

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN  
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi*) TERHADAP ULKUS  
LAMBUNG TIKUS (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR YANG  
DIINDUKSI INDOMETASIN MENGGUNAKAN PENGAMATAN SECARA  
MAKROSKOPIS**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh:  
Roni Hendra Darmawan  
NIM 165070107111028**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN  
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi*) TERHADAP ULKUS  
LAMBUNG TIKUS (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR YANG  
DIINDUKSI INDOMETASIN MENGGUNAKAN PENGAMATAN SECARA  
MAKROSKOPIS**

Oleh :  
**Roni Hendra Darmawan**  
NIM. 165070107111028

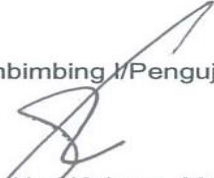
Telah diuji pada  
Hari : Jumat  
Tanggal : 25 Oktober 2019  
Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I



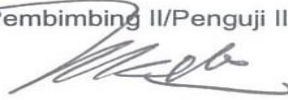
dr. Nur Samsu, SpPD, K-GH  
NIP. 196808132003121001

Pembimbing I/Penguji II,



Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes.  
NIP. 195505121987012001

Pembimbing II/Penguji III,



dr. Agung Riyanto Budi Santoso, SpOT (k)  
NIP. 2012017709151001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)  
NIP. 196310221996012001



## ABSTRAK

Darmawan, Roni, Hendra. 2019. ***Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi) Terhadap Ulkus Lambung Tikus (Rattus norvegicus) Strain Wistar Yang Diinduksi Indometasin Menggunakan Pengamatan Secara Makroskopis.*** Tugas Akhir. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) Dr. dr. Umi Kalsum , M.Kes. (2) dr. Agung Riyanto Budi Santoso, SpOT (k)

Ulkus peptikum adalah suatu penyakit pada lambung yang ditandai dengan rusaknya jaringan mukosa lambung. Penyebab ulkus peptikum salah satunya penggunaan obat NSAIDs (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*). Daun belimbing wuluh memiliki kandungan senyawa flavonoid yang memiliki efek sebagai antiinflamasi dengan mekanisme kerja mencegah pelepasan mediator inflamasi, menghambat COX-2 dan mencegah pelepasan histamin. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dapat menurunkan indeks ulkus lambung tikus *rattus norvegicus* strain wistar menggunakan pengamatan secara makroskopis dengan diinduksi indometasin. Pada penelitian ini menggunakan 25 tikus yang terbagi rata dalam 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif diberikan induksi indometasin 30 mg/kgBB dan tiga kelompok perlakuan diberikan induksi indometasin 30 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan pembagian dosis yakni: 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Variabel yang diukur yakni skor keparahan ulkus milik gusdinar. Hasil analisis data menggunakan kruskal wallis memberikan hasil perubahan signifikan indeks ulkus lambung tikus dengan pemberian ekstrak daun belimbing wuluh dengan nilai ( $p < 0,05$ ). Pada uji Mann Whitney memberikan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) di semua kelompok perlakuan. Uji korelasi spearman didapatkan nilai sebesar -0.946 ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikansi negatif (berlawanan arah) dengan tingkatan sangat kuat. Hal ini memiliki arti bahwa dengan peningkatan dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh membuat indeks ulkus lambung menjadi lebih rendah. Dosis optimal terdapat pada kelompok perlakuan 1 yaitu: 75 mg/kgBB. Kesimpulan dari penelitian ini pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh dapat menurunkan indeks ulkus lambung tikus yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.

**Kata kunci:** ulkus peptikum, indometasin, ekstrak etanol daun belimbing wuluh

## ABSTRACT

Darmawan, Roni, Hendra. 2019. ***The Effect of Ethanol Extract from Wuluh Starfruit Leaf (Averrhoa bilimbi) to Stomach Ulcer Rat (Rattus norvegicus) Strain Wistar Induced by Indomethacin which Observed Macroscopic.*** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: Supervisors (1) Dr. dr. Umi Kalsum , M.Kes. (2) dr. Agung Riyanto Budi Santoso, SpOT (k)

Peptic ulcer is a disease of the stomach that results in gastric mucosal tissue damage. One of the causes of peptic ulcer is the use of NSAIDs drugs (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*). Wuluh starfruit leaf has flavonoid compounds which have antiinflammatory effects with a mechanism of action preventing the release of inflammatory mediators, inhibiting COX-2 and preventing histamine release. This research was conducted to prove the ethanol extract of belimbing wuluh leaves can reduce the index of gastric ulcer rattus novergicus strain wistar which was observed macroscopically induced by indomethacin. In this study, 25 mice were evenly divided into 5 groups including: the negative control group, the positive control group induced by indometachin 30 mg/kgBW and the three treatment groups induced by indomethacin 30 mg/kgBW with each dose namely: 75 mg/kgBW, 150 mg/kgBW and 300 mg/kgBW. The variable measured by the score of the gusdinar ulcer severity. The results of data analysis using Kruskal Wallis gave a significant change in the index of gastric ulcer score rats given belimbing wuluh leaf extract with a value ( $p < 0.05$ ). The Mann Whitney test gave a significant difference ( $p < 0.05$ ) in all treatment groups. Spearman correlation test of -0.946 ( $p < 0.05$ ) that there is a negative relationship (opposite direction) very strong. This shows that the higher the dose, the lower the gastric ulcer score index are. The conclusion of this study is the extract of belimbing wuluh ethanol leaf can reduce gastric ulcer induced by indomethacin observed maximally with optimum dose of 75 mg/kgBW (Treatment group1).

**Key words:** Peptic ulcer, indomethacin, ethanol extract of wuluh starfruit leaf.

## DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan .....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak .....	vi
Abstract .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Lambung .....	5
2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung.....	5
2.2 Gastritis.....	7
2.2.1 Definisi Gastritis.....	7
2.2.2 Etiologi Gastritis.....	7
2.3 Ulkus peptikum .....	9

2.3.1	Definisi Ulkus Peptikum .....	9
2.3.2	Patofisiologi Ulkus Peptikum.....	9
2.3.3	Manifestasi Klinis Ulkus Peptikum .....	10
2.4	Inflamasi .....	11
2.4.1	Definisi Inflamasi.....	11
2.4.2	Klasifikasi Inflamasi .....	11
2.4.2.1	Inflamasi Akut .....	11
2.4.2.2	Inflamasi Kronis.....	12
2.5	Indometasin.....	13
2.5.1	Definisi Indometasin .....	13
2.5.2	Farmkodinamik Indometasin.....	13
2.5.3	Efek Samping Indometasin .....	14
2.6	<i>Averrhoa bilimbi</i> .....	14
2.6.1	Definisi <i>Averrhoa bilimbi</i> .....	14
2.6.2	Komponen Penyusun <i>Averrhoa bilimbi</i> .....	15
2.6.3	Manfaat <i>Averrhoa bilimbi</i> .....	15
2.6.3.1	Manfaat <i>Averrhoa bilimbi</i> Sebagai Antiinflamasi .....	15
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>		<b>17</b>
3.1	kerangka konsep .....	17
3.2	Hipotesis Penelitian .....	18
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>		<b>20</b>
4.1	Desain Penelitian.....	20
4.2	Populasi dan Sampel.....	20
4.2.1	Populasi Penelitian.....	20
4.2.2	Sampel Penelitian .....	20

4.2.2.1 Kriteria sampel penelitian .....	21
4.2.2.2 Kriteria inklusi .....	22
4.2.2.3 Kriteria Eksklusi .....	22
4.3 Varibel Penelitian.....	22
4.3.1 Variabel Independen (variabel bebas) .....	22
4.3.2 Variabel Dependen (variable terikat) .....	22
4.4 Tempat dan Waktu Penelitian .....	22
4.5 Alat dan Bahan .....	22
4.5.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba .....	22
4.5.2 Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh <i>Averrhoa bilimbi</i> .....	22
4.5.3 Alat dan Bahan pembuatan model hewa gastritis.....	22
4.5.4 Pembedahan Tikus .....	22
4.5.5 Alat Pengukuran ulkus lambung tikus (Makroskopis) .....	22
4.6 Definisi Oprasional.....	24
4.7 Prosedur Penelitian .....	25
4.7.1 Pembuatan Model Hewan Gastitis dengan Induksi Indometasin	25
4.7.2 Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh <i>Averrhoa bilimbi</i> .....	25
4.7.3 Pemeriksaan Makroskopis .....	26
4.7.4 Alur Kerja Penelitian.....	27
4.7.5 Pengumpulan Data .....	27
4.8 Analisis Data .....	28
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA .....</b>	<b>29</b>
5.1 Hasil Penelitian .....	29

5.2 Analisis Hasil Penelitian.....	35
5.2.1 Uji Normalitas .....	35
5.2.2 Uji homgenitas .....	35
5.2.3 Uji kruskal wallis .....	36
5.2.4 Uji Mann Whitney .....	37
5.2.5 Uji korelasi Spearman .....	38
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>43</b>
7.1 Kesimpulan .....	43
7.2 Saran.....	43
<b>Daftar Pustaka.....</b>	<b>42</b>
<b>Lampiran .....</b>	<b>47</b>



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4.1</b> Skor keparahan ulkus (Gusdinar <i>et al.</i> , 2009).....	24
<b>Tabel 5.1</b> Skoring Ulkus lambung Hasil Pengamatan Makroskopis .....	30
<b>Tabel 5.2</b> Skor keparahan ulkus (Gusdinar <i>et al.</i> , 2009).....	31
<b>Tabel 5.3</b> Hasil analisis Mann Whitney <i>Test</i> .....	37

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.6.1</b>	Daun belimbing Wuluh.....	14
<b>Gambar 5.1</b>	Grafik Rata-rata skor ulkus lambung tikus .....	32
<b>Gambar 5.2</b>	Hasil Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus .....	34
<b>Gambar 5.3</b>	Grafik Hubungan Indeks Ulkus Lambung Tikus Dengan Pemberian Dosis Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh.....	39

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Kelaikan Etik Penelitian.....	47
<b>Lampiran 2.</b> Determinasi Tanaman Belimbing Wuluh .....	48
<b>Lampiran 3.</b> Analisis Deskriptif.....	49
<b>Lampiran 4.</b> Analisis Data .....	50
<b>Lampiran 5.</b> Tabel Pengukuran Berat Badan Tikus.....	58
<b>Lampiran 6.</b> Penghitungan Dosis Indometasi .....	58
<b>Lampiran 7.</b> Penghitungan Dosis Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh.....	58
<b>Lampiran 8.</b> Dokumentasi Penelitian .....	59

## DAFTAR SINGKATAN

NSAIDs	: <i>NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciene</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
MN	: <i>Mononuclear</i>
VAC A	: <i>Vacuolating cytotoxin A</i>
CAG A	: <i>Cytokine-associated gene A</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Sistem pencernaan manusia dibentuk dari organ pencernaan utama dan organ pencernaan tambahan. Organ pencernaan utama diawali dari mulut, faring, esofagus, lambung, duodenum, jejunum, ileum, appendix, kolon dan rektum. Organ pencernaan tambahan meliputi: kelenjar air liur, cairan empedu dan organ pankreas. Lambung merupakan salah satu organ pencernaan utama yang berbentuk menyerupai huruf J. Secara anatomis Lambung dibagi menjadi tiga bagian besar yaitu: fundus, antrum dan korpus (Sherwood, 2014).

Data penelitian di amerika pada kelompok usia 25-64 tahun didapatkan 70% dari 500.000 orang pertahun terkena ulkus peptikum (Vebrianti & Wahyuningsi, 2013). Di Indonesia sendiri prevalensi penyakit ulkus peptikum pada kelompok umur 20-50 tahun sebanyak 6-15% serta angka kematian akibat ulkus peptikum sebanyak 0,08% atau 1.81 dari jumlah total kematian (Irramah, 2017).

Ulkus peptikum merupakan penyakit pada lambung yang ditandai dengan rusaknya permukaan mukosa lambung akibat ketidak seimbangan antara fungsi proteksi dan faktor perusak. Penyebab tersering terjadinya ulkus peptikum diantaranya: infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan NSAIDs (Hall & Guyton, 2014).

NSAIDs (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*) adalah obat yang digunakan untuk mengatasi proses inflamasi terutama pada pasien nyeri sendi. Mekanisme kerja dari NSAIDs dengan menghambat enzim *Cyclooxygenase* yang mengakibatkan tidak terbentuknya prostaglandin yang merupakan faktor proteksi

lambung. Penggunaan NSAIDs memiliki efek samping seperti: gastritis, ulkus peptikum, perdarahan dan hipertensi (Imanata & Sulistyaningsing, 2016). Enzim *Cyclooxygenase* dibedakan menjadi COX-1 dan COX-2. COX-1 memiliki efek protektif bagi tubuh, sedangkan COX-2 memiliki efek proinflamasi. Penggunaan obat tidak selektif COX memiliki efek samping gangguan *gastrointestinal* dikarenakan mengganggu fungsi COX-1. Penggunaan COX-2 selektif juga memiliki efek samping meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung (Wongrakpanich *et al.*, 2018).

*Averrhoa bilimbi* atau yang sering disebut belimbing wuluh merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah tropis seperti: negara Malaysia, Indonesia, Singapura, Thailand dan Myanmar. *Averrhoa bilimbi* berasal dari famili Oxilidaceae dan genus *Averrhoa*. *Averrhoa bilimbi* sering digunakan sebagai obat tradisional untuk antiinflamasi, antimikroba, antioksidan dan dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit mumps dan sifilis (Ahmed & Alhassan, 2016). Terdapat berbagai kandungan pada tanaman *Averrhoa bilimbi* salah satunya adalah flavonoid yang memiliki banyak kegunaan di bidang medis sebagai: antiinflamasi, antioksidan, antimikroba dan dapat mencegah terjadinya osteoporosis (Yulianingtyas & Kusmartono, 2016).

Senyawa flavonoid dalam belimbing wuluh terdiri dari luteolin dan apigenin. Senyawa flavonoid tersebut memiliki kemampuan untuk menghambat kerja enzim COX-2 yang mengakibatkan tidak terbentuknya reaksi inflamasi (Ratthe *et al.*, 2009). Flavonoid juga memiliki kemampuan menghambat pelepasan mediator-mediator inflamasi dan mencegah pelepasan histamin sehingga terjadi penurunan produksi HCl (Aziz, 2018; Wota, *at al.*, 2009).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik meneliti pengaruh antiinflamasi yang dimiliki oleh ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengamati pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dalam menurunkan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.
2. Mengetahui dosis optimal pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dalam menurunkan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.
3. Mengetahui korelasi dosis pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap penurunan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus*

*norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Dapat dijadikan acuan teori penelitian lain terkait antiinflamasi daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*).

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Dapat dijadikan sumber informasi penggunaan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai alternatif terapi antiinflamasi.



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Lambung**

##### **2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung**

Lambung adalah organ pencernaan yang terletak di antara esofagus dan duodenum. Lambung memiliki bentuk menyerupai huruf J. Lambung dibedakan menjadi tiga bagian besar yaitu fundus, korpus dan antrum. Fundus berada pada bagian paling atas dari lambung, korpus adalah bagian terbesar lambung yang terletak diantara antrum dan fundus. Antrum terletak dibagian bawah lambung serta memiliki lapisan otot-otot tebal yang berfungsi sebagai penggerak lambung. Permukaan lambung dilapisi oleh mukus yang berfungsi sebagai pencegah kontak langsung antara epitel lambung dan asam lambung supaya tidak terjadi iritasi serta sebagai pelumas untuk melindungi permukaan lambung akibat gesekan dari makanan (Sherwood, 2014).

Secara fisiologi fungsi utama lambung terbagi menjadi tiga bagian besar yaitu: sekresi cairan lambung, penyimpanan makanan, dan pencampuran makanan. Penyimpanan makanan berfungsi menyimpan makanan sebelum disalurkan ke usus untuk proses pencernaan dan penyerapan yang optimal supaya makanan tidak melebihi kapasitas di usus maka di simpan terlebih dahulu di lambung. Proses pencampuran ialah proses penggabungan antara makanan dan cairan lambung yang akan terbentuk kimus. Gerakan peristaltik lambung akan mendorong kimus bergerak menuju sfingter pilorus. Fungsi terakhir lambung ialah sekresi asam lambung. Sekresi asam lambung dibagi menjadi tiga fase yakni:

sefalik, lambung dan usus. Fase sefalik adalah fase pelepasan sekresi HCl dan pepsinogen yang disebabkan oleh rangsangan penglihatan, pembau, mengunyah, dan memikirkan makanan yang menyebabkan sekresi lambung oleh nervus vagus melalui dua cara. Cara pertama nervus vagus mengaktifkan faktor intrinsik yang menyebabkan sekresi asetilkolin atau ACh. Keluarnya ACh menyebabkan terjadinya sekresi HCl dan pepsinogen pada sel parietal. Kedua dengan cara nervus vagus menstimulus sekresi lambung dengan pengaktifkan sel G yang berakibat terjadi pembesaran gastrin. Pembesaran gastrin mengakibatkan sekresi HCl dan pepsinogen. Fase lambung bermula ketika makanan sudah mencapai lambung. Protein yang terdapat pada makanan merangsang pengeluaran HCl dan pepsinogen. Protein dapat meningkatkan sekresi lambung dengan merangsang kemoreseptor dan menyebabkan aktivasi saraf intrinsik. Aktivasi saraf intrinsik menyebabkan pelepasan gastrin. Rangsangan protein juga dapat merangsang aktivasi vagus intrinsik yang berakibat terjadinya pelepasan gastrin. Pelepasan gastrin merangsang pengeluaran HCl dan pepsinogen. Fase usus berfungsi untuk menekan sekresi dari lambung ketika makanan sudah melewati lambung (Sherwood, 2014).

## **2.2 Gastritis**

### **2.2.1 Definisi Gastritis**

Gastritis adalah peradangan pada mukosa lambung yang disebabkan oleh oleh reaksi inflamasi (Rondonuwu *et al.*, 2013). Gastritis dapat dibedakan sesuai lama kejadiannya. Gastritis dapat berlangsung secara tiba-tiba atau akut, serta dapat bersifat berkesinambungan atau kronis. Pada beberapa kasus gastritis dapat menjadi sangat lama yang mengakibatkan rusaknya jaringan mukosa lambung sehingga sering terjadi ulkus peptikum (Hall & Guyton, 2014). Lambung memiliki mekanisme pertahanan dengan mensekresikan mukus dan bikarbonat. Mukus memiliki fungsi mencegah terjadinya kontak langsung asam lambung dengan epitel lambung, sedangkan bikarbonat berfungsi meningkatkan pH lambung supaya tidak terjadi kadar pH yang terlalu asam pada lambung. Berkurangnya produksi mukus mengakibatkan penurunan proteksi lambung. Gejala yang sering terjadi yaitu nyeri *epigastric*, mual, dan muntah. Gejala yang jarang ditemui seperti muntah darah dan melena atau sampai kehilangan darah masif (Robbin, 2015).

### **2.2.2 Etiologi Gastritis**

Terdapat berbagai penyebab gastritis diantaranya: infeksi *Helicobacter pylori*, penggunaan obat-obatan NSAIDs dan autoimun. Penyebab tersering terjadinya gastritis dikarenakan infeksi dari *Helicobacter pylori* diikuti oleh penggunaan NSAIDs (Rugge *et al.*, 2011).

*Helicobacter pylori* merupakan bakteri gram negatif yang dapat tumbuh dalam saluran pencernaan. *Helicobacter pylori* dapat berkembang biak dalam saluran cerna dengan menggunakan berbagai mekanisme diantaranya: pelepasan

urease, penempelan pada lambung, dan pengeluaran faktor-faktor virulensi. Pelepasan urease berfungsi untuk menetralkan pH lambung yang semula asam menjadi netral supaya bakteri dapat tumbuh. *Helicobacter pylori* juga mempunyai mekanisme untuk menempel pada mukosa lambung supaya tidak terlepas ketika lambung mengalami pergerakan serta *Helicobacter pylori* juga mengeluarkan protein-protein yang sangat berbahaya seperti *vacuolating cytotoxin A* (VAC A) yang merupakan penyebab terjadinya kerusakan pada mukosa lambung hingga mengakibatkan terjadi ulkus lambung (Watari, 2014).

Penyebab lain terjadinya gastritis adalah komplikasi penggunaan NSAIDs. Aspirin dan indometasin merupakan contoh beberapa obat-obatan yang dapat membuat terjadinya gastritis yang banyak digunakan untuk sebagai obat antinyeri. NSAIDs memiliki kemampuan sebagai antinyeri dengan menghambat perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin melalui enzim Cyclooxygenase (COX). Enzim COX memiliki dua macam yakni COX-1 yang bersifat proteksi dan COX-2 yang bersifat inflamasi. Obat seperti aspirin dan indometasin merupakan NSAIDs yang menghambat kerja COX-1 dan COX-2. Hambatan pada COX-1 mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin yang merupakan regulator produksi mukus. Mukus sendiri memiliki fungsi untuk melapisi epitel lambung agar tidak mengalami kontak langsung dengan asam lambung. Kekurangan prostaglandin berakibat tidak terbentuknya mukus dan bikarbonat yang mengakibatkan terjadinya inflamasi dikarenakan terjadinya kontak asam lambung dengan epitel lambung (Matsui *et al.*, 2011).

## **2.3 Ulkus Peptikum**

### **2.3.1 Definisi Ulkus Peptikum**

Ulkus peptikum merupakan penyakit yang ditandai dengan kerusakan lapisan mukosa yang dapat meluas hingga muskularis mukosa dan submukosa. Ulkus peptikum dapat terjadi pada lambung, duodenum hingga esofagus. Ulkus peptikum terjadi pada saluran cerna atas dikarenakan ketidak seimbangan antara fungsi proteksi dan faktor perusak di mukosa. Penyebab terjadinya ulkus peptikum diantaranya: komplikasi NSAIDs, alkohol, nikotin, *Helicobacter pylori* dan genetik. Gejala klinis yang terjadi seperti: nyeri ulu hati, merasa panas pada *epigastric*, mual, muntah, penurunan berat badan, dan sering buang gas (vomero & Colpo, 2014). Diagnosis pasti ulkus peptikum menggunakan endoskopi dengan ditemukanya ulkus berukuran  $\geq 5\text{mm}$ . Tatalaksana penanganan ulkus peptikum yang dapat dilakukan ialah pemberian obat golongan proton pump inhibitor (PPI), histamin (H<sub>2</sub>), amoxicin atau clarithromycin dan metronidazole. Komplikasi tersering dari ulkus peptikum ialah pendarahan lambung (Malfertheiner *et al.*, 2009).

### **2.3.2 Patofisiologi Ulkus Peptikum**

Terjadinya ulkus peptikum disebabkan ketidak seimbangan faktor proteksi dan faktor perusak jaringan mukosa. Pada penyakit ulkus peptikum terjadi peningkatan faktor-faktor perusak jaringan diantaranya asam klorida dan pepsin serta penurunan faktor-faktor proteksi seperti bikarbonat, dan sekresi mukus. Penyebab tersering ulkus peptikum dikarenakan infeksi *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* memasuki tubuh melalui fekal-oral dan dapat bertahan di lambung dikarenakan memiliki kemampuan khusus dengan mengeluarkan enzim urease yang berfungsi untuk merubah pH menjadi normal agar dapat berkembang

biak. Selanjutnya flagella *Helicobacter pylori* bergerak menuju epitel lambung, kemudian mengeluarkan faktor virulensi *cytokine-associated gene A* (CAG A) dan *vacuolating toxin A* (VAC A) yang memiliki fungsi untuk merusak epitel lambung yang dapat berakibat terjadinya gastritis dan ulkus peptikum. Penyebab lain terjadinya ulkus peptikum dikarenakan efek samping penggunaan NSAIDs. Mekanisme kerja NSAIDs adalah dengan menghambat kerja COX-1 yang berakibat tidak terbentuknya prostaglandin sebagai proteksi lambung (Koa *et al.*, 2015). Penurunan prostaglandin berakibat terjadinya peningkatan sekresi asam lambung dan penurunan produksi mukus. Penurunan sekresi mukus mengakibatkan terjadinya ulkus (Venerito & Malfetheiner, 2010).

### **2.3.3 Manifestasi Klinis Ulkus Peptikum**

Gejala pada ulkus peptikum meliputi rasa tidak enak pada *epigastric*, rasa nyeri dan rasa terbakar pada saat perut kosong. Nyeri yang terjadi memiliki ciri khas berada di area spesifik *processus xiphoideus* dan menjalar ke bagaian tulang rusuk serta jarang sekali ditemukan nyeri menjalar kebagian lengan. Komplikasi ulkus peptikum ialah dapat terjadi perforasi, pendarahan dan obstruksi. Pendarahan akibat ulkus peptikum dapat mengakibatkan batuk darah dan feses yang berwarna hitam. Perforasi ditandai dengan rusaknya semua lapisan lambung. Dalam keadaan perforasi seringkali benda asing memasuki area tersebut yang berakibat terjadinya infeksi seperti peritonitis. Obstruksi aliran darah pada ulkus peptikum disebabkan oleh *spasme* otot, pembengkakan dan kontraksi jaringan parut yang membuat perut terasa kembung setelah memakan makanan dan mengakibatkan terjadinya muntah (Malfetheiner *et al.*, 2009).

## **2.4. Inflamasi**

### **2.4.1 Definisi Inflamasi**

Inflamasi adalah keadaan fisiologi tubuh untuk merespon suatu agen yang akan merusak atau mengganggu tubuh seperti infeksi mikroba atau parasit. Proses inflamasi bertujuan untuk melindungi tubuh dengan berbagai macam cara seperti membunuh patogen, membersihkan penyebab trauma, mencegah patogen tidak menyebar dan memulai proses penyembuhan. Proses inflamasi tidak hanya bersifat baik tetapi juga dapat memiliki efek negatif pada tubuh seperti pembentukan jaringan skar, terbentuknya abses, dan hipersensitifitas (Norahmawati, 2016).

### **2.4.2 Klasifikasi Inflamasi**

#### **2.4.2.1 Inflamasi Akut**

Inflamasi akut merupakan reaksi yang terjadi cepat dengan durasi singkat. Pada proses inflamasi akut dapat memberikan hasil berupa penyembuhan, abses, dan dapat berkembang menjadi inflamasi kronik. Inflamasi akut memiliki tanda-tanda yang dapat dilihat dan tidak dapat dilihat secara langsung. Tanda khas inflamasi akut yang dapat terlihat secara langsung yaitu:

1. Rubor atau kemerahan merupakan tanda dari jaringan yang mengalami inflamasi disebabkan vasodilatasi vaskuler.
2. Kalor atau panas disebabkan karena aliran darah yang meningkat menuju jaringan yang mengalami inflamasi berakibat terjadinya peningkatan suhu.
3. Tumor atau pembesaran yang disebabkan inflamasi biasanya terjadi karena terkumpulnya suatu cairan pada suatu tempat yang berakibat terjadinya pembesaran jaringan.

4. Dolor atau nyeri disebabkan karena pengeluaran mediator kimiawi mengenai ujung saraf yang sangat peka terhadap rangsangan nyeri.
5. *Fungsioleses* atau gangguan fungsi sebagai contoh: gangguan penyerapan makanan pada usus dikarenakan ada inflamasi pada lapisan mukosa saluran pencernaan.

Tanda-tanda inflamasi akut yang tidak dapat dilihat secara langsung yakni terjadi vasodilatasi, skar, edema dan keluarnya sel radang polimorfonuklear (PMN) (Norahmawati, 2016)

#### **2.4.2.1 Inflamasi Kronis**

Inflamasi kronis merupakan kelanjutan dari inflamasi akut yang tidak teratasi dengan durasi yang lebih lama dari hitungan minggu hingga tahun. Pada inflamasi kronis memiliki berbagai ciri khas yang dapat dijumpai seperti terdapat sel radang mononuklear (MN), terbentuknya pembuluh darah baru atau sering kita sebut neovaskularisasi, fibrosis, dan ditemukannya jaringan yang rusak (nekrosis). Terjadinya inflamasi kronis dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti:

1. Infeksi yang tahan terhadap sistem pertahanan tubuh seperti infeksi bakteri tuberkulosis yang memiliki kemampuan menghindari proses fagositosis oleh sel imun.
2. Penyakit autoimun berakibat terjadinya kerusakan pada jaringan yang disebabkan kerja sistem imun yang berlebihan dalam merespon suatu antigen.
3. Paparan dengan benda asing dalam jangka waktu yang lama seperti: kristal asam urat, pemakaian prosthesis dan paparan bahan-bahan asbestos (Norahmawati, 2016).



## **2.5 Indometasin**

### **2.5.1 Definisi indometasin**

Indometasin merupakan golongan obat non steroid anti-inflamasi atau NSAIDs yang tidak selektif COX. Penggunaan indometasin untuk mengurangi reaksi inflamasi, antipiretik serta analgesik. Indometasin memiliki mekanisme kerja dengan menghambat COX. COX mempunyai fungsi merubah bentuk asam arakidonat menjadi prostaglandin. Penghambatan COX berakibat tidak terbentuknya prostaglandin. COX dibedakan menjadi dua yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 memiliki fungsi proteksi pada mukosa lambuh dan COX-2 berfungsi sebagai pelepas mediator inflamasi. Efek samping penggunaan NSAIDs tidak selektif COX adalah ulkus peptikum, Oleh karena itu dikembangkanlah obat yang hanya menghambat COX-2 karena aman bagi lambung akan tetapi hal ini meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dikarenakan penurunan prostasiklin yang memiliki fungsi sebagai vasodilator dan terjadinya peningkatan kadar tromboksan yang memiliki fungsi sebagai vasokonstriktor dan agregasi platelet. (Zahra & Carolia, 2017).

### **2.5.2 Farmakodinamik Indometasin**

Indometasin adalah obat yang memiliki fungsi sebagai antipiretik, analgesik dan antiinflamasi. Fungsi analgesik indometasin dapat menghilangkan rasa nyeri dari skala rendah sampai sedang dan memiliki keamanan yang lebih baik dibanding opiod karena tidak membuat penggunaanya menjadi ketagihan. NSAIDs menghilangkan nyeri dengan mengubah persepsi rasa sakit namun tidak dapat mengobati pada kasus-kasus pasca operasi. Efek antiinflamasi indometasin banyak digunakan pada kasus artritis dan spondilitis (Tanu, 2007).

### 2.5.3 Efek Samping Indometasin

Terdapat beberapa efek samping penggunaan indometasin diantaranya: gastritis, ulkus peptikum hingga terjadi anemia akibat pendarahan pada lambung. Mekanisme terjadinya gastritis dan ulkus peptikum dikarenakan hambatan prostaglandin pada penggunaan NSAIDs *non selektif COX inhibitor* yang mengakibatkan peningkatan sekresi asam lambung, penurunan mukus dan bikarbonat pada lambung yang bersifat pelindung bagi lambung. Efek samping lain yang dapat terjadi akibat penggunaan indometasin yakni menyebabkan penurunan kadar tromboksan atau TXA-2 yang berakibat pemanjangan waktu pendarahan (Wongrakpanich *et al.*, 2017).

## 2.6 *Averrhoa bilimbi*

### 2.6.1 Definisi *Averrhoa bilimbi*

Kerajaan	: Tumbuhan
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Orde	: Geraniales
Keluarga	: Oxalidaceae
Genus	: <i>Averrhoa</i>
Spesies	: <i>A. bilimbi</i>



Gambar 1 Daun Belimbing Wuluh (Bhaurav,2014)

*Averrhoa bilimbi* merupakan buah yang berasal dari daerah tropis khususnya di negara Malaysia, Indonesia, Singapura, Thailand, dan Myanmar. *Averrhoa bilimbi* sering digunakan sebagai obat tradisional untuk antiinflamasi, antimikroba dan antioksidan (Alhassan and Qamar, 2016). Terdapat berbagai kandungan pada tanaman *Averrhoa bilimbi* salah satunya adalah flavonoid yang memiliki banyak kegunaan di bidang medis sebagai antiinflamasi, antioksidan,

antimikroba, dan mencegah terjadinya osteoporosis (Yulianingtyas & kusmarono, 2016). *Averrhoa bilimbi* memiliki ciri khas tumbuh dari batang dengan buah warna hijau, dalam satu ranting pohon terdapat 20-40 daun dan dapat tumbuh sampai 15 meter. (Ahmed & Alhassan, 2016).

### **2.6.2 Komponen Penyusun *Averrhoa bilimbi***

Terdapat berbagai zat penyusun daun *Averrhoa bilimbi* di antaranya alkaloid, tannin, saponin, glikosida, karbohidrat, phenol dan flavonoid. Pada daun *Averrhoa bilimbi* memiliki jenis flavonoid luteolin dan apigenin (Ahmed & Alhassan, 2016).

### **2.6.3 Manfaat *Averrhoa bilimbi***

Tanaman ini sudah banyak digunakan dalam pengobatan dikarenakan memiliki berbagai kegunaan pada bidang kesehatan seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, serta dapat digunakan sebagai pengobatan penyakit mumps, rematik, penyakit kulit, dan sifilis (Ahmed & Alhassan, 2016).

#### **2.6.3.1 Manfaat *Averrhoa bilimbi* Sebagai Antiinflamasi**

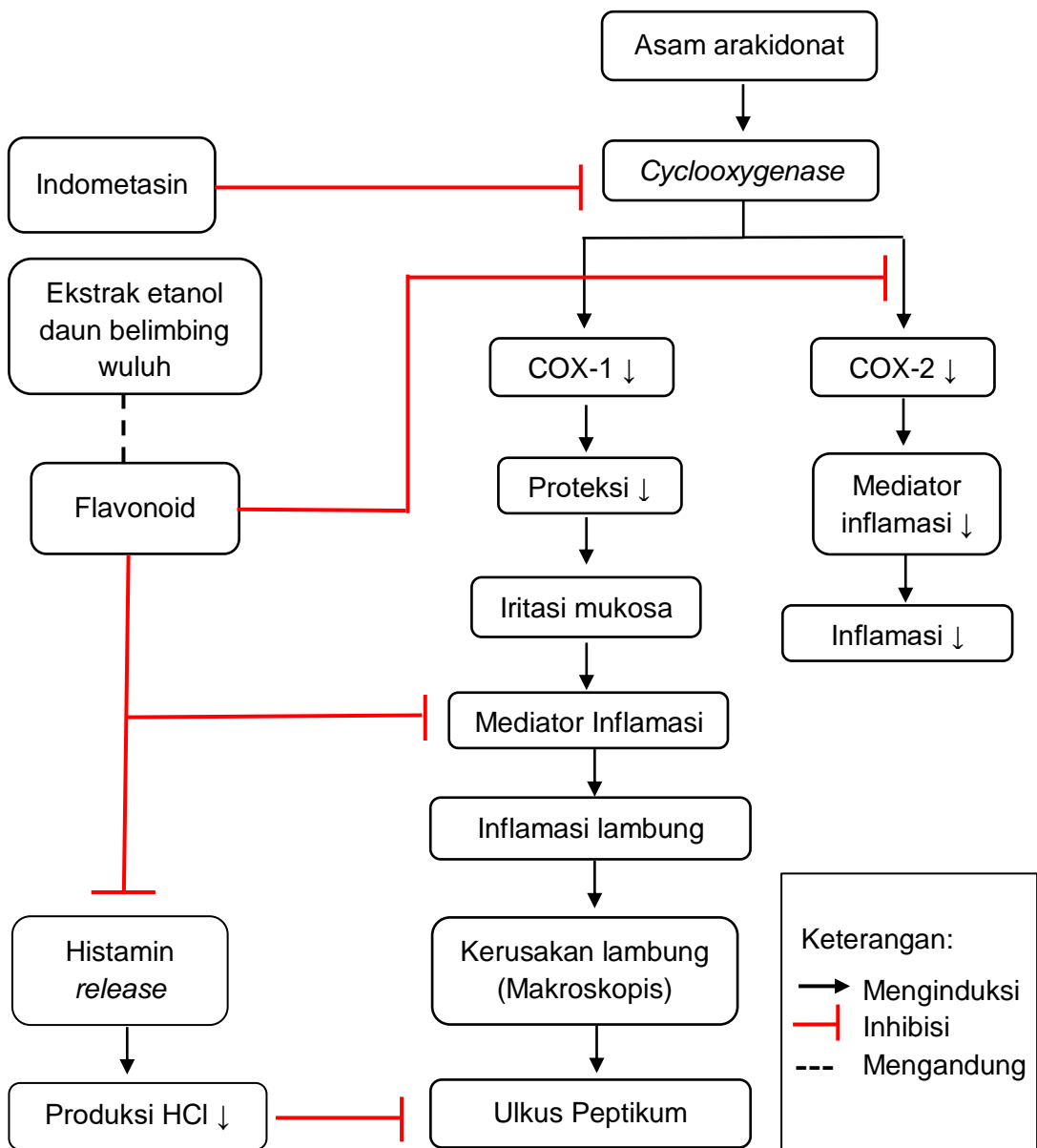
Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun *Averrhoa bilimbi* memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi melalui mekanisme inhibisi COX. COX memiliki fungsi sebagai pengubah bentuk asam arakidonat menjadi prostaglandin. Flavonoid dapat menghambat kerja COX-2 dan dapat mencegah pelepasan mediator-mediator inflamasi sehingga mengakibatkan tidak terjadinya inflamasi (Ratthe *et al.*, 2009). Kandungan flavonoid pada *Averrhoa bilimbi* yakni luteolin dan apigenin (Yulianingtyas & kusmarono, 2016). Luteolin memiliki kemampuan menurunkan inflamasi dengan menghambat mediator inflamasi seperti: interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$ , interferon (IFN)-beta, makrofag dan meningkatkan IL-10 yang memiliki kemampuan sebagai anti inflamasi (Aziz, 2018).

Apigenin mempunyai kemampuan dalam menurunkan inflamasi melalui penghambatan pelepasan mediator inflamasi seperti: TNF- $\alpha$ , IL-1-beta, and IL-6 (Karamase, et al., 2016). Flavonoid juga dapat mencegah pelepasan histamin yang mengakibatkan terjadi penurunan produksi dari HCl (Wota *et al.*, 2009).

## BAB 3

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 KERANGKA KONSEP



Indometasin merupakan obat NSAIDs *non selective COX inhibitor* yang menghambat kerja COX-1 dan COX-2. COX terdiri dari dua macam yaitu COX-1 yang bersifat pelindung dan COX-2 yang bersifat proinflamasi. Penghambatan COX-1 mengakibatkan penurunan fungsi proteksi lambung yang diperankan oleh prostaglandin. Kadar prostaglandin rendah mengakibatkan terjadinya penurunan proteksi lambung dikarenakan terjadinya penurunan sekresi bikarbonat dan penurunan sekresi mukus sehingga terjadi inflamasi.

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Kandungan flavonoid dalam daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) merupakan salah satu agen antiinflamasi. Flavonoid mempunyai efek antiinflamasi dikarenakan mempunyai kemampuan menghambat kerja COX-2, mencegah pengeluaran mediator-mediator inflamasi dan dapat mencegah pelepasan histamin yang mengakibatkan terjadi penurunan produksi dari HCl.

## **1.2 Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat memberikan perbaikan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar model tikus ulkus peptikum yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopik.
2. Pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) memiliki dosis optimal dalam menurunkan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang di induksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.
3. Terdapat korelasi antara dosis pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan penurunan indeks ulkus lambung tikus

(*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Desain Penelitian**

Rencana penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian *experimental* dengan menggunakan desain penelitian *post test control group*. Untuk menilai efek ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) pada lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin dengan pengamatan secara makroskopis menggunakan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang didapatkan melalui metode *random sampling*.

#### **4.2 Populasi dan Sampel**

##### **4.2.1 Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) strain wistar. Pemilihan tikus sebagai sampel dikarenakan memiliki struktur anatomi dan fisiologi yang menyerupai lambung manusia. Tikus berasal dari laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

##### **4.2.2 Sampel Penelitian**

Pemilihan sampel menggunakan metode *simple random sampling*. Dosis penelitian mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh sukandar *et al.*, (2014) yaitu: 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 150 mg/kgBB dengan hasil dosis antiinflamasi terbaik pada dosis 150 mg/kgBB. Mengacu pada penelitian terdahulu maka dosis pada penelitian ini ditambahkan menjadi 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB dan 300 mg/kg untuk mengetahui efek kuratif antiinflamasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*).



Pada penelitian ini terdapat 5 kelompok sampel:

- a. Kelompok I : Kontrol negatif (k (-))
- b. Kelompok II : Kontrol positif (k(+)) indometasin 30 mg/kgBB p.o
- c. Kelompok III : Perlakuan 1 (p(1)) indometasin 30 mg/kgBB p.o + ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 75 mg/kgBB
- d. Kelompok IV : Perlakuan 2 (p(2)) indometasin 30 mg/kgBB p.o + ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 150 mg/kgBB
- e. Kelompok V : Perlakuan 3 (p(3)) indometasin 30 mg/kgBB p.o + ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 300 mg/kgBB

Besar sampel ditentukan menggunakan rumus federer  $(t-1)(r-1) \geq 15$  dengan penjelas t adalah jumlah perlakuan dan r adalah jumlah replikasi. Dari hasil besar sampel akan dilakukan pengujian 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 penghitungan didapatkan jumlah sampel sebanyak 5 ekor pada setiap kelompok perhitungan dan ditambahkan 1 ekor setiap kelompok sebagai cadangan. Jumlah setiap perlakuan dikalikan dengan banyak kelompok, sehingga dibutuhkan 30 ekor tikus strain wistar.

#### **4.2.2.1 Kriteria Sampel Penelitian**

Sampel yang digunakan merupakan tikus putih (*Rattus novergicus*) strain wistar yang memenuhi kriteria inklusi.

#### **4.2.2.2 Kriteria Inklusi**

1. Tikus jantan sehat, berwarna putih, dan terlihat aktif.
2. Berumur 2 bulan (6-8 minggu)
3. Berat badan 100-200 gram
4. Tikus sehat pada pemeriksaan fisik ditandai dengan mata yang jernih, gerakan yang lincah, bulu mengkilat, putih, bersih, dan tebal.

#### **4.2.2.3 Kriteria Eksklusi**

Tikus yang mati sebelum dilakukan pembedahan.

### **4.3 Varibel Penelitian**

#### **4.3.1 Variabel Independen (variabel bebas)**

Dosis pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*).

#### **4.3.2 Variabel dependen (variebel terikat)**

Indeks ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar.

### **4.4 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya pada bulan Juni - Agustus 2019.

### **4.5 Alat dan Bahan**

#### **4.5.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba**

- a. Hewan coba adalah *Rattus novergicus* strain wistar jantan
- b. Kandang tikus sebesar 30 cm x 40 cm x 20 cm berjumlah 5 buah dan penutup kandang
- c. Timbangan sartorius 1103
- d. Botol air minum tikus

- e. Makanan tikus, berupa campuran ayam jenis BK 1(2 bagian) dengan tepung terigu (1 bagian) kemudian dijadikan pellet
- f. Serbuk kayu
- g. Spidol untuk memberikan identitas tikus

#### **4.5.2 Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*)**

- a. Daun belimbing wuluh
- b. Sduit 1cc
- c. Sonde
- d. Etanol 96%
- e. Penyaring

#### **4.5.3 Alat dan Bahan Pembuatan Model Hewan Ulkus Peptikum**

- a. indometasin 30 mg/kgBB
- b. aquades
- c. sonde

#### **4.5.4 Alat Pembedahan Tikus**

- a. Papan dan nampan pembedahan
- b. Alat bedah minor: pinset, pisau, scalpe, dan gunting
- c. Handscoon
- d. Tempat organ berupa tabung plastik untuk pemeriksaan histopatologi

#### **4.5.5 Alat Pengukuran Ulkus lambung tikus (Makroskopis)**

- a. Jangka sorong
- b. Kaca pembesar

- c. Senter
- d. Alat tulis
- e. Kamera digital

#### 4.6 Definisi Oprasional

- a. Indometasin adalah obat NSAIDs yang digunakan sebagai antiinflamasi. Efek samping yang ditimbulkan salah satunya pendarahan lambung (Cokorde, *et a.l.*, 2004).
- b. Daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) didapatkan dari Material medika, Batu. Pembuatan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dilakukan di laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- c. Pembuatan Model hewan gastritis  
Menggunakan indometasin 30 mg/kg/BB.
- d. Pengukuran makroskopis (indeks ulkus)  
Pemeriksaan makroskopis dihitung menggunakan skor keparahan ulkus menurut Gusdinar (2009). Setelah itu dilakukan penentuan indeks skor ulkus dengan Rumus indeks skor ulkus = jumlah ulkus + kondisi luka. Data indeks ulkus selanjutnya akan dilakukan uji statistik (Gusdinar *et al.*, 2009).

**Table 4.1 Skor keparahan ulkus (Gusdinar *et al.*, 2009)**

Jumlah ulkus	Kondisi Luka	Skor
Lambung normal	Lambung Normal	1
Bintik berdarah	Bintik berdarah	2
1-3 buah	Diameter 0,5-1,5 mm	3
4-6 buah	Diameter 1,6-4,0 mm	4
7-9 buah	Diameter >4,0 mm	5
>9 buah	Perforasi	6

#### **4.7 Prosedur Penelitian.**

##### **4.7.1 Pembuatan Model Hewan Gastritis dengan Induksi Indometasin**

1. Tikus diadaptasikan selama 1 minggu di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.
2. Sebelum diberikan indometasin tikus dipuasakan selama 8 jam lalu diberikan indometasi 30mg/kgBB per oral menggunakan sonde.

##### **4.7.2 Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*)**

Pembuatan ekstrak daun belimbing wuluh menggunakan metode maserasi. Maserasi merupakan metode yang digunakan untuk mengambil senyawa dari ekstrak tersebut dengan melakukan perendaman terhadap bahan yang akan diekstraksi (Yulianingtyas & kusmarono, 2016). Proses pembuatan ekstrak belimbing wuluh sebagai berikut:

1. Simplisia 100 mg daun belimbing wuluh dimasukkan ke dalam gelas Erlenmeyer.
2. Kemudian direndam dengan 900 ml etanol 96%.
3. Diaduk hingga benar-benar tercampur ( $\pm$  30 menit).
4. Proses ekstraksi ini dilakukan selama tiga hari. Kemudian hasil ekstraksi siap untuk dievaporasi.
5. Diambil lapisan teratas dari campuran etanol 96% dan zat aktif daun belimbing wuluh yang sudah terlarut, lalu dimasukkan dalam labu evaporasi.
6. *Water bath* diisi dengan air sampai penuh dan diatur sampai suhu 90°C sesuai dengan titik didih etanol.
7. Larutan etanol 96% dibiarkan hingga terpisah dari zat aktifnya.

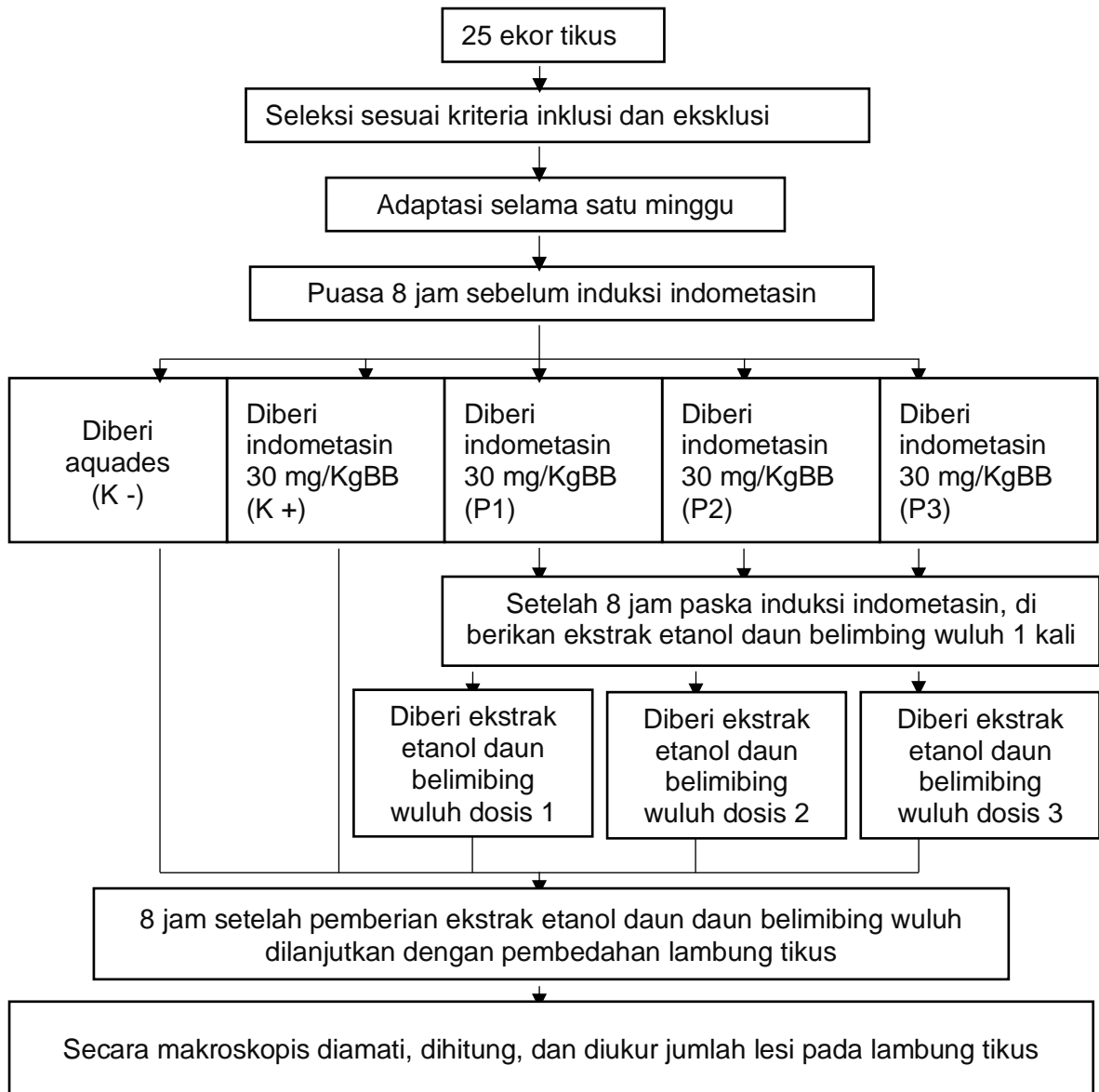
8. Ditunggu sampai aliran etanol 96% berhenti menetes pada labu  $\pm$  1,5 sampai 2 jam.
9. Hasil akhir dari proses masserasi ekstrak berbentuk pasta yang kemudian ditimbang dengan neraca analitik (Yulianingtyas & kusmarono, 2016).

Setelah 8 jam pemberian indometasin dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh sebanyak satu kali secara oral dengan dosis 75 mg/kgBB pada perlakuan 1, 150 mg/kgBB pada perlakuan 2, dan 300 mg/kgBB pada perlakuan 3.

#### **4.7.3 Pemeriksaan Makroskopis**

Pemeriksaan makroskopis lambung tikus dilakukan Setelah 8 jam pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh. Pertama dilakukan euthanasia menggunakan dislokasi servikal lalu lambung tikus dibuka pada bagian kurvatura mayor dan dibentangkan pada permukaan datar. Kemudian dilakukan penghitungan, pengukuran menggunakan jangka sorong, dan pengambilan gambar dengan jarak 20 cm dari objek (Gusdinar *et al.*,2009).

#### 4.7.4 Alur kerja Penelitian



#### 4.7.5 Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan setelah pembedahan, pengamatan, dan penghitungan ulkus lambung tikus.

#### 4.8 Analisis Data

Data yang diperoleh akan dilakukan uji normalitas data menggunakan Kolmogorov smirnov (nilai  $p > 0.05$  mempresentasikan data normal) serta homogenitas data akan diuji menggunakan levene (nilai  $p > 0.05$  mempresentasikan data homogen) apabila hasil pengujian menunjukkan data normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji ANOVA apabila data tidak homogen dan tidak normal menggunakan uji kruskal wallis untuk mengetahui perbedaan indeks ulkus yang signifikan diantara kelompok perlakuan. Pada pengujian ANOVA apabila hasil menunjukkan  $p < 0.05$ , maka akan dilanjutkan dengan analisis post-hoc tukey dan jika pengujian menggunakan kruskal wallis menunjukkan  $p < 0.05$ , maka akan dilanjutkan dengan analisis Mann whitney yang bertujuan untuk mengetahui kelompok yang mengalami signifikansi hasil tes. Tahap selanjutnya akan dilakukan uji korelasi Spearman untuk mengetahui hubungan antara pemberian dosis ekstrak daun belimbing wuluh terhadap indeks ulkus lambung. Jika nilai  $P < 0,05$  maka terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun belimbing wuluh terhadap indeks ulkus lambung. Semua pengujian analisis dilakukan menggunakan *software* SPSS for *windows* versi 23.



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus yang diamati secara makroskopis pada tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan skor keparahan ulkus (Gusdinar *et al.*, 2009). Didapatkan hasil penelitian sebagai berikut:

Tabel 5.1 Hasil Pengamatan Makroskopis ulkus lambung tikus

No	Perlakuan	Tikus	Jumlah ulkus	Kondisi Luka	Indeks ulkus	Rata-rata indeks ulkus Perkelompok
1	<b>Kontrol negatif</b>	1	1	1	2	2
		2	1	1	2	
		3	1	1	2	
		4	1	1	2	
		5	1	1	2	
		6	1	1	2	
2	<b>kontrol positif</b>	1	4	4	8	11
		2	6	5	11	
		3	6	5	11	
		4	6	5	11	
		5	6	5	11	
		6	6	5	11	
3	<b>Perlakuan 1</b>	1				9,6
		2	5	4	9	
		3	5	5	10	
		4	5	4	9	
		5	6	5	11	
		6	4	5	9	
4	<b>Perlakuan 2</b>	1	4	4	8	8
		2	4	4	8	
		3	4	4	8	
		4	5	4	9	
		5	3	4	7	
		6				
5	<b>Perlakuan 3</b>	1				4
		2	2	2	4	
		3	2	2	4	
		4	2	2	4	
		5	2	2	4	
		6	2	2	4	

Keterangan: Sampel tidak digunakan

Sampel mati



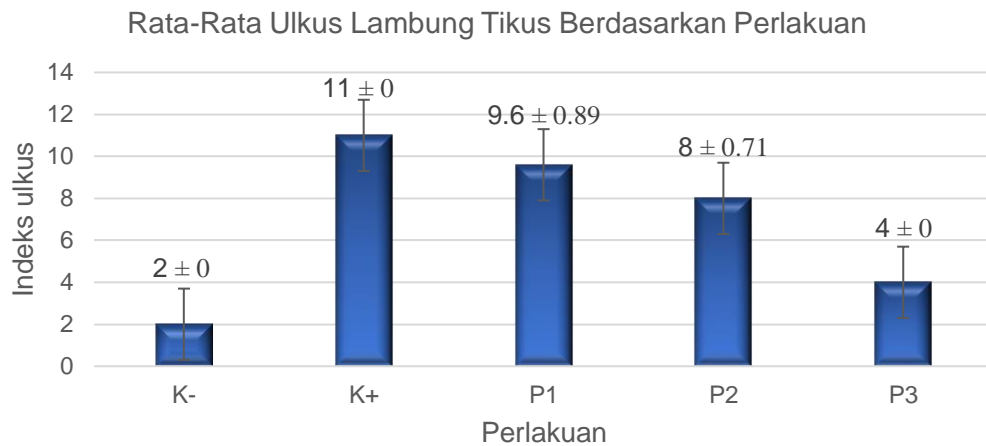
**Tabel 5.2 Skor keparahan ulkus (Gusdinar *et al.*, 2009)**

Jumlah ulkus	Kondisi Luka	Skor
Lambung normal	Lambung Normal	1
Bintik berdarah	Bintik berdarah	2
1-3 buah	Diameter 0,5-1,5 mm	3
4-6 buah	Diameter 1,6-4,0 mm	4
7-9 buah	Diameter >4,0 mm	5
>9 buah	Perforasi	6

Skor keparahan ulkus dinyatakan sebagai indeks ulkus, yang dihitung menggunakan skor jumlah ulkus + skor kondisi luka, Data skor indeks ulkus selanjutnya akan dilakukan uji statistik (Gusdinar *et al.*, 2009)

Pada tabel 5.1 didapatkan kelompok kontrol positif (Pemberian indometasin 30 mg/kg) memberikan hasil rata-rata indeks skor ulkus senilai 11. Hal ini menunjukkan bahwa induksi indometasin mengakibatkan terjadinya ulkus, jika dibandingkan dengan kontrol negatif dengan rata-rata indeks skor ulkus 2. Pada kelompok perlakuan 1 (Pemberian indometasin 30 mg/kgBB p.o + ekstrak daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* 75 mg/kgBB) memberikan hasil rata-rata indeks ulkus 9,6. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* dapat menurunkan indeks ulkus dibandingkan dengan kontrol positif dengan rata-rata indeks ulkus 11. Pada kelompok perlakuan 2 (Pemberian indometasin 30 mg/kgBB + ekstrak etanol daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* 150 mg/kgBB) memberikan hasil rata-rata indeks ulkus 8. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat menurunkan indeks ulkus dibandingkan dengan kontrol positif dengan indeks ulkus 11. Pada kelompok perlakuan 3 (Pemberian indometasin 30

mg/kgBB p.o + ekstrak etanol etanol daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* 300 mg/kgBB) memberikan hasil rata-rata indeks ulkus 4. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat menurunkan indeks ulkus dibandingkan kontrol positif dengan indeks ulkus 11.



**Gambar 5.1 Grafik Rata-rata Indeks ulkus Lambung Tikus**

Keterangan:

Kelompok I : Kontrol negatif (k (-))

Kelompok II : Kontrol positive (k(+)) indometasin 30 mg/kgBB p.o

Kelompok III : Perlakuan 1 (p(1)) indometasin 30 mg/kgBB p.o + ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 75 mg/kgBB

Kelompok V : Perlakuan 2 (p(2)) indometasin 30 mg/kgBB + ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 150 mg/kgBB

Kelompok VI : Perlakuan 3 (p(3)) indometasin 30 mg/kgBB p.o + ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 300 mg/kgBB

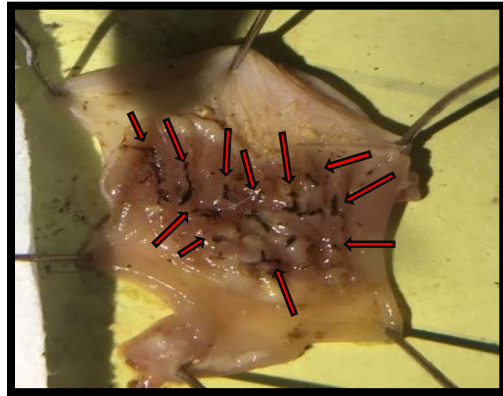
Pada gambar grafik 5.1 menunjukkan terjadi peningkatan indeks ulkus pada kontrol positif setelah diinduksi indometasin dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan induksi indometasin dapat meningkatkan indeks ulkus jika dibandingkan kelompok kontrol negatif. kelompok kontrol positif

menunjukkan indeks ulkus yang paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3. Hal ini menunjukkan jika pemberiann ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat menurunkan grafik indeks ulkus dan terjadi penurunan indeks ulkus seiring bertambahnya dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*). Hasil ini membuktikan jika ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat mengurangi indeks ulkus yang diinduksi indometasin.

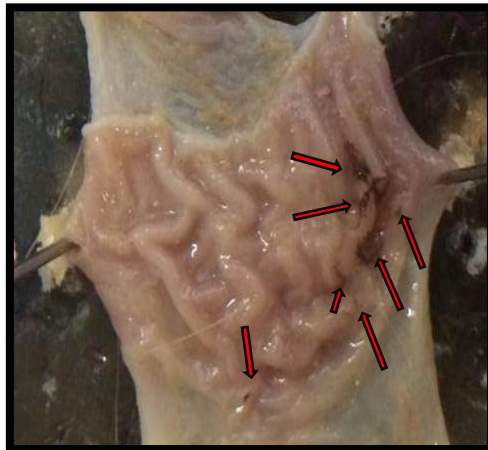
Kontrol negatif



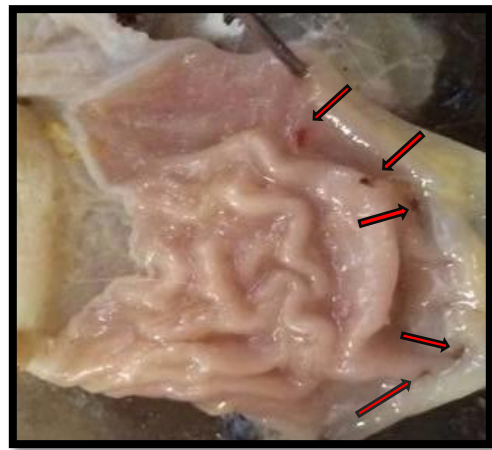
Kontrol positif



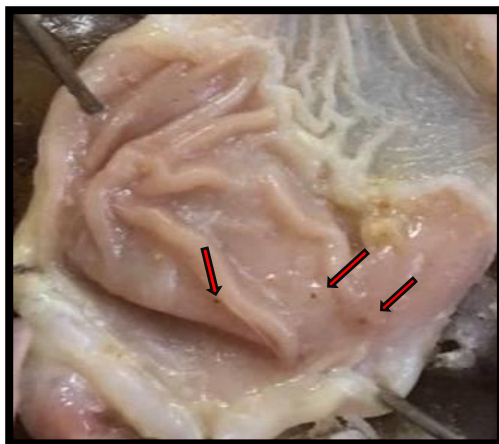
Perlakuan 1




Perlakuan 2



Perlakuan 3



**Keterangan:**

 Lesi pada lambung

**Gambar 5.2 Hasil Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus**

## **5.2 Analisis Hasil Penelitian**

### **5.2.1 Uji Normalitas**

Pengujian normalitas dilakukan menggunakan Kolmogorov Smirnov, dengan kriteria apabila probabilitas  $> \text{level of significance}$  ( $\alpha = 5\%$ ) maka dinyatakan normal. Hasil pengujian normalitas pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis menghasilkan statistik Kolmogorov Smirnov sebesar 0.380 dengan probabilitas sebesar 0.000. Hal ini dapat diketahui bahwa pengujian normalitas pengaruh pemberian ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis menghasilkan probabilitas  $< \alpha$  (5%), sehingga dinyatakan tidak normal.

### **5.2.2 Uji homogenitas**

Pengujian homogenitas pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis dilakukan menggunakan Levene Test, dengan kriteria apabila nilai probabilitas  $> \text{level of significance}$  ( $\alpha = 5\%$ ) maka dinyatakan homogen. Hasil pengujian homogenitas pengaruh pemberian ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis menghasilkan nilai statistik Levene sebesar 5.912 dengan probabilitas sebesar 0.003. Hal ini dapat diketahui bahwa pengujian pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi

indometasin yang diamati secara makroskopis menghasilkan probabilitas  $< \alpha$  (5%), sehingga dinyatakan tidak homogen.

### 5.2.3 Uji kruskal Wallis

Uji Kruskal wallis merupakan uji non parametrik untuk menentukan ada tidaknya perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis. Dengan hipotesis sebagai berikut ini:

H0 : Tidak ada perbedaan pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis.

H1 : Minimal ada satu pasang perlakuan pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis yang berbeda signifikan.

Kriteria pengujian menyebutkan apabila probabilitas  $\leq \text{level of significance}$  ( $\alpha = 5\%$ ) maka H0 ditolak, sehingga dapat dinyatakan bahwa minimal ada satu pasang pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis yang berbeda signifikan.

Hasil pengujian perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara makroskopis dapat menghasilkan statistik uji *chi-square* sebesar 23.167 dengan



probabilitas sebesar 0.000. Hal ini dapat diketahui bahwa probabilitas < 0.05, sehingga H0 ditolak. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa ada perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis dengan hasil berbeda signifikan.

#### 5.2.4 Uji Mann Whitney

Bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan antara dua kelompok pada penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis. Kriteria Mann Whitney Test apabila probabilitas  $\leq$  level of significance (alpha  $\leq$  5%) maka dapat dinyatakan terdapat perbedaan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis. Hasil analisis Mann Whitney Test dapat diketahui melalui tabel berikut ini :

**Table 5.3 Hasil analisis Mann Whitney Test**

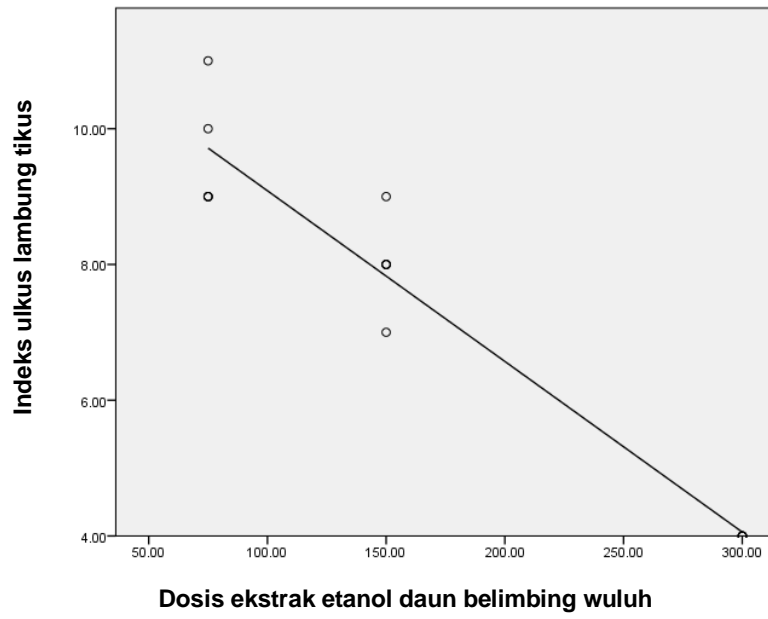
Perlakuan	Rata-Rata	Probabilitas					Notasi
		K-	P3	P2	P1	K+	
K-	2	█	0.003	0.005	0.005	0.003	A
P3	4	0.003	█	0.005	0.005	0.003	B
P2	8	0.005	0.005	█	0.016	0.005	C
P1	9.6	0.005	0.005	0.016	█	0.032	D
K+	11	0.003	0.003	0.005	0.032	█	E

Hasil analisis di atas menginformasikan bahwa terdapat perbedaan signifikansi disemua kelompok perlakuan dengan nilai probabilitas <0.05.

### 5.2.5 Uji korelasi Spearman

Analisis hubungan dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar dilakukan menggunakan korelasi spearman. Hasil analisis hubungan dosis ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar dapat menghasilkan probabilitas sebesar 0.000. Hal ini dapat diketahui bahwa probabilitas <  $\alpha$  (5%), sehingga H<sub>0</sub> ditolak. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar.

Koefisien korelasi sebesar -0.946 menunjukkan bahwa ada hubungan yang negatif (berlawanan arah) dan sangat kuat. Hal ini berarti semakin tinggi dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) maka semakin rendah ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diwakili dengan indeks ulkus, begitu juga sebaliknya semakin rendah dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) maka semakin tinggi indeks ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diwakili oleh indeks ulkus.



**Gambar 5.3 Grafik Hubungan Indeks Ulkus Lambung Tikus Dengan Pemberian Dosis Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh**

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efek kuratif pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dalam menurunkan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis. Penggunaan daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) pada penelitian ini dikarenakan tumbuhan ini sangat banyak tumbuh di daerah tropis khususnya di negara Asia Tenggara (Alhassan and Qamar, 2016). Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) memiliki kandungan aktif flavonoid yang banyak digunakan dalam bidang medis diantaranya: antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba (Aning, 2016). Senyawa flavonoid dalam daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat mencegah terjadinya inflamasi dengan menghambat kerja COX-2 serta dapat mencegah pelepasan mediator-mediator inflamasi (Yulianingtyas & kusmarono, 2016). Kandungan zat aktif flavonoid juga dapat mencegah terjadi ulkus peptikum dengan cara mencegah pelepasan histamin sehingga terjadi penurunan produksi HCL (Wota *et al.*, 2009).

Ulkus peptikum merupakan penyakit yang ditandai dengan rusaknya lapisan mukosa yang dapat meluas hingga muskularis mukosa dan submukosa. Ulkus peptikum dapat terjadi pada lambung, duodenum hingga esofagus. Ulkus peptikum terjadi pada saluran cerna atas dikarenakan ketidak seimbangan antara fungsi proteksi dan faktor perusak di mukosa. Penyebab terjadinya ulkus peptikum diantaranya: NSAIDs, alkohol, nikotin dan *Helicobacter pylori* (vomero & Colpo, 2014).

Penggunaan obat-obatan seperti Indometasin yang merupakan golongan NSAIDs (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*) yang banyak digunakan sebagai antiinflamasi, antipiretik dan analgesik. Indometasin memiliki mekanisme kerja menghambat enzim *Cyclooxygenase* atau COX. COX terdiri dari dua isoform yakni COX-1 yang bersifat proteksi pada lambung dan COX-2 yang bersifat inflamasi. Hambatan pada COX-1 mengakibatkan tidak terbentuknya prostaglandin yang mengakibatkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat. (Tanu, 2007).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sukandar *et al.*, (2014), tentang uji aktivitas antitukak ekstrak etanol daun belimbing wuluh pada tikus yang diinduksi etanol. Penelitian tersebut ingin membuktikan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat mencegah terbentuknya tukak lambung tikus yang diinduksi oleh etanol dengan pembagian dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 50 mg/kgBB, 75 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB. Hasil penelitian membuktikan bahwa dosis 50 mg/kgBB, 75 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB dapat mencegah terbentuknya tukak lambung. Kelompok pemberian dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 150 mg/kgBB merupakan hasil terbaik dalam menghambat terbentuknya tukak lambung tikus.

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan dosis: 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB yang diberikan satukali. Pembuatan ulkus pada lambung tikus menggunakan induksi indometasin 30 mg/kgBB. Setelah dilakukan penelitian didapatkan Hasil uji statistik Mann Whitney menunjukkan terjadi signifikansi ( $p < 0.05$ ) antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif sehingga dapat dikatakan pemberian indometasin 30 mg/kgBB dapat menyebabkan terjadinya ulkus pada lambung tikus. Pada uji statistik Mann Whitney antara kelompok kontrol positif dengan

kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 memberikan nilai signifikansi ( $p < 0.05$ ) yang mengartikan terjadinya penurunan indeks ulkus lambung akibat pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh.

Hasil uji korelasi Spearman antara dosis pemberian ekstrak daun belimbing wuluh dengan indeks ulkus lambung tikus didapatkan nilai koefisien  $-0.0946$ , nilai tersebut mengartikan terdapat korelasi sangat kuat sedangkan tanda negatif menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh mengakibatkan semakin rendah indeks ulkus lambung tikus. Pada kelompok pemberian dosis  $75 \text{ mg/kgBB}$  merupakan penurunan indeks ulkus optimal. Dosis optimal merupakan dosis terendah yang mengalami signifikansi. Sebagai kesimpulan pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) yang diinduksi indometasi dapat menurunkan indeks ulkus lambung tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar menggunakan pengamatan secara makroskopis.

Penelitian ini masih memiliki beberapa kekurangan diantaranya belum di uji toksisitas dari ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*). Hasil penelitian ini diharapkan terdapat penelitian lebih lanjut tentang ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sehingga bisa dijadikan sebagai obat alternatif untuk mengobati ulkus lambung.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap ulkus lambung tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan secara makroskopis.
2. Ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat menurunkan indeks ulkus yang diamati secara makroskopis pada tikus (*Rattus novergicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin.
3. Dosis optimal penelitian ini terdapat pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 75 mg/kgbb ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*).
4. Dosis ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) memiliki korelasi negatif dengan tingkat keamatan sangat kuat terhadap indeks ulkus lambung tikus yang diinduksi indometasin menggunakan pengamatan makroskopis.

#### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk efek toksisitas ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*).
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis aman ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) yang dapat digunakan secara oral pada manusia.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Kelaikan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755  
<http://www.fk.ub.ac.id> e-mail : [kep.fk@ub.ac.id](mailto:kep.fk@ub.ac.id)

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 142 / EC / KEPK – S1 – PD / 04 / 2019

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

- JUDUL** : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap Ulkus Lambung Tikus (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar yang Diinduksi Indometasin yang Diamati secara Makroskopis dan Histopatologis Gambaran Mukosa Lambung.
- PENELITI** : Roni Hendra Darmawan  
Vita Febrylia Adzima
- UNIT / LEMBAGA** : S1 Pendidikan Dokter – Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang.
- TEMPAT PENELITIAN** : Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

**DINYATAKAN LAIK ETIK.**

Malang, 25 APR 2019  
Ketua,  
  
Prof. Dr. dr. Moch. Istiadjid ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(HK)  
NIPK. 20180248051611001

**Catatan :**

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan  
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy.  
Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol).



## Lampiran 2. Determinasi Tanaman Belimbing Wuluh



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
DINAS KESEHATAN  
UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU  
Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396  
KOTA BATU 65313

Nomor : 074/494A/102.7/2019  
Sifat : Biasa  
Perihal : Determinasi Tanaman Belimbing Wuluh

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : RONI HENDRA DARMAWAN  
NIM : 165070107111028  
Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN, UNIVERSITAS BRAWIJAYA MALANG

### 1. Perihal determinasi tanaman belimbing wuluh

Kingdom : Plantae  
Sub Kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)  
Super Divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledoneae  
Bangsa : Geraniales  
Suku : Oxalidaceae  
Marga : *Averrhoa*  
Jenis : *Averrhoa bilimbi* L.

Nama Daerah : Limeng, selimeng, thlimeng (Aceh); selemeng (Gayo); asom, belimbing, balimbangan (Batak); malimbi (Nias); balimbieng (Minangkabau); belimbing asam (Melayu); Balimbing (Lampung); calincing, balingbing (Sunda); belimbing wuluh (Jawa); bhalingbhing bulu (Madura); blingbing buloh (Bali); limbi (Bima); balimbeng (Flores); libi (Sawu); belerang (Sangi).

Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-15b-197b-208b-219b-220b-224b-225b-225b-227b-229b-230b-234b-235b-236b-237b-238b-1b-1a.

### 2. Morfologi

: Habitus: Pohon, tinggi 5-10 m. Batang: Tegak, bercabang-cabang, permukaan kasar, banyak tonjolan, hijau kotor. Daun: Majemuk, menyirip, anak daun 25-45 helai, bulat telur, ujung meruncing, pangkal membulat, panjang 7-10 cm, lebar 1-3 cm, bertangkai pendek, pertulangan menyirip, hijau muda, hijau. Bunga: Majemuk, bentuk malai, pada tonjolan batang dan cabang, menggantung, panjang 5-20 cm, kelopak ± 6 mm, merah, daun mahkota bergandengan, bentuk lanset, ungu. Buah: Buni, bulat, panjang 4-6 cm, hijau kekuningan. Biji: Lanset atau segi tiga, masih muda hijau setelah tua kuning kehijauan. Akar: Tunggang, coklat kehitaman.

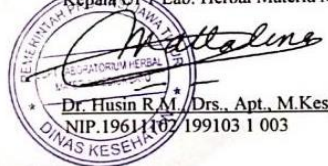
3. Nama Simplisia : Bilimbi Folium/ Daun Belimbing Wuluh.  
4. Kandungan : Daun mengandung tanin, sulfur, asam format, peroksidase, kalsium oksalat, kalium sitrat, flavonoid, pektin, asam galat, asam ferulat, saponin, flavonoid, dan tanin.  
5. Penggunaan : Penelitian.  
6. Daftar Pustaka

- Anonim. [http://www.warintek.ristek.go.id/belimbing\\_wuluh](http://www.warintek.ristek.go.id/belimbing_wuluh), diakses tanggal 23 Oktober 2010.
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

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

Batu, 25 Juli 2019

Kepala UPT Lab. Herbal Materia Medica Batu



Dr. Husin R.M. / Drs., Apt., M.Kes.  
NIP.196111071991031003

### Lampiran 3. Analisis Deskriptif

#### Descriptive Statistics

Dependent Variable: ulkus lambung tikus

Perlakuan	Mean	Std. Deviation	N
Kontrol Negatif	2.0000	.00000	5
Kontrol Positif	11.0000	.00000	5
Perlakuan 1	9.6000	.89443	5
Perlakuan 2	8.0000	.70711	5
Perlakuan 3	4.0000	.00000	5
Total	6.9200	3.49905	25

## Lampiran 4. Analisis Data

### Uji normalitas Asumsi Normalitas

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Residual for Ulkus_Lambung
N		25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	.0000
	Std. Deviation	.23274
Most Extreme Differences	Absolute	.380
	Positive	.380
	Negatif	-.340
Test Statistic		.380
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000 <sup>c</sup>

- a. Test distribution is Normal.
- b. Calculated from data.
- c. Lilliefors Significance Correction.

### Asumsi Homogenitas

#### Levene's Test of Equality of Error Variances<sup>a</sup>

Dependent Variable: ulkus lambung tikus

F	df1	df2	Sig.
5.912	4	20	.003

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

- a. Design: Intercept + Perlakuan

## Uji Kruskal Wallis

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
ulkus lambung tikus	Kontrol Negatif	5	3.00
	Kontrol Positif	5	22.50
	Perlakuan 1	5	18.20
	Perlakuan 2	5	13.30
	Perlakuan 3	5	8.00
	Total		25

### Test Statistics<sup>a,b</sup>

	ulkus lambung tikus
Chi-Square	23.167
Df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

**Post Hoc (Mann Whitney)  
Kontrol Negatif vs Kontrol Positif**

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Negatif	5	3.00	15.00
	Kontrol Positif	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Kontrol Negatif vs Perlakuan 1**

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Negatif	5	3.00	15.00
	Perlakuan 1	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.825
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

### Kontrol Negatif vs Perlakuan 2

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Negatif	5	3.00	15.00
	Perlakuan 2	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics<sup>a</sup>

	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.825
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

### Kontrol Negatif vs Perlakuan 3

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Negatif	5	3.00	15.00
	Perlakuan 3	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics<sup>a</sup>

	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

## Kontrol Positif vs Perlakuan 1

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Positif	5	7.50	37.50
	Perlakuan 1	5	3.50	17.50
	Total	10		

Test Statistics<sup>a</sup>

	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	2.500
Wilcoxon W	17.500
Z	-2.390
Asymp. Sig. (2-tailed)	.017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

## Kontrol Positif vs Perlakuan 2

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Positif	5	8.00	40.00
	Perlakuan 2	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics<sup>a</sup>

	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.825
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

### Kontrol Positif vs Perlakuan 3

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Kontrol Positif	5	8.00	40.00
	Perlakuan 3	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics<sup>a</sup>

	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

### Perlakuan 1 vs Perlakuan 2

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Perlakuan 1	5	7.70	38.50
	Perlakuan 2	5	3.30	16.50
	Total	10		

Test Statistics<sup>a</sup>

	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	16.500
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.



### Perlakuan 1 vs Perlakuan 3

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Perlakuan 1	5	8.00	40.00
	Perlakuan 3	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.825
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

### Perlakuan 2 vs Perlakuan 3

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ulkus lambung tikus	Perlakuan 2	5	8.00	40.00
	Perlakuan 3	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	ulkus lambung tikus
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.825
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

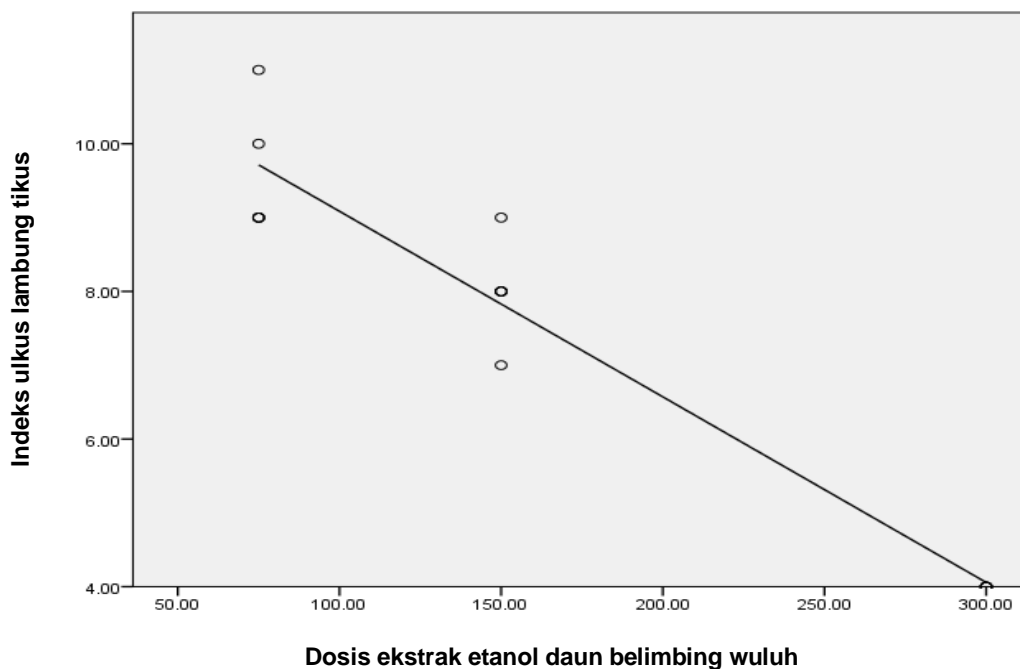
b. Not corrected for ties.

## Uji spearman

Correlations

			Ulkus Lambung Tikus	Dosis Ekstrak Daun Belimbing Wuluh
Spearman's rho	Ulkus Lambung Tikus	Correlation Coefficient	1.000	-.946**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	15	15
	Dosis Ekstrak Daun Belimbing Wuluh	Correlation Coefficient	-.946**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	15	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



**Lampiran 5. Tabel Pengukuran Berat Badan Tikus**

No	Perlakuan	Berat Badan (gr)						Rata-Rata Berat Badan (gr)
		1	2	3	4	5	6	
1	Kontrol positif	157	141	127	135	122	121	134
2	kontrol negatif	100	115	100	118	117	114	110
3	Perlakuan 1	133	124	157	167	144	147	146
4	Perlakuan 2	131	162	138	154	165	134	147
5	Perlakuan 3	141	160	129	157	142	160	148

**Lampiran 6. Penghitungan Dosis Indometasin**

No	Perlakuan	Berat Indometasin (mg)	Volume Indometasin (cc)
1	Kontrol negatif	-	-
2	kontrol positif	24,12 mg	6 cc
3	Perlakuan 1	26,28 mg	6,6 cc
4	Perlakuan 2	26,46 mg	6,6 cc
5	Perlakuan 3	26,64 mg	6,6 cc
Total		103,7 mg	26 cc

**Lampiran 7. Penghitungan Dosis Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh**

No	Perlakuan	Berat ekstrak (mg)	Volume ekstrak (cc)
1	Kontrol negatif	-	-
2	kontrol positif	-	-
3	Perlakuan 1	65,7 mg	2,52 cc
4	Perlakuan 2	133,2 mg	5,1 cc
5	Perlakuan 3	266,4 mg	10,62 cc
Total		465,3 mg	26 cc

## Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian



**Gambar 8.1 Aklimitasi**



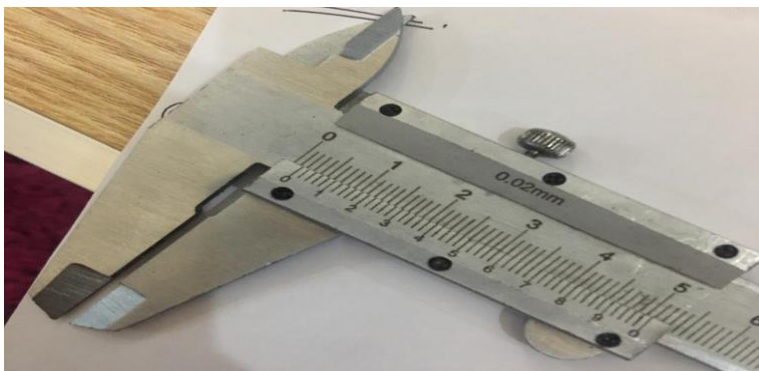
**Gambar 8.2 Pembuatan indometasin**



**Gambar 8.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh**



**Gambar 8.4 Pembedahan**



**Gambar 8.5 Pengukuran dengan jangka sorong**



**Gambar 8.6 Pengamatan menggunakan Kaca pembesar**