukan ulkus peptikum dapat disebabkan oleh banyak faktor. Faktor yang paling sering menyebabkan ulkus peptikum adalah infeksi bakteri *Helicobacter pylori* dan penggunaan OAINS yang berlebihan serta terus-menerus (Floch, 2006). Penggunaan OAINS, dalam hal ini Indometasin, yang berlebihan dan terus-menerus dapat menyebabkan tidak terbentuknya prostaglandin sebagai *housekeeping* bagi mukosa lambung. Hal ini dikarenakan Indometasin bekerja dengan menghambat COX-1 dan COX-2 secara tidak selektif, sehingga COX-1 yang seharusnya berfungsi untuk proteksi mukosa lambung ikut terhambat.

Penelitian ini menggunakan ekstrak daun teh hijau dikarenakan teh hijau mengandung senyawa polifenol yang tinggi yang dapat berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa polifenol ini adalah senyawa flavonoid yang mempunyai turunan lagi yaitu senyawa katekin. Senyawa katekin ini dibagi lagi menjadi beberapa tipe, salah satu yang paling terkenal di antaranya dan akan digunakan dalam penelitian ini adalah *epigallocatechin-3-gallate (EGCg)* (Ohe et al., 2001). Menurut beberapa penelitian yang telah dilakukan, EGCg memiliki efek antioksidan, antikanker, antibiotik, dan antiinflamasi. Mekanisme EGCg sebagai antiinflamasi adalah dengan menghambat mediator-mediator pro inflamasi, seperti

IL-6, TNF- α , dan IL-8 pada sel epitel pencernaan (Juneja et al., 2013). Oleh karena itu, untuk melihat efek antiinflamasi pada daun teh hijau ini perlu dilakukan penelitian menggunakan hewan coba. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan ada atau tidaknya efek antiinflamasi dari ekstrak air teh hijau terhadap mukosa lambung tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi Indometasin. Parameter yang dilihat adalah skor derajat keparahan ulkus dari kelompok yang diberi ekstrak air teh hijau. Penilaian derajat keparahan ulkus pada penelitian ini menggunakan skoring Gusdinar.

Adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (K-) dan kontrol positif (K+) terhadap skor keparahan lesi mukosa lambung dikarenakan kelompok kontrol positif diinduksi dengan Indometasin 30mg/kgBB, sedangkan kontrol negatif tidak. Hal ini didukung teori oleh Tamisato (2001) yang menunjukkan bahwa pemberian indometasin dalam jangka waktu yang pendek dapat menstimulasi terjadinya nekrosis sel-sel mukosa lambung, sehingga akan memicu keluarnya mediator-mediator inflamasi yang menyebabkan peradangan.

Indometasin bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase secara tidak selektif, sehingga akan menyebabkan dihambatnya produksi prostaglandin.

Prostaglandin memang dapat berfungsi sebagai mediator inflamasi, namun prostaglandin juga memiliki fungsi penting dalam peristiwa-peristiwa fisiologis berbagai organ, misalnya pada traktus gastrointestinal prostaglandin memiliki efek protektif. Prostaglandin akan meningkatkan resistensi selaput lendir terhadap iritasi mekanis, kimiawi, termis, maupun osmotis. Prostaglandin juga meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung sehingga dapat menurunkan sekresi mukosa lambung. Penelitian oleh Kartasasmita (2011) menunjukkan

bahwa penurunan kadar prostaglandin pada selaput lendir dapat menginduksi terjadinya tukak.

Perbedaan yang signifikan juga didapatkan pada uji *Mann-Whitney* antara masing-masing kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif. Hal ini dimungkinkan dapat terjadi karena adanya efek dari kandungan yang terdapat pada ekstrak air teh hijau yang berfungsi sebagai antiinflamasi, dimana menurut *Juneja et al.* (2013) senyawa yang menunjukkan besar sebagai antiinflamasi pada teh hijau adalah senyawa flavonoid, lebih khususnya *EGCg* yang merupakan salah satu senyawa katekin. *EGCg* ini telah diteliti dapat menghambat mediator-mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-8.

Pada ada uji *Kruskal-Wallis* apabila dilihat dari mediannya, kelompok perlakuan 2 dan 3 memiliki median yang dua kali lipat lebih tinggi dari median kelompok perlakuan 1. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB memiliki efek prooksidan yang membuat skoring semakin tinggi (memburuk). Teh hijau ternyata bersifat prooksidan terhadap sel setelah dilakukan pengukuran pada beberapa jumlah konsentrasi teh yang ditambahkan dalam larutan suspensi sel (Yomes, 2006).

Selain karena sifat prooksidannya pada dosis tinggi, teh hijau juga telah diteliti memiliki efek antiangiogenesis pada terapi kanker dengan menghambat *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Family*). Hal ini menunjukkan ada kemungkinan besar terjadinya efek antiangiogenesis pada teh hijau dosis besar ini, sehingga tidak terjadi proses penyembuhan luka dengan pembentukan pembuluh darah baru. Oleh karena itu, berdasarkan hasil penelitian dosis yang optimal menurut peneliti adalah 50mg/kgBB karena menunjukkan hasil skoring yang menyerupai normal (kontrol negatif).

Selain hal tersebut di atas, hal yang harus diperhatikan adalah *Epigallocatechin-gallate (EGCg)* juga diketahui memiliki efek antibakteri pada ulkus peptikum dengan merusak lipid bilayer dari *Helicobacter pylori* (Juneja et al., 2013), sehingga masih ada kemungkinan bahwa yang bekerja dalam memperbaiki skoring lesi mukosa tikus ini adalah efek antibakteri pada teh hijau.

Dari pembahasan diatas maka peneliti dapat menyimpulkan bahwa penggunaan ekstrak air teh hijau pada gambaran makroskopik mukosa lambung tikus strain wistar yang diinduksi Indometasin memiliki efek yang baik hanya pada dosis 50mg/kgBB, sedangkan dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB memiliki efek kurang baik karena diduga memiliki sifat prooksidan pada dosis tinggi sehingga dapat memperburuk gambaran makroskopis mukosa lambung yang diinduksi Indometasin.

6.2 Keterbatasan Penelitian

- a. Pengukuran skoring hanya dilakukan oleh peneliti seorang diri tanpa ditemani ahli, sehingga hasil penelitian dapat bersifat subjektif.
- b. Variasi dosis yang digunakan terlalu sedikit (50mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200mg/kgBB) sehingga tidak bisa dilihat dosis optimal dari ekstrak air teh hijau secara detail.
- c. Peneliti tidak melakukan uji kandungan pada ekstrak air teh hijau sehingga tidak tahu persis kandungan yang bekerja pada ekstrak, namun diduga flavonoid bekerja lebih banyak karna flavonoid larut dalam air dan merupakan kandungan terbanyak dalam daun teh hijau.

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini, peneliti dapat menyimpulkan bahwa ekstrak air teh hijau mampu memperbaiki gambaran makroskopis mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin pada dosis optimal sebesar 50mg/kgBB.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dan kesimpulan yang didapat, peneliti dapat memberi saran sebagai berikut.

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap ekstrak air teh hijau dan kegunaan lainnya dalam bidang kesehatan, seperti antibiotik dan antioksidan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek prooksidan pada ekstrak air teh hijau.
3. Perlu dilakukan penelitian tentang uji toksisitas ekstrak air teh hijau apabila ingin diuji pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikary, B. , Yadav, Sudir K. , Bandyopadhyay, Sandip K. & Cathopadhyay, S. 2011. "Epigallocatechin gallate Accelerates Healing of Indomethacin-Induced Stomach Ulcers in Mice", *Pharmacological Reports of India*, pp: 529
- Alreja, M. , Elias, C.F. & Hill, J.W. 2013. *Frontiers Research Topic*. Wilshire: Frontiers Media, pp: 112.
- Anindita, Reza , Soeprbowati, Tri R. , Suprapti, Nanik H. 2012. "Potensi Teh Hijau (Camelia Sinensis L.) Dalam Perbaikan Fungsi Hepar Pada Mencit Yang Diinduksi Monosodium Glutamat (Msg)", Volume 20, No 2, *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, Universitas Diponegoro, pp: 1-3
- Bountra, C. , Munglani, R. & Schmidt, W.K. 2003. *Pain*. New York : Marcel Dekker Inc, pp: 356.
- Cheli, R. , Perasso, A. & Giacosa, A. 1987. *Gastritis: A Critical Review*. Berlin: Springer-Verlag.
- DeLong, L. & Burkhart, N.W. 2013. *General and Oral Pathology for the Dental Hygienist Second Edition*. Philadelphia: Wolter Kluwer, pp: 43-35, 51-52.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. 2011. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur*. Surabaya: Dinkes Jatim.
- Drake, R.L. , Vogl, A.W. & Mitchell, A.W.M. 2012. *Gray's Anatomy for Students*. US: Elsevier.
- Floch, Martin H. & Floch, Neil R. 2006. *Netter's Gastroenterology 2nd Edition*. PA: Elsevier, pp: 144-148
- Gorski, A. , Krotkiewski, H. & Zimecki, M. 2011. *Inflammation*. Holland: Kluwer Academic Publisher, pp: 67.
- Granger, D. Neil. & Senchenkova, Elena. 2010. *Inflammation and the Microcirculation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.
- Gusdinar, T. , Herowati, R. , Kartasasmita, R.E. & Adriyana, I.K. 2009. *Synthesis and Gastric Ulcer Protective Activity of Chlorinated Quercetin Indonesian Journal of Pharmacy*, 2009, 20(4): 163-169
- Guyton, Arthur C. & Hall, John E. 2014. *Guyton dan Hall: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi Keduabelas. Diterjemahkan oleh: Ibrahim Ilyas. Singapore: Elsevier, pp: 828-867

Hawkey, C. J. & Bosch, Jaime Richter, J. E. , Garcia-Tsao, G. , & Chan, F. K. L. 2012. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. UK: Blackwell Publishing Ltd, pp: 152-153

Inayah, Iin. 2004. *Asuhan Keperawatan pada Klien dengan Gangguan Sistem Pencernaan*. Jakarta: Salemba Medika, pp: 175

Juneja, L. R. , Kapoor, M. P. , Okubo, T. & Rao, T. P. 2013. *Green Tea Polyphenols Nutraceutical of Modern Life*. Boca Raton: CRC Press, pp: 255-258

Kalanjanti, Viskasari P. 2014. *Gray Dasar-Dasar Anatomi*. Singapore: Elsevier, pp:153-154

Kartasmita, Rahmana Emran., 2002, *Perkembangan Obat Antiradang Bukan Steroid*. Bandung: Acta Pharmaceutica Indonesia, pp: 78-79.

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition*. Singapore: McGraw Hill, pp: 638-642.

Kee, J.L. & Hayes, E.R. 1996. *Farmakologi: Proses Pendekatan dan Keperawatan*. Jakarta: EGC, pp: 313-314.

Lehne, R. A. 2013. *Pharmacology for Nursing Care 8th*. United States: Elsevier Saunders, pp: 889.

Lei, J. 2008. *Inhibiton of Cardiac Allograft Arteriosclerosis by NOS Specific Expression in Smooth Muscle or Endothelial Cells*. Tesis.

LeMone, P. 2013. *Medical-Surgical Nursing*. New York: Pearson Education, pp: 691.

Levin, J.I. & Laufer, S. 2012. *Anti-Inflammatory Drug Discovery*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, pp: 8.

Ling Tao, Sarah C. Forester, Joshua D. Lambert. *Pro-oxidant effects of the green tea catechin, (-)-epigallocatechin-3-gallate in oral cancer cells: A role for the mitochondria*. [Abstract]. In: Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6-10; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2013;73(8 Suppl):Abstract nr 3667. doi:10.1158/1538-7445.AM2013-3667

Marme, D. & Fusenig, N. 2008. *Tumor Angiogenesis 5*. Germany: Springer, pp: 352.

McConnell, T. 2007. *The Nature of Disease: Pathology for the Health Professions*. UK: Audiobook Publisher, pp: 44-45.

Porth, C. 2011. *Essential of Pathophysiology*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, pp: 55-64.

Purnamawati. 2009. "Efek Pemberian Gel Lidah Buaya (Aloe vera) Terhadap Jumlah Lesi Perdarahan pada Lambung Tikus Wistar (Rattus novergicus strain wistar) yang diinduksi dengan Indometasin". Tugas Skripsi. Tidak diterbitkan.

Ramadan, G. , El-Beih, N. M. & El-Ghffar, A. A. 2009. "Modulatory Effects of Black v. Green Tea Aqueous Extract On Hyperglycemia, Hyperlipidemia and Liver Dysfunction in Diabetic and Obese Rat". *British Journal of Nutrition*, 2009, 102: 1611-1619

Rashidi, B. , Malekzadeh, M. , Goodarzi, M. , Masoudifar, A. & Mirzaei, H. 2017. *Green Tea and Its Anti-Angiogenesis Effects*. [Abstract]. Volume 89. US: National Library of Medicine, pp: 949-956.

Rugstad, H.E. , Endresen, L. & Forre, Q. 1992. *Immunopharmacology in Autoimmune Diseases and Transplantation*. New York: Plenum Press, pp: 23.

Sainani. 1998. *Medical Therapeutics*. US: Elsevier, pp: 313.

Schober, O. & Heindel, W. 2010. *Pet-CT Hybrid Imaging*. New York: Thieme Medical

Serhan, C.N. , Ward, P.A. & Gilroy, D.W. 2010. *Fundamentals of Inflammation*. New York: Cambridge University Press, pp: 1.

Shaffer, B.L. & Filbin, M.R. 2004. *Pathophysiology: Pulmonary, Gastrointestinal, and Rheumatology*. UK: Wiley Blackwell, pp: 55-57.

Silbernagl, Stefan & Lang, Florian. 2006. *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi*. Diterjemahkan oleh: Setiawan, Iwan. Jakarta: EGC, pp: 142-144

Stevens, C.V. & Verhe, R. 2004. *Renewable Bioresources: Scope and Modifications for Non-Food Applications*. UK: Wiley Blackwell, pp: 265-266.

Strauss, Jerome. , Barbieri, Robert. , Gargiulo, Antonio. 2018. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia : Elsevier, pp: 120.

Theimer, E.T. 2012. *Fragrance Chemistry: The Science of the Sense of Smell*. New York: Academic Press, pp: 253.

Tomisato, Wataru. , Tsutsumi, Shinji. , Rokuan, Kazuito. , Tsuchiya, Tomofusa. , Mizushima, Tooru. 2001. *AJP-Gastrointest Liver Physiol: NSAIDs Induce Both Necrosis and Apoptosis in Guinea Pig Gastric Mucosal Cells in Primary Culture*. Volume 281. US: American Physiological Society, pp: 6-8

Wild, David. 2005. *The Immunoassay Handbook 3rd Edition*. British: Elsevier, pp: 864.

Vdoviaková, K. , Petrovová, E. , Maloveská, M. , Křešáková, L. , Teleky, J. , Elias, M. Z. J. , and Petrášová, D. 2016. "Surgical Anatomy of the Gastrointestinal Tract and Its Vasculature in the Laboratory Rat". *Gastroenterology Research and Practice*, pp: 2-3.

Yomes, Agus Tri. 2006. "Sifat Prooksidan Dan Antioksidan Vitamin C Dan Teh Hijau Pada Sel Khamir Candida Sp. Berdasarkan Peroksidasi Lipid". Tugas Akhir. Bogor: Institut Pertanian Bandung.

