

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KENCANA UNGU
TERHADAP ULKUS LAMBUNG SECARA
MAKROSKOPIS PADA TIKUS YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**Muhammad Rizki Fauzi
NIM 165070101111015**

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



DAFTAR ISI

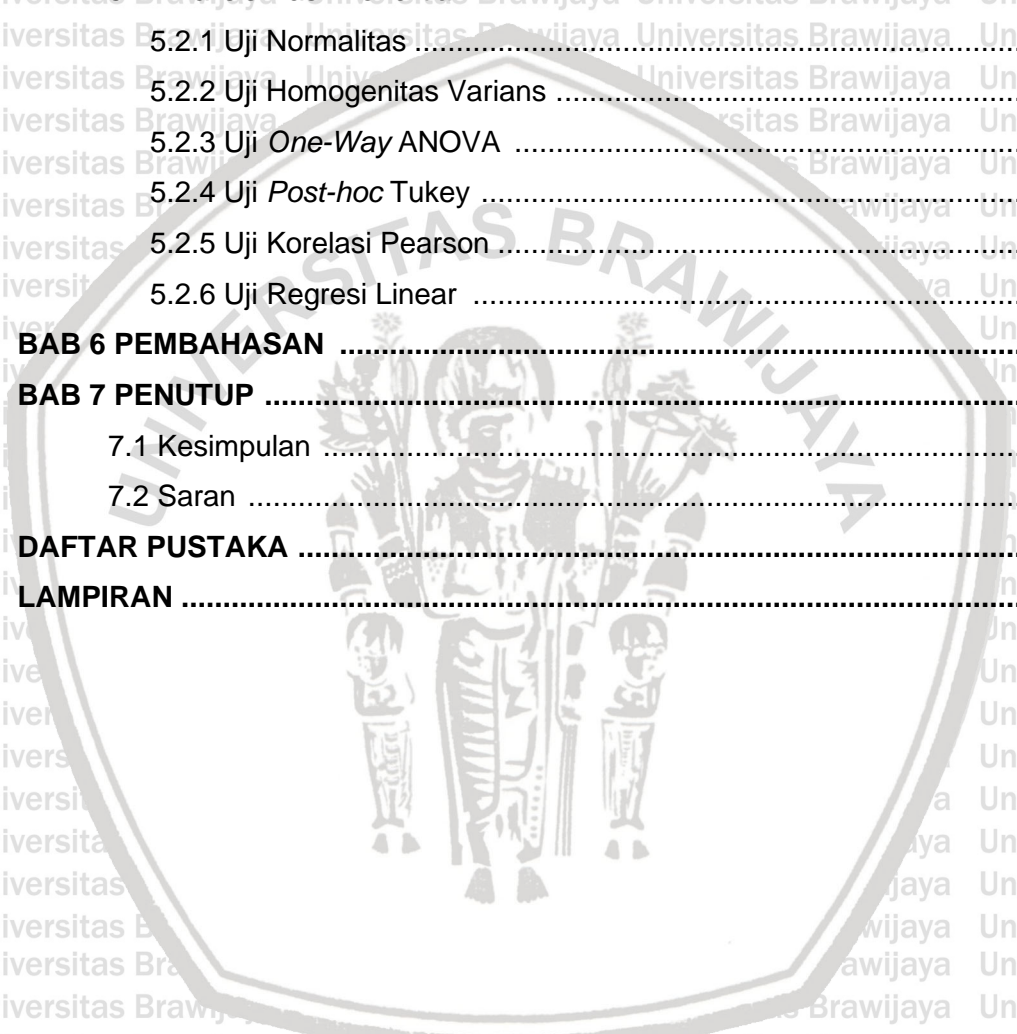
Halaman

Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademik	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi Lambung	6
2.2 Inflamasi	7
2.2.1 Definisi Inflamasi	7
2.2.2 Inflamasi Akut	8
2.2.3 Mediator Inflamasi	11
2.2.4 Cyclooxygenase (COX)	12
2.3 Gastritis	14
2.3.1 Etiologi Gastritis	14
2.3.2 Gambaran Klinis Gastritis Akut	14



2.3.3	Gastiritis Diinduksi OAINS	15
2.4	Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS)	17
2.4.1	Cara Kerja OAINS	17
2.4.2	Indometasin	18
2.5	<i>Ruellia tuberosa L.</i>	19
2.5.1	Kandungan <i>Ruellia tuberosa L.</i>	20
2.5.2	Aktivitas Antiinflamasi <i>Ruellia tuberosa L.</i>	20
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		22
3.1	Kerangka Konsep	22
3.2	Hipotesis Penelitian	23
BAB 4 METODE PENELITIAN		24
4.1	Rancangan Penelitian	24
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian	24
4.2.1	Populasi Penelitian	24
4.2.2	Sampel Penelitian	24
4.2.3	Kriteria Sampel Penelitian	26
4.3	Variabel Penelitian	26
4.3.1	Variabel Bebas (Independent)	26
4.3.2	Variabel Terikat (Dependen)	26
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian	27
4.5	Alat dan Bahan Penelitian	27
4.5.1	Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba	27
4.5.2	Alat dan Bahan Pembuatan Ekstrak Daun Kencana Ungu	27
4.5.3	Alat untuk Pemberian Esktrak Daun Kencana Ungu	28
4.5.4	Alat dan Bahan Pembuatan Ulkus Lambung	28
4.5.5	Alat Pembedahan Tikus	28
4.5.6	Alat Pengukur Skor Ulkus	28
4.6	Definisi Operasional	29
4.7	Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	30
4.7.1	Adaptasi Hewan Coba	30
4.7.2	Pembuatan Model Hewan Ulkus Gaster	30
4.7.3	Pemberian Ekstrak Daun Kencana Ungu	31
4.7.4	Pemeriksaan Makroskopis dan Pengukuran Skor Keparahan Ulkus	31

4.7.5 Bagan Alur Penelitian	32
4.7.6 Pengumpulan Data	33
4.8 Analisis Data Skor Ulkus	33
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	35
5.1 Hasil Pemeriksaan Makroskopis Lambung Tikus	35
5.2 Analisis Hasil Penelitian	38
5.2.1 Uji Normalitas	38
5.2.2 Uji Homogenitas Varians	39
5.2.3 Uji <i>One-Way</i> ANOVA	39
5.2.4 Uji <i>Post-hoc</i> Tukey	40
5.2.5 Uji Korelasi Pearson	40
5.2.6 Uji Regresi Linear	41
BAB 6 PEMBAHASAN	42
BAB 7 PENUTUP	45
7.1 Kesimpulan	45
7.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	50



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KENCANA UNGU TERHADAP ULKUS
LAMBUNG SECARA MAKROSKOPIS PADA TIKUS YANG DIINDUKSI
INDOMETASIN**

Oleh:

Muhammad Rizki Fauzi

NIM 165070101111015

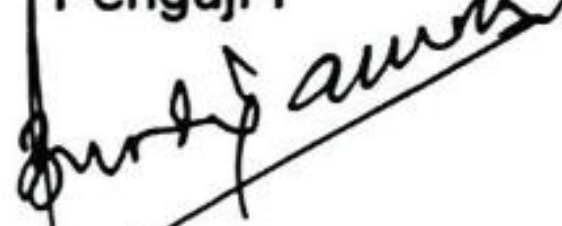
Telah diuji pada

Hari: Jumat

Tanggal: 13 Desember 2019

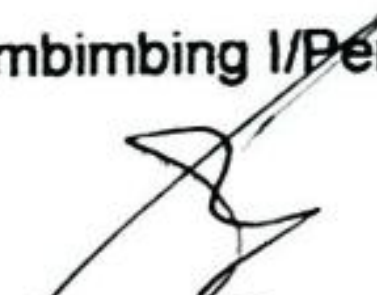
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I




Dr. dr. Aswoco Andyk Asmoro, Sp.An., FIPM
NIP. 196308101998031002

Pembimbing I/Penguji II,



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

Pembimbing II/Penguji III,



dr. Etty Kurnia, Sp.F
NIP. 195604031984032001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)
NIP. 19631022199601200

ABSTRAK

Fauzi, Muhammad Rizki. 2019. **Pengaruh Ekstrak Daun Kencana Ungu Terhadap Ulkus Lambung Secara Makroskopis pada Tikus yang Diinduksi Indometasin.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes. (2) dr. Etty Kurnia, Sp.F

Gastritis merupakan inflamasi yang terjadi pada lapisan mukosa gaster. Angka kejadian gastritis pada beberapa daerah di Indonesia juga cukup tinggi dengan prevalensi 274,396 kasus dari 238,452,952 jiwa penduduk. Kejadian gastritis akibat penggunaan OAINS relatif meningkat dengan prevalensi ulserasi gastrointestinal akibat OAINS non-aspirin sebesar 20% dan resiko untuk terjadi perdarahan meningkat 4-6 kali lipat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kencana ungu (*Ruellia tuberosa L.*) terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi indometasin. Penelitian ini menggunakan desain eksperimen sederhana (*posttest control group design*). Didapatkan sampel sejumlah 30 ekor berdasarkan rumus Federer dengan masing-masing kelompok sampel berisikan 6 ekor tikus. Hasil uji beda didapatkan perbedaan yang signifikan dengan $p = 0,000$ antara ekstrak daun kencana ungu dengan ulkus lambung. Hasil uji *Post-hoc Tukey* didapatkan perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 terhadap kontrol positif ($\text{sig.} = 0,000; 0,000; 0,001; 0,000$). Hasil uji korelasi *Pearson* didapatkan hubungan negatif yang kuat dengan nilai $r = -0,740$ dan $\text{sig. (2-tailed)} = 0,000$ antara ekstrak daun kencana ungu dengan ulkus lambung. Hasil uji regresi linear didapatkan ekstrak daun kencana ungu berpengaruh 54.8% terhadap ulkus lambung ($R^2 = 0,548$). Dapat disimpulkan terdapat pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis yang diinduksi indometasin.

Kata kunci: gastritis, *Ruellia tuberosa L.*, OAINS, indometasin, makroskopis

ABSTRACT

Fauzi, Muhammad Rizki. 2019. **Effect of Cracker Plant Leaf Extracts on Gastric Ulcers Macroscopically in Indomethacin-Induced Rats.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes. (2) dr. Etty Kurnia, Sp.F

Gastritis is an inflammation that occurs in the gastric mucosal lining. The incidence of gastritis in several regions in Indonesia is also quite high with a prevalence of 274,396 cases from 238,452,952 inhabitants. The incidence of gastritis due to NSAID use is relatively increased with the prevalence of gastrointestinal ulceration due to non-aspirin NSAIDs by 20% and the risk for bleeding increases 4-6 times. The purpose of this study was to determine the effect of cracker plant leaf extract (*Ruellia tuberosa L.*) on gastric ulcers macroscopically in indomethacin-induced rats (*Rattus norvegicus*). This study uses a simple experimental design (posttest control group design). 30 samples were obtained based on the Federer formula with each sample group containing 6 rats. Different test results obtained a significant difference with $p = 0,000$ between cracker plant leaf extract and gastric ulcer. Post-hoc Tukey test results found a significant difference between negative control, treatment 1, treatment 2, and treatment 3 to positive control (sig. = 0,000; 0,000; 0,001; 0,000). Pearson correlation test results obtained a strong negative relationship with the value of $r = -0.740$ and sig. (2-tailed) = 0,000 between cracker plant leaf extract and gastric ulcer. Linear regression test results obtained cracker plant leaf extract 54.8% effect on gastric ulcers ($R^2 = 0.548$). It can be concluded that there is an influence of cracker plant leaf extract on macroscopic gastric ulcer induced indomethacin.

Keyword: Gastritis, *Ruellia tuberosa L.*, NSAID, indomethacin, macroscopic

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gastritis merupakan inflamasi yang terjadi pada lapisan mukosa gaster.

Lapisan mukosa gaster memiliki fungsi untuk melindungi gaster dari asam lambung dan bakteri. Lapisan mukosa yang mengalami iritasi dan cedera dapat menimbulkan inflamasi atau peradangan. Penyebab iritasi gaster yang berujung pada terjadinya inflamasi sering disebabkan karena adanya infeksi bakteri dan penggunaan obat-obatan anti inflamasi (Insitute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018a).

Data dari *National Administrative Database* yang diambil pada tahun 2009-2011 menunjukkan tingkat prevalensi gastritis akut sebesar 6,3 per 100.000 populasi, dan 3,3 per 100.000 untuk populasi colitis akut (Wehbi, 2017). 40 dari 100 orang yang tinggal di Negara Jerman, diidentifikasi terdapat *Helicobacter pylori* dalam perutnya, dan 4 dari 8 orang tersebut dapat mengalami gastritis atau ulserasi yang diakibatkan karena *Helicobacter pylori* tersebut (Insitute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018a). Angka kejadian gastritis pada beberapa daerah di Indonesia juga cukup tinggi dengan prevalensi 274,396 kasus dari 238,452,952 jiwa penduduk. Didapatkan data bahwa di kota Surabaya angka kejadian Gastritis sebesar 31,2%, Denpasar 46%, sedangkan di Medan angka kejadian ini cukup tinggi sebesar 91,6% (Maulidiyah, 2006). Di Kabupaten Malang, Jawa Timur, berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Kabupaten Malang pada tahun 2016 menyebutkan bahwasannya gastritis menjadi penyakit kedua terbanyak setelah rhinitis akut dengan angka kejadian sebanyak 7.848 kasus

dengan interval usia 20-44 tahun sebagai penderita terbanyak (Dinkes Kab. Malang, 2016). Studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan antara kejadian gastropati dengan penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) (Zeidler, 1991). Kejadian gastritis akibat penggunaan OAINS relatif meningkat. Prevalensi ulserasi gastrointestinal akibat OAINS non-aspirin sebesar 20% dan resiko untuk terjadi perdarahan meningkat 4-6 kali lipat (Yamagata, Hiraishi, 2007). Resiko terjadinya gastropati akibat OAINS meningkat seiring dengan penambahan usia (Zeidler, 1991).

Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) memiliki efek menghambat biosintesis dari prostaglandin dengan cara menghambat kinerja dari enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 memiliki fungsi sebagai penghasil prostanoid yang bertugas untuk sitoproteksi epitel gaster. COX-2 berfungsi sebagai penghasil prostanoid yang bekerja pada inflamasi. Penghambatan COX-1 dan COX-2 akan menghasilkan efek berupa penurunan inflamasi dan hilangnya proteksi pada gaster (Katzung *et al.*, 2012).

Dua jenis OAINS yaitu inhibitor COX non-selektif (menghambat COX-1 dan COX-2) dan inhibitor selektif COX-2 (Hanya menghambat COX-2). Salah satu contoh jenis OAINS inhibitor COX non-selektif adalah indometasin. Indometasin bekerja dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2 sekaligus (Katzung *et al.*, 2012). Akibat terhambatnya COX-1 oleh indometasin, sitoproteksi pada epitel gaster hilang dan berujung pada timbulnya gastritis (Matsui *et al.*, 2011).

Di lingkungan sekitar kita banyak sekali tumbuhan gulma dan terkadang tumbuhan tersebut dapat mengganggu, terutama untuk para petani. *Ruellia tuberosa L.* adalah gulma yang biasa tumbuh di sekitar lingkungan kita (Sumiyati, 2015). *Ruellia tuberosa L.* atau biasa disebut sebagai kencana ungu atau tanaman

pletakan ini seringkali memiliki bunga berwarna ungu terang dan memiliki polong yang bisa meledak apabila terkena air (Sampul Pertanian, 2017). Kencana ungu diketahui memiliki beberapa manfaat, dan salah satunya adalah mampu mengatasi peradangan (Sartika, 2018)

Dalam sebuah studi mengatakan bahwa terdapat kandungan senyawa flavonoid yang mampu berinteraksi dengan reseptor enzim COX-2. Senyawa flavonoid yang terkandung tersebut diantaranya cirsimaritin, cirsimarin, cirsiliol 4'-glikosida, sorbifolin, dan pedalitin. Senyawa-senyawa flavonoid yang terkandung tersebut mampu menghambat reseptor enzim COX-2 dan berefek pada menurunnya inflamasi. Diantara senyawa flavonoid tersebut, dikatakan pedalitin memiliki potensi terbesar untuk menghambat COX-2 (Anugrah *et al.*, 2014).

Flavonoid yang terkandung pada *Ruellia tuberosa L.* juga memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang mampu menurunkan mediator-mediator inflamasi seperti NO, TNF- α , dan IL-12 (Ahmad *et al.*, 2017; Elgazar *et al.*, 2018).

Atas latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun kencana ungu (*Ruellia tuberosa L.*) terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi indometasin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap perbaikan ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melihat pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap penurunan indeks ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.
2. Mengetahui dosis efektif anti-inflamasi ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.
3. Mengetahui korelasi pemberian ragam dosis ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Dapat dijadikan landasan teori untuk penelitian lain terkait dengan inflamasi.
2. Dapat merealisasikan Tri Dharma Perguruan Tinggi (Pendidikan dan pengajaran, penelitian dan pengembangan, dan pengabdian masyarakat), terutama dalam bidang penelitian dan pengembangan.

1.4.2 Manfaat Praktis

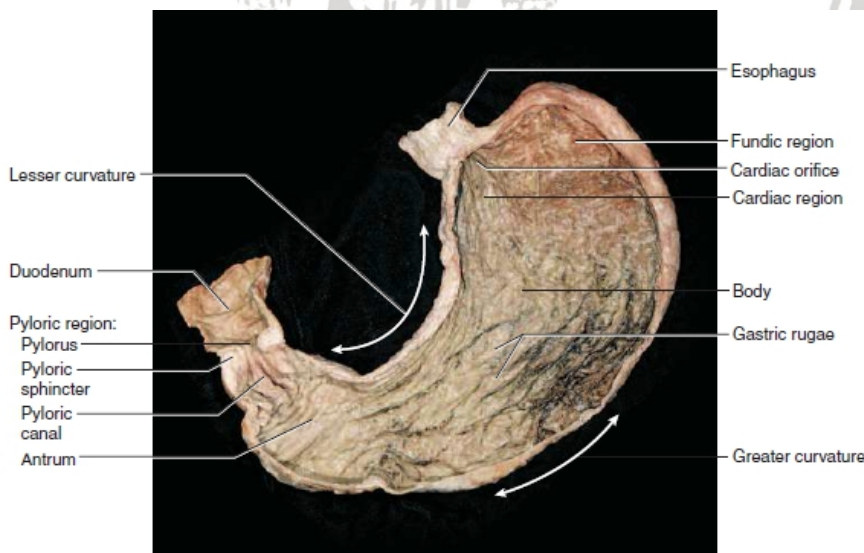
1. Dapat menjadi sumber informasi bagi klinisi dan masyarakat awam terkait dengan alternatif anti-inflamasi.



BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Lambung

Lambung terletak di bagian kiri atas dari rongga perut tepat dibawah diafragma. Lambung berfungsi sebagai tempat pencernaan secara mekanis dan kimiawi. Bentuk dari lambung menyerupai huruf J dan dibagi menjadi empat regio: kardiak, fundus, korpus, dan pilorus (Saladin, 2009). Kardiak merupakan pintu masuk menuju lambung dari esophagus. Fundus terletak di bagian atas lambung yang berhubungan dengan diafragma sebelah kiri. Korpus adalah bagian paling besar dari lambung yang terletak diantara fundus dan pilorus. Pilorus berbentuk seperti corong yang luas dan terdapat sfingter menuju duodenum (Moore *et al.*, 2010).



Gambar 2.1 Anatomi Lambung (Saladin, 2009)

Keterangan: Bentuk lambung menyerupai huruf J dan memiliki empat regio yaitu kardiak, fundus, korpus (body), dan pilorus (Saladin, 2009)

Kejadian gastritis yang diinduksi oleh OAINS biasanya terjadi pada daerah korpus, tepatnya di kurvatura mayor akibat adanya pengaruh gravitasi. Sedangkan pada gastritis yang diinduksi oleh bakteri seperti *Helicobacter pylori* biasanya terjadi pada daerah pilorus, tepatnya di bagian antrum (Wehbi, 2017).

2.2 Inflamasi

2.2.1 Definisi Inflamasi

Inflamasi atau biasa disebut radang merupakan respon fisiologis tubuh terhadap cedera akibat infeksi, trauma (fisika dan kimia), dan sebagainya yang mengakibatkan perubahan pada respon vaskuler, migrasi dan aktivasi leukosit, serta reaksi tubuh secara keseluruhan (Kumar *et al.*, 2005). Inflamasi terjadi ketika sebuah luka menjadi kemerahan, membengkak, terasa nyeri, terasa hangat, dan dapat mengganggu fungsi tubuh yang mengalami peradangan tersebut (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018b). Proses inflamasi merupakan reaksi pertahanan alami tubuh ketika terjadi cedera pada jaringan atau infeksi (Abbas, 2016). Sistem imun tubuh kita akan berusaha melawan infeksi atau cedera tersebut dan menimbulkan reaksi inflamasi yang disebut tanda kardinal inflamasi (*rubor, calor, tumor, dolor, function laesa*) (Kumar *et al.*, 2005; Norahmawati *et al.*, 2016).

Proses inflamasi ini sangat menguntungkan bagi tubuh kita untuk mengeliminasi penyebab infeksi atau memperbaiki jaringan yang rusak. Pada dasarnya, proses inflamasi merupakan respon tubuh untuk melindungi atau memberi proteksi serta mengeliminasi faktor pencetus terjadinya sebuah peradangan seperti mikroorganisme atau faktor lain yang dapat memicu timbulnya

inflamasi. Beberapa efek menguntungkan dari inflamasi antara lain mengeliminasi organisme yang masuk ke tubuh, mengencerkan agen penyebab trauma, melokalisasi faktor penyebab trauma agar tidak tersebar ke bagian tubuh yang lain, dan menjadi titik awal terjadinya proses regenerasi dan pemulihan jaringan yang rusak. Apabila proses inflamasi ini tidak ada, infeksi tidak dapat diketahui, proses penyembuhan luka tidak akan berjalan, dan bisa menjadi luka yang menetap atau permanen (Kumar *et al.*, 2005).

Inflamasi bukanlah suatu penyakit, melainkan sebuah respon tidak spesifik yang sebenarnya bermanfaat pada inangnya (Kumar *et al.*, 2005)). Namun, ketika reaksi inflamasi terjadi secara berlebihan, hal ini akan menimbulkan keadaan patologis yang merugikan. Proses inflamasi disebutkan menjadi sumber atau salah satu dari penyebab timbulnya beberapa penyakit (Yao, 2017). Jadi, meskipun inflamasi memiliki keuntungan dalam memperbaiki jaringan dan mengeliminasi agen trauma, inflamasi dan proses perbaikan perlu diwaspadai karena memiliki kemungkinan potensi yang membahayakan (Kumar *et al.*, 2005). Seperti misalnya timbul abses (kumpulan pus pada jaringan padat) di otak akibat infeksi yang menyerang otak, keadaan ini dapat mendesak otak dan menimbulkan keadaan patologis yang lain (Norahmawati *et al.*, 2016).

2.2.2 Inflamasi Akut

Pada fase awal inflamasi disebut sebagai inflamasi akut, dimana keadaan ini berlangsung cepat dimulai dari timbulnya trauma atau infeksi dan bertahan sampai beberapa hari (Norahmawati *et al.*, 2016). Hasil dari inflamasi akut dapat berupa resolusi (pemulihan sempurna), pembentukan jaringan parut, dan berlanjut

menjadi inflamasi kronis (Kumar *et al.*, 2016). Inflamasi akut memiliki 3 karakteristik mayor, yaitu:

1. Vasodilatasi

Terjadi perubahan pada diameter pembuluh darah, dimana pembuluh darah tersebut meregang yang berujung pada peningkatan aliran darah (Kumar *et al.*, 2005).

3. Perubahan struktur mikrovaskular

Terjadi peningkatan permeabilitas yang menyebabkan terjadinya eksudasi. Eksudasi merupakan peningkatan perpindahan cairan dari sirkulasi mikro, eksudat atau cairan yang keluar dari vaskuler ini mengandung protein plasma, imunoglobulin, komplemen, dan fibrinogen (Kumar *et al.*, 2005).

4. Emigrasi leukosit

Fungsi penting dari inflamasi adalah menyalurkan leukosit menuju lokasi cedera dan melakukan fungsinya sebagai sistem pertahanan (Kumar *et al.*, 2005).

Inflamasi akut memiliki tanda klinis yang khas yang disebut *cardinal signs*, yaitu *rubor, calor, tumor, dolor, function laesa* (Kumar *et al.*, 2005).

1. *Rubor*

Terjadinya vasodilatasi dan peningkatan aliran darah ke jaringan yang mengalami inflamasi menyebabkan jaringan tersebut akan nampak memerah/eritem/hiperemia. Penampakan yang memerah tersebut disebut sebagai rubor (Kumar *et al.*, 2005).

2. *Calor*

Calor merupakan peningkatan suhu tubuh. Peningkatan suhu ini dapat terjadi akibat adanya vasodilatasi dan peningkatan aliran darah pada area inflamasi sehingga terjadi penghantaran panas pada area perifer.

Demam sistemik juga merupakan peningkatan suhu yang terjadi secara sistemik akibat mediator kimiawi inflamasi (Kumar *et al.*, 2005).

3. *Tumor*

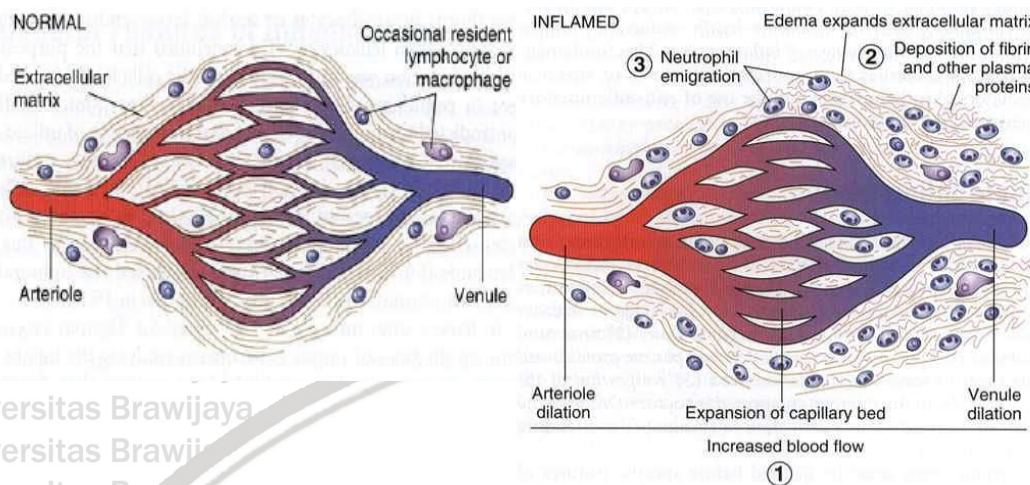
Tumor biasa disebut sebagai pembengkakan atau edema. Pada inflamasi terjadi akumulasi cairan di jaringan ekstrasvaskuler dan migrasi sel-sel inflamasi, hal ini dapat menyebabkan terjadinya edema pada area inflamasi (Kumar *et al.*, 2005).

4. *Dolor*

Dolor atau nyeri merupakan tanda klinis inflamasi yang paling sering dirasakan (Norahmawati *et al.*, 2016). Nyeri timbul akibat adanya peregangan dan distorsi jaringan serta pelepasan prostaglandin, neuropeptida, dan sitokin (Kumar *et al.*, 2005).

5. *Function laesa*

Secara sadar dan tidak sadar, pergerakan atau fungsi organ yang mengalami inflamasi akan terhambat karena adanya rasa nyeri dan edema (Norahmawati *et al.*, 2016).



Gambar 2.2 Perubahan Mikroskopik Inflamasi (Kumar *et al.*, 2005)

Keterangan: Perubahan lokal pembuluh darah, dibandingkan dengan keadaan normal. (1) vasodilatasi dan peningkatan aliran darah, (2) ekstravasasi dan deposisi dari protein dan cairan plasma, (3) emigrasi dan akumulasi neutrofil (Kumar *et al.*, 2005).

2.2.3 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi dapat diartikan sebagai pencetus inflamasi. Secara intensif, mediator inflamasi dilepaskan selama inflamasi dan menebarkan aksi inflamasi. Mediator inflamasi bersifat mudah larut, dapat berdifusi dan bekerja baik pada lokal maupun sistemik (Scott, 2018). Mediator inflamasi dapat dibagi menjadi mediator eksogen dan endogen. Produk bakteri serta toksinnya dapat digolongkan menjadi mediator eksogen, contohnya seperti lipopolisakarida milik bakteri gram negatif. Sedangkan mediator endogen diproduksi pada sistem imun bawaan maupun adaptif itu sendiri. Sebagai contoh, mereka bisa diturunkan dari molekul yang normalnya ada di dalam plasma sebagai bentuk inaktif seperti fragmen peptida atau biasa disebut komplemen, sistem koagulasi, sistem kinin, dan sistem fibrinolitik. Bentuk mediator endogen lainnya dapat berupa amina vasoaktif, metabolit asam arakhidonat, faktor neutrofil, hingga sitokin (Eroschenko, 2013).

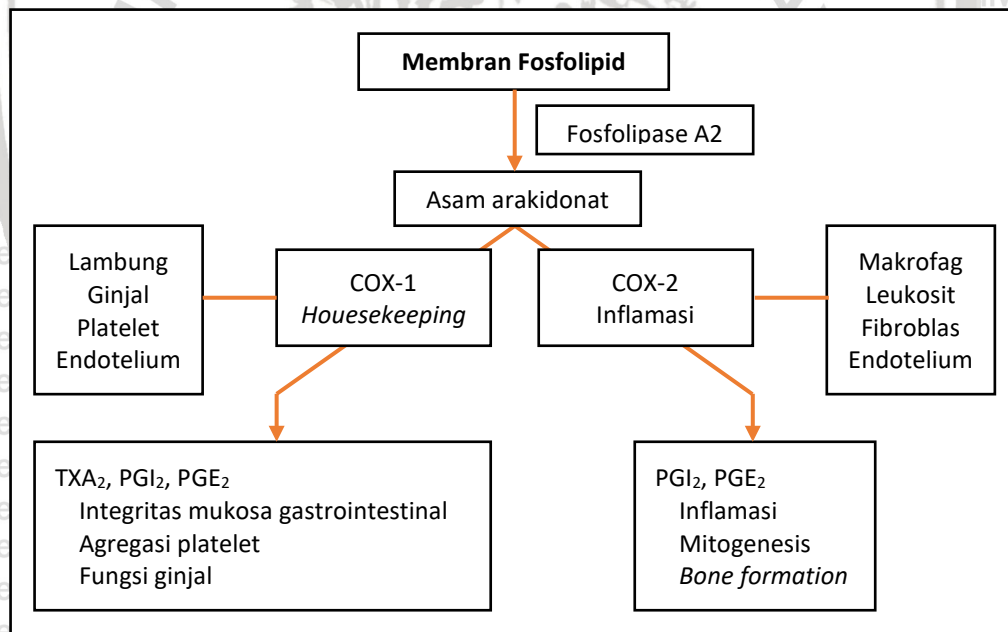
Secara onset, mediator inflamasi dibagi menjadi mediator fase awal dan fase lambat. Mediator fase awal diproduksi oleh sel mast dan platelet. Secara khusus, peran mereka vital dalam perkembangan proses inflamasi akut terutama amina vasoaktif jenis histamin dan serotonin. Kemotraktan C5a dan sitokin seperti IL-1, IL-6, TNF- α juga termasuk dalam mediator fase awal. Mediator fase lambat bertanggung jawab terhadap regulasi dari kejadian vaskuler yang terjadi 6-12 jam setelah inisiasi inflamasi. Akhir dari kejadian vaskuler ditandai dengan produksi asam arakhidonat (Eroschenko, 2013).

2.2.4 Cyclooxygenase (COX)

Pada kejadian inflamasi akut, terdapat mediator-mediator kimiawi yang berperan untuk menimbulkan dan bertanggung jawab terhadap inflamasi tersebut. Produksi dari mediator inflamasi dipicu oleh produk yang dihasilkan mikroba atau protein dari *host* itu sendiri akibat respon terhadap adanya mikroba atau kerusakan jaringan. Sebagian besar mediator bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor spesifik pada sel target. Beberapa lainnya bekerja secara langsung terhadap aktivitas enzimatik atau memediasi kerusakan oksidatif. Mediator tersebut ada yang berasal dari sel (amina vasoaktif, metabolit asam arakidonat, faktor-faktor neutrofil, limfokin/sitokin) dan ada yang berasal dari plasma (sistem komplemen, sistem kinin, sistem koagulasi, sistem fibrinolitik) (Kumar *et al.*, 2005).

Salah satu mediator inflamasi dari sel adalah prostaglandin. Efek dari prostaglandin terhadap inflamasi antara lain vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas, kemotaksis, dan rasa nyeri. Untuk memproduksi prostaglandin, asam arakidonat memerlukan enzim *cyclooxygenase* (COX). Terdapat dua tipe

dari enzim *cyclooxygenase* (COX), yakni COX-1 dan COX-2. COX-1 dapat terinduksi oleh berbagai macam stimulus inflamasi dan pada keadaan normal juga terdapat di beberapa jaringan. Sedangkan COX-2 tidak ada pada jaringan dalam keadaan normal, hanya pada saat terstimulus oleh stimulus inflamasi. Maka dari itu dapat dikatakan bahwa COX-1 terlibat dalam produksi prostaglandin untuk proses peradangan dan fungsi homeostasis tubuh seperti keseimbangan cairan dan elektrolit ginjal dan sitoproteksi saluran pencernaan. Sebaliknya, COX-2 menghasilkan prostaglandin dalam reaksi peradangan atau inflamasi (Kumar *et al.*, 2005).



Gambar 2.3 Skema Pembentukan Prostaglandin (Longo *et al.*, 2012)

Keterangan: Karakteristik dan distribusi enzim COX-1 sebagai *housekeeping* dan enzim COX-2 sebagai respon inflamasi (Kumar *et al.*, 2005).

2.3 Gastritis

Gastritis merupakan keadaan lambung yang mengalami inflamasi, iritasi, atau erosi yang biasanya ditandai dengan adanya mual, muntah, dan nyeri di perut (Wehbi, 2017). Berdasarkan waktunya, gastritis diklasifikasikan menjadi gastritis akut dan gastritis kronis. Gastritis akut biasanya akan menimbulkan masalah pada perut. Sedangkan pada gastritis kronis sering tidak ditemukan gejala sampai timbul ulserasi (Insitute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018a). Gastritis juga diklasifikasikan menjadi erosif gastritis (erosi superfisial, erosi dalam, erosi perdarahan) dan non-erosif gastritis (biasanya akibat infeksi *H. pylori*) (Wehbi, 2017).

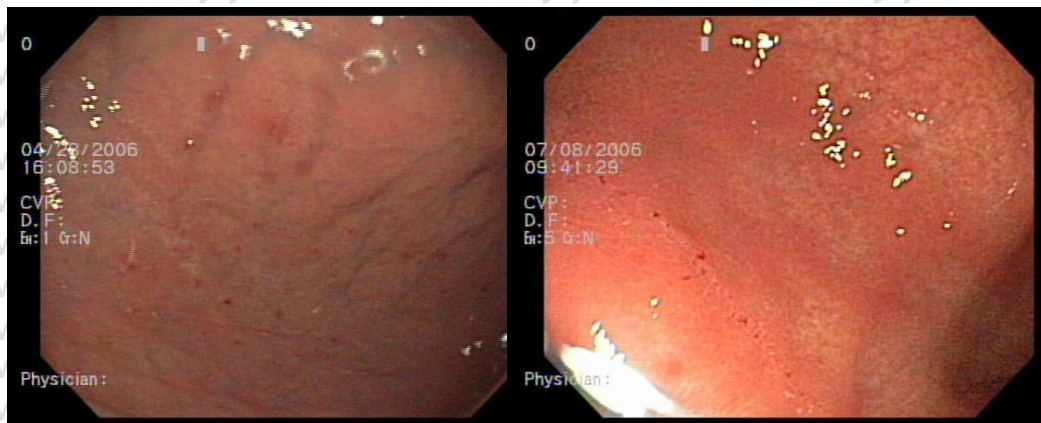
2.3.1 Etiologi Gastritis

Penyebab paling umum dari gastritis adalah infeksi dari *Helicobacter pylori* dan penggunaan OAINS (Insitute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018a). *Helicobacter pylori* mampu mengganggu keseimbangan asam lambung yang diproduksi dengan meningkatkan produksinya. Asam lambung yang meningkat menyebabkan cedera pada dinding lambung. Penggunaan OAINS berefek pada produksi hormon prostaglandin sebagai regulator mukosa lambung (Insitute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018a). Penyebab lain dari gastritis bisa karena minuman beralkohol, infeksi (bakteri, virus, fungal, parasit), alergi, radiasi, iskemi, dan trauma langsung.

2.3.2 Gambaran Klinis Gastritis Akut

Pada pasien yang menderita gastritis, dapat timbul gejala seperti mual, muntah, nafsu makan menurun, dan rasa terbakar di daerah epigastrik. Pada pemeriksaan fisik juga akan didapatkan nyeri tekan epigaster. Pada gastritis erosif

dapat ditemukan adanya erosi pada permukaan mukosa yang dapat dilihat dari gambar 2.4 (Wehbi, 2017).



Gambar 2.4 Gastritis Erosif

Keterangan: gastritis akut dengan erosi superfisial (kiri) gastritis akut dengan eritema dan edema pada mukosa (kanan) (Wehbi, 2017).

2.3.3 Gastritis diinduksi OAINS

OAINS (aspirin, indometasin) merupakan obat yang paling sering diberikan pada pasien dengan penyakit radang sendi, inflamasi, dan penyakit-penyakit kardiovaskular. Pemberian OAINS ini dapat menimbulkan efek samping berupa timbulnya ulserasi dan erosi pada lambung. Patofisiologi terjadinya gastritis sebagian besar karena OAINS mampu menghambat COX dan berefek pada menurunnya kadar prostaglandin (PG). Terdapat dua mekanisme terjadinya cedera pada lambung akibat OAINS: mekanisme PG-*dependent* dan mekanisme *non-PG-dependent* (Matsui et al., 2011).

2.3.3.1 PG-Dependent

Inhibisi COX berefek pada menurunnya PG pada mukosa lambung dan menjadi hal penting dalam terjadinya gastritis akibat penggunaan OAINS. Terdapat dua bentuk dari COX yaitu COX-1 dan COX-2. Penghambatan pada COX-1 memiliki efek penurunan PG di mukosa lambung sehingga dapat menurunkan integritas dari mukosa lambung. Namun, baru-baru ini terdapat penelitian pada hewan coba untuk menghasilkan ulkus lambung, baik COX-1 dan COX-2 harus dihambat keduanya. Hasilnya adalah baik COX-1 dan COX-2 kemungkinan mempunyai pengaruh dalam sintesis PG dan mempertahankan integritas mukosa lambung, COX-2 mampu mengurangi defisiensi PG apabila terjadi inhibisi pada COX-1 (Matsui et al., 2011).

2.3.3.2 Non-PG-Dependent

Beberapa OAINS merupakan asam lemah organik yang apabila berada pada asam lambung bersifat tidak terionisasi dan larut lemak. Hal ini menyebabkan OAINS mampu menuju sitoplasma yang memiliki pH normal dengan berdifusi melewati mukosa gaster. Pada pH netral, terjadi re-ionisasi dan perubahan OAINS dari lipofilik menjadi lipofobik. Kejadian ini menyebabkan OAINS terperangkap dan menumpuk (teori "*trapping*") di dalam sel sehingga terjadi cedera pada sel. Target utama dalam teori trapping adalah mitokondria, dimana mitokondria memiliki peran sebagai penghasil ATP dan meregulasi kematian sel. OAINS yang diabsorpsi mitokondria berefek menghilangkan potensial transmembran mitokondria yang mengarah pada pelepasan sitokrom c dari ruang intermembran mitokondria menuju sitosol, pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau biasa disebut sebagai radikal bebas, dan hidrogen peroksida. Efek dari absorpsi ini juga mengarah kepada apoptosis sel, penurunan konsentrasi ATP intraseluler,

kebocoran Ca^{2+} dari mitokondria, ketidakseimbangan osmotik, peningkatan permeabilitas dan cedera mukosa (Matsui et al., 2011).

2.4 Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

Secara keseluruhan OAINS bersifat asam lemah organik kecuali nabumetone. Sebagian besar OAINS memiliki penyerapan yang baik dan bioavailabilitasnya tidak dipengaruhi makanan. Terkait dengan metabolismenya, kebanyakan OAINS memiliki metabolisme yang tinggi dan utamanya diekskresikan melalui renal. Ikatan protein (utamanya pada albumin) beberapa NSAID sangat tinggi (mencapai 98%) (Katzung et al., 2012).

Efek samping secara umum dari NSAID

- Saraf pusat: sakit kepala, tinnitus, pusing.
- Kardiovaskular: retensi cairan, hipertensi, edema, infark miokardium.
- Saluran pencernaan: nyeri perut, mual, muntah, ulserasi, perdarahan.
- Hematologi: trombositopenia, neutropenia, anemia aplastik.
- Hepar: kegagalan fungsi hati.
- Pernapasan: asma.
- Kulit: ruam, gatal.
- Ginjal: gagal ginjal, hiperkalemia, proteinuria (Katzung et al., 2012).

2.4.1 Cara Kerja OAINS

OAINS bekerja dengan cara menghambat pembentukan dari prostaglandin (PG). OAINS juga dapat menghambat kemotaksis, menurunkan regulasi produksi interleukin-1 (IL-1), menurunkan produksi radikal bebas dan superoksida. Untuk

menghambat pembentukan PG, OAINS memiliki mekanisme inhibisi pada enzim pembentuk PG yaitu COX-1 dan COX-2. Dari kedua enzim tersebut terdapat dua jenis OAINS yaitu: inhibitor selektif COX-2 (hanya menghambat sintesis PG yang berperan dalam inflamasi, tidak menghambat COX-1 yang aktif untuk *housekeeping*) dan inhibitor non-selektif COX (menghambat COX-1 dan COX-2) (Katzung *et al.*, 2012).

2.4.2 Indometasin

Indometasin adalah salah satu OAINS turunan indole jenis inhibitor non-selektif COX, dimana obat ini menghambat baik COX-1 maupun COX-2.

Indometasin dikatakan OAINS paling efektif dalam menghambat COX-1 setara dengan aspirin, ibuprofen, piroxicam, dan sulindac (Katzung *et al.*, 2012).

Terhambatnya COX-1 dapat menurunkan PG pada mukosa lambung yang mampu menurunkan integritas mukosa dan menyebabkan cedera pada lambung (Matsui *et al.*, 2011). Indometasin juga memiliki mekanisme aksi yang dapat menghambat fosfolipase A dan C, menurunkan migrasi neutrofil, dan menurunkan proliferasi sel T dan sel B (Katzung *et al.*, 2012).

Dosis akut indometasin menunjukkan bahwa dapat menghasilkan radikal bebas akibat kerusakan pada sel enterosit dan villus (Basivireddy J *et al.*, 2002).

Efek ini paling tinggi ditandai pada 1 dan 2 jam pertama setelah pemberian oral pada tikus. Pada gambaran sel menunjukkan bukti mitokondrial disfungsi terlihat dari penurunan uptake oksigen, peningkatan permeabilitas dari mitokondria dan perubahan komposisi lipid mitokondria. Efek ini menimbulkan terbentuknya senyawa radikal bebas (Jacob M. *et al.*, 1998, Jacob *et al.*, 2001).

2.5 *Ruellia tuberosa*

Ruellia tuberosa L. atau kencana ungu yang biasa disebut tanaman pletekan ini seringkali dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional sebagai diuretik, antipiretik, analgesik, anti-hipertensi, dan berbagai penyakit lainnya.

Ruellia tuberosa L. ini dikatakan memiliki kandungan antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antikanker, antinosiseptif, dan sebagai pelindung lambung. *Ruellia tuberosa* L. berasal dari Amerika tropis dan tersebar di wilayah Asia Tenggara serta daerah lain dengan iklim tropis (Chothani et al., 2010).

Kingdom	: Plantae	Famili	: Acanthaceae
Divisi	: Magnoliophyta	Genus	: <i>Ruellia</i>
Kelas	: Magnoliopsida	Spesies	: <i>Ruellia tuberosa</i> L.
Ordo	: Scrophulariales		(Chothani et al., 2010)



Gambar 2.5 Kencana Ungu (Chothani et al., 2010)

Keterangan: Ciri khas dengan bunga berwarna ungu dan kapsul biji berwarna coklat kehitaman (Chothani et al., 2010).

Ruellia tuberosa L. merupakan herba tegak dengan tinggi yang mencapai 60-70 cm. Ciri khas dari tanaman ini adalah memiliki bunga berwarna ungu yang mudah dikenali. *Ruellia tuberosa* L. juga memiliki ciri khas yang terletak pada kapsul biji berwarna coklat kehitaman yang mampu meledak apabila terkena air. Kemampuan eksplosif ini menyebabkan *Ruellia tuberosa* L. disebut sebagai *cracker plant* atau pletakan (Chothani et al., 2010).

2.5.1 Kandungan *Ruellia tuberosa* L.

Dalam beberapa penelitian dikatakan *Ruellia tuberosa* L. memiliki kandungan antioksidan, antimikrobal, alkana rantai panjang, flavonoid, sterol, dan terpenoid (Alam M.A., et al., 2009). Dalam analisis fitokimia, tanaman ini mengandung beta-sitosterol (efek antibakteri, antikanker, antipiretik, antiviral, dll), campesterol (efek hipokolesterolemia), nonacosane (efek antiviral), dan stigmasterol (efek antiinflamasi, antiviral, hipokolesterolemia, dll) (Duke Jim, 1996). Ekstrak etanol daun *Ruellia tuberosa* L. yang dianalisis secara kualitatif menunjukkan adanya fitokimia seperti karbohidrat, glikosida, flavonoid, tanin, dan fenolik (Rajan M., et al., 2012). Analisis ekstrak etanol dengan analisis Gas Chromatography-Mass Spectometry dikatakan terdapat heptacosane, 1,2-benzenedicarboxylic acid, diisooctyl ester, dan stigmasterol memiliki efek penghambatan terhadap histamin dan prostaglandin (Rajendrakumar N. et al., 2014).

2.5.2 Aktivitas Antiinflamasi *Ruellia tuberosa* L.

Ruellia tuberosa L. diketahui memiliki beberapa kandungan flavonoid (Anugrah et al., 2014). Flavonoid merupakan senyawa metabolit yang berpotensi sebagai agen antiinflamasi pada suatu tanaman. Flavonoid memiliki beberapa

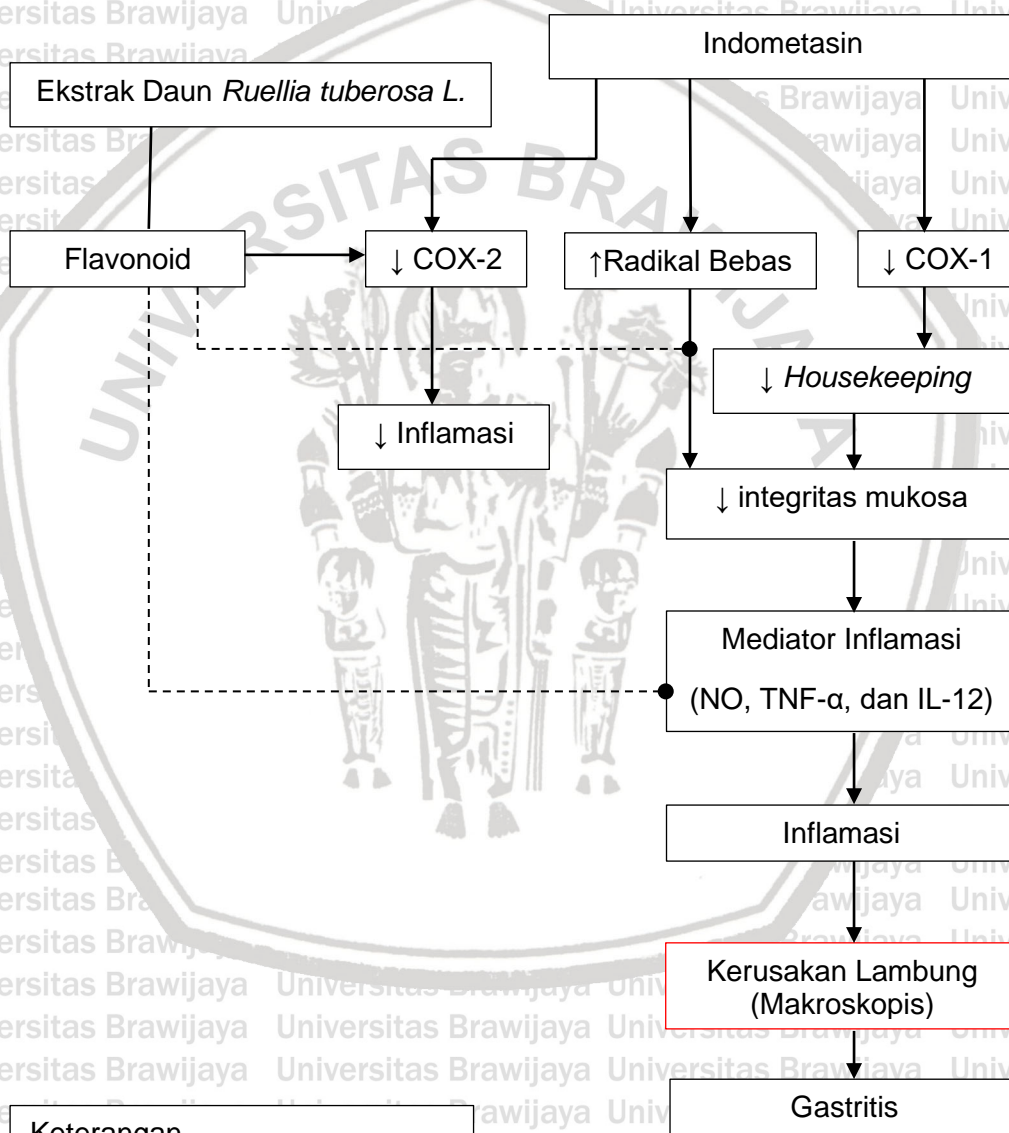
mekanisme antiinflamasi yang diantaranya adalah menghambat pembentukan prostanooid, menghambat pelepasan histamin, menghambat fosfodiesterase, menghambat protein kinase, dan aktivasi transkripsi (Rathee *et al.*, 2009).

Ruellia tuberosa L. mengandung flavonoid *cirsimaritin*, *cirsimarin*, *cirsiriol* *4-glucosida*, *sorbifolin*, *pedalitinbetulin*, *vanilic acid*, dan indol-3-karboksildehida dari ekstrak etil asetat tanaman kencana ungu. Selain itu, flavonoid jenis lain juga ditemukan seperti sapogenin dan luteolin pada daunnya (Chothani *et al.*, 2010; Anugrah *et al.*, 2014). Flavonoid yang terkandung dalam *Ruellia tuberosa* L. mampu berikatan dengan reseptor enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). Dalam suatu penelitian, yang dilakukan secara insilico menunjukkan adanya interaksi antara flavonoid yang terkandung dalam *Ruellia tuberosa* L. dengan reseptor COX-2 melalui ikatan hidrogen dan *van der waals*. Interaksi yang terjadi antara senyawa flavonoid tersebut berpotensi sebagai antiinflamasi dengan menghambat COX-2 yang dilihat dari skor *docking*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, skor *docking* kelima flavonoid yang terkandung dalam *Ruellia tuberosa* L. lebih besar dari skor *docking* parasetamol dan aspirin, namun lebih kecil dari skor *docking* asam mefenamat dan celecoxib. Apabila dilihat dari skor *docking*-nya, pedalitin memiliki potensi paling besar sebagai inhibitor COX-2 (Anugrah *et al.*, 2014).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan
 —————▶ : Menginduksi
 - - - - -● : Menghambat
 [] : Fokus Penelitian



Indometasin bekerja dengan menghambat COX-1 dan COX-2 secara non-selektif (Katzung *et al.*, 2012). COX-1 yang dihambat menyebabkan fungsi integritas lambung hilang dan menyebabkan lambung mudah iritasi serta memicu produksi mediator inflamasi (NO, TNF- α , dan IL-12) (Kumar *et al.*, 2005; Matsui *et al.*, 2011). Indometasin juga diketahui dapat memicu pembebasan radikal bebas yang mampu menimbulkan luka pada lambung (Matsui *et al.*, 2011).

Daun *Ruellia tuberosa L.* mengandung senyawa flavonoid yang diketahui memiliki pengaruh terhadap penurunan inflamasi. Flavonoid yang terkandung mampu berikatan dengan reseptor enzim COX-2 dan memiliki efek antioksidan sehingga mampu menurunkan mediator-mediator inflamasi (Rathee *et al.*, 2004; Anugrah *et al.*, 2014).

3.2 Hipotesis Penelitian

Pemberian ekstrak daun kencana ungu dapat memperbaiki ulkus lambung yang diamati secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian true eksperimental, dengan menggunakan “*The Post Test Control Group Design*”, untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun *Ruellia tuberosa* L. terhadap gambaran makroskopis lambung tikus yang diinduksi oleh indometasin dengan cara melibatkan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (tikus yang diberi ekstrak daun kencana ungu) yang akan dipilih secara acak atau *simple random sampling*.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar (BB 100-200 gram) dikarenakan tikus ini memiliki struktur anatomi dan fisiologi yang mirip dengan manusia yang diperoleh dari Laboratorium Framakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang berasal dari singosari dan ditransportasikan menggunakan mobil.

4.2.2 Sampel Penelitian

Pada penelitian akan dibagi menjadi 5 kelompok dengan dosis 1, 2, dan 3 (Alam M.A., *et al.*, 2009). dengan rincian sebagai berikut:

- a. Kelompok I (K-) : Tikus kontrol tanpa perlakuan.

b. Kelompok II (K+) : Tikus diinduksi indometasin 30 mg/kgBB (model tikus ulkus gaster).

c. Kelompok III (P1) : Model tikus ulkus gaster dan diberi ekstrak daun kencana ungu dosis 1 (100 mg/kgBB) sehari tiga kali selama satu hari.

d. Kelompok IV (P2) : Model tikus ulkus gaster dan diberi ekstrak daun kencana ungu dosis 2 (200 mg/kgBB) sehari tiga kali selama satu hari.

e. Kelompok V (P3) : Model tikus ulkus gaster dan diberi ekstrak daun kencana ungu dosis 3 (300 mg/kgBB) sehari tiga kali selama satu hari.

Sampel ditentukan dengan menggunakan rumus Federer $(t - 1) (r - 1) \geq 15$ dimana t adalah jumlah perlakuan dan r adalah jumlah replikasi. Dari jumlah sampel yang didapat, akan diuji dengan level signifikansi 95%.

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

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

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

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

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

Dari hasil perhitungan diatas, dibutuhkan jumlah sampel sebanyak 5 ekor pada tiap kelompok perlakuan. Penambahan 1 ekor pada tiap kelompok diperlukan untuk menghindari bias dan kemungkinan tikus mati sebelum pembedahan. Sehingga total sampel yang dibutuhkan 30 ekor dengan rincian 6 ekor tikus untuk masing-masing kelompok.

4.2.3 Kriteria Sampel Penelitian

Hewan coba yang dipakai adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus* strain

wistar yang memenuhi kriteria berikut:

4.2.3.1 Kriteria Inklusi

- Tikus jantan sehat, berbulu putih, dan tampak aktif
- Berat badan 150-200 gram
- Tikus sehat pada pemeriksaan fisik ditandai dengan mata yang jernih, bulu mengkilap, putih, bersih, dan tebal, gerakan yang lincah, serta feses yang tidak lembek atau berair

4.2.3.2 Kriteria Dropout

- Tikus yang selama penelitian tidak mau makan
- Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung
- Tikus sakit selama adaptasi
- Tikus yang mati sebelum pembedahan

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas (independen)

Dosis pemberian ekstrak daun kecana ungu

4.3.2 Variabel Terikat (dependen)

Gambaran makroskopis skor ulkus lambung tikus *Rattus norvegicus* strain

wistar.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang mulai Juli 2019 – Agustus 2019.

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba

- Hewan coba adalah *Rattus norvegicus* strain wistar
- Kandang tikus ukuran 30 cm x 40 cm x 20 cm berjumlah 30 buah masing – masing kandang berisi 1 ekor tikus
- Timbangan Sartorius 1103
- Botol air untuk minum tikus
- Makanan tikus, makanan standar berupa campuran dari makanan ayam jenis BK 1 (2 bagian) dengan tepung terigu (1 bagian) kemudia dibuat pelet.
- Penutup kandang tikus
- Serbuk kayu/sekam
- Spidol untuk memberi identitas tikus

4.5.2 Alat dan Bahan pembuatan Ekstrak Daun Kencana Ungu

- Neraca analitik
- Cawan petri
- Gelas ukur
- Botol plastik untuk sampel
- Pengaduk
- Tanaman kencana ungu yang didapat dari Kota Malang

4.5.3 Alat Untuk Pemberian Ekstrak Daun Kencana Ungu

- Spuit 1 cc
- Sonde
- Ekstrak daun kencana ungu sesuai dosis

4.5.4 Alat dan Bahan Pembuatan Ulkus Lambung

- Sonde
- Pelarut indometasin
- Aquades
- Indometasin 30 mg/kgBB

4.5.5 Alat Pembedahan Tikus

- Papan dan nampan bedah
- Alat bedah minor: pinset, pisau bedah (*scalpel*), gunting, jarum
- *Handscoon*
- Tempat organ
- Tabung plastik untuk Pemeriksaan histopatologi

4.5.6 Alat Pengukur Skor Ulkus

- Mikrometer, penggaris, jangka sorong
- Kaca pembesar
- Pencahayaan tambahan (senter)
- Kamera
- Alat tulis

4.6 Definisi Operasional

a. Indometasin

Indometasin merupakan salah satu obat yang sering diresepkan dan dianggap sebagai terapi lini pertama untuk arthritis dan digunakan secara luas pada kasus trauma, nyeri pasca pembedahan, dan nyeri-nyeri lain. Indometasin mempunyai efek terhadap saluran cerna meliputi nyeri abdomen, diare, perdarahan saluran cerna, dan pankreatitis (Katzung *et al.*, 2012). Indometasin memiliki efek antiinflamasi melalui penghambatan siklooksigenase dan telah terbukti sebagai inhibitor GST yang menyebabkan peningkatan kadar senyawa radikal bebas pada tubuh (Ahmad *et al.*, 2017; Martono, 2005). Pada penelitian ini menggunakan indometasin dengan jenis dan merk yang sama berwujud serbuk yang kemudian diencerkan dengan aquades.

b. Ekstrak daun kencana ungu

Daun kencana ungu diperoleh dari daerah Kota Malang, Jawa Timur, Indonesia. Ekstrak daun kencana ungu diberikan pada tikus perlakuan 1 (100 mg/kgBB), 2 (200 mg/kgBB), dan 3 (300 mg/kgBB) secara per oral yang diberikan sebanyak 3 kali dalam sehari.

c. Skor ulkus lambung

Indikator yang diperiksa adalah skor ulkus lambung sesuai kriteria tabel 4.2 yang ditentukan dengan pemeriksaan makroskopis menggunakan loop. Tingkat keparahan ulkus lambung dinyatakan sebagai indeks ulkus, yang dihitung dengan rumus: rata-rata skor jumlah ulkus + rata-rata skor diameter ulkus.

d. Model tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus (*Rattus norvegicus*) diberi indometasin sebagai *inducer* perdarahan lambung dan penurunan GST pada tikus dengan dosis 30 mg/kgBB.

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

Jumlah Tukak	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 dan Pengumpulan Data

4.7.1 Adaptasi Hewan Coba

Tikus diadaptasikan selama 7 hari di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang pada kandang yang berisi satu kandang untuk satu tikus yang diletakkan pada suhu ruang. Siklus gelap (dimulai pukul 14.00 WIB) terang (dimulai pukul 07.00 WIB) dalam kandang diatur masing-masing selama 12 jam. Pakan yang digunakan adalah pakan ayam jenis BK 1 (2 bagian) dengan tepung terigu (1 bagian) kemudian dibuat pellet.

4.7.2 Pembuatan Model Hewan Ulkus Gaster

Tikus tidak diberi makan selama 8 jam, kemudian diberikan indometasin dengan dosis 30 mg/kgBB per oral menggunakan sonde oleh profesional. Setelah diinduksi indometasin, dilakukan pembedahan lambung pada kelompok kontrol positif dan negatif yang sebelumnya dilakukan *sacrifice* dengan menggunakan *cervical dislocation*. Lambung yang dibedah kemudian diamati secara makroskopis.

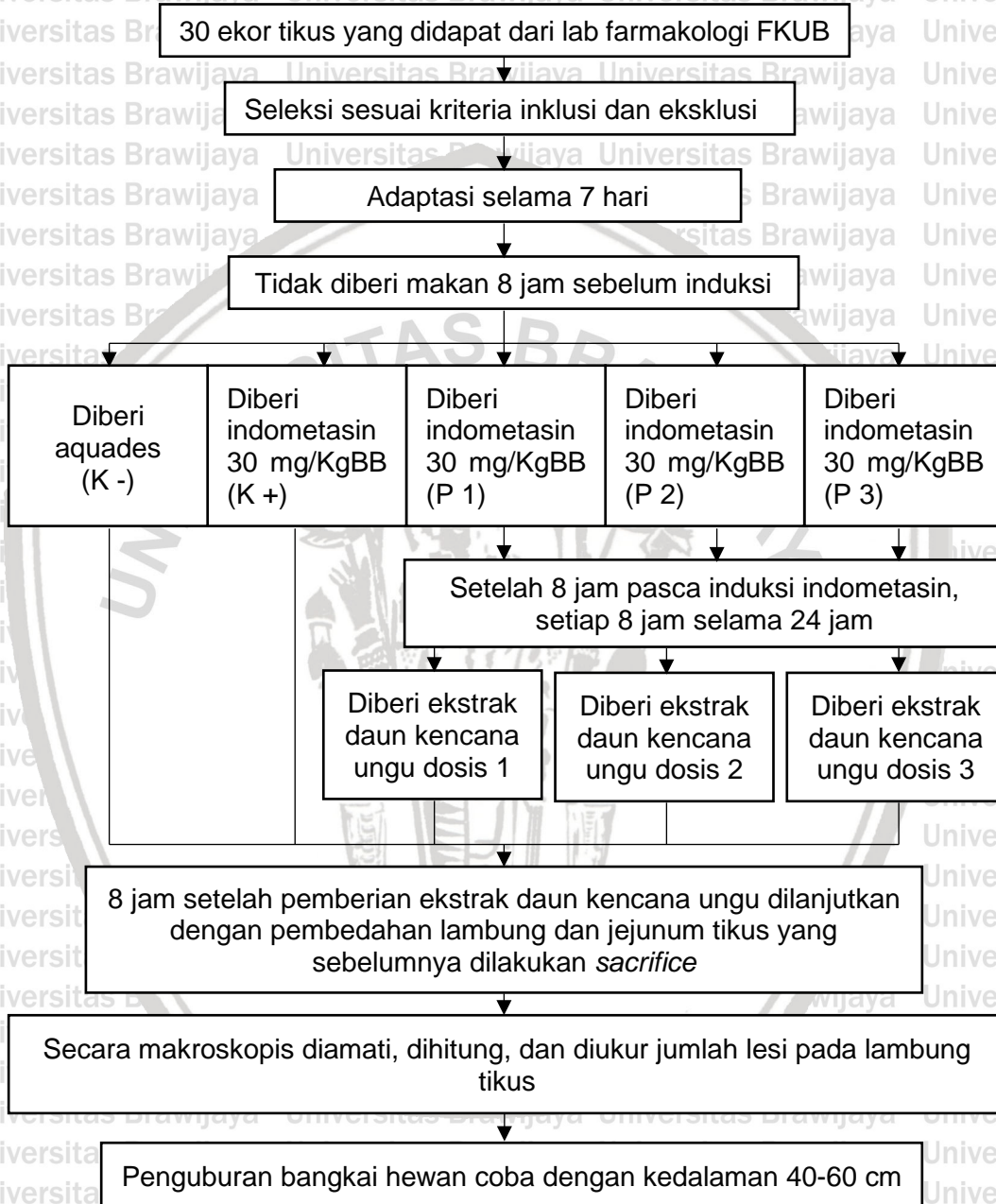
4.7.3 Pemberian Ekstrak Daun Kencana Ungu

Ekstrak daun kencana ungu diberikan 8 jam setelah pemberian indometasin secara oral kepada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 sesuai dengan dosis sebanyak 3 kali selama sehari.

4.7.4 Pemeriksaan Makroskopis dan Pengukuran Skor Keparahan Ulkus

Setelah 8 jam pemberian ekstrak daun kencana ungu dilakukan pembedahan dan diamati lambung yang dibedah secara makroskopis. Pemeriksaan makroskopis lambung dilakukan dengan pembedahan pada lambung tikus yang telah dilakukan *sacrifice* dengan *cervical dislocation* oleh profesional. Lambung diambil dan dibelah di bagian kurvatura mayor lalu dicuci dan dibentangkan pada permukaan datar dan diamati secara makroskopis dengan menggunakan jangka sorong dan *loop*. Ulkus lambung dihitung dan diukur berdasarkan lesi yang timbul (Gusdinar *et al.*, 2009). Pengambilan gambar menggunakan kamera dengan jarak 20 cm dari objek untuk dokumentasi.

4.7.5 Bagan Alur Penelitian



4.7.6 Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan pada akhir perlakuan pada tempat dan waktu yang sama dalam bentuk rerata skor ulkus \pm SD.

Pengamatan perubahan skor ulkus dilakukan sesudah pemberian perlakuan dan pembedahan pada lambung.

4.8 Analisis Data Skor Ulkus

Penelitian dilakukan menggunakan "The *Post test Control Group Design*", dimana pengukuran data dilakukan setelah pemberian perlakuan selesai secara makroskopis terhadap skor ulkus lambung tikus. Pengukuran lesi mukosa didasarkan pada kelompok kontrol negatif sebagai kelompok yang menggambarkan kondisi lambung normal atau tanpa kerusakan. Data yang diperoleh berupa skor ulkus lambung tikus yang diamati secara makroskopis pada masing-masing kelompok perlakuan.

Data hasil penelitian dilakukan uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* (nilai $p > 0,05$ mempresentasikan data normal) dan uji homogenitas data dengan *Levene statistik* (nilai $p > 0,05$ mempresentasikan data homogen). Apabila data normal dan homogen, data tersebut akan diuji dengan ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan skor ulkus yang signifikan pada kelompok perlakuan. Jika *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya $p < 0,05$, maka akan dilanjutkan dengan analisis *post-hoc tukey* untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil tes ANOVA. Setelah itu dilanjutkan dengan uji korelasi Pearson dan uji linear regresi untuk mengetahui besarnya perbedaan secara kualitatif pada

kelompok yang berbeda secara signifikan yang didapat dari analisis *post-hoc tukey* sebelumnya. Semua uji analisis statistik menggunakan *SPSS for windows* versi

26.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Setelah dilakukan penginduksian indometasin dan pemberian ekstrak daun kencana ungu, lambung tikus kemudian dibedah dan diamati secara makroskopis.

Pengamatan dilakukan dengan mengukur diameter dan jumlah ulkus lambung tikus kemudian dimasukkan kedalam indeks keparahan ulkus. Berikut adalah hasil pengamatan dan analisis data penelitian:

5.1 Hasil Pemeriksaan Makroskopis Lambung Tikus

Data yang didapat dari pembedahan dan pengamatan pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung pada tikus yang diinduksi indometasin dinilai berdasarkan indeks ulkus yang didapat dari rata-rata skor jumlah ulkus ditambah rata-rata skor diameter ulkus. Berikut adalah data yang didapat dari penelitian:

Tabel 5.1 Tingkat Keparahannya Ulkus Lambung Tikus (Indeks Ulkus) pada Kontrol Positif, Kontrol Negatif, Perlakuan 1, Perlakuan 2, dan Perlakuan 3

	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5	Mean ± SD
K (-)	2	2	2	2	2	2 ± 0,000
K (+)	9	10	10	10	10	9,8 ± 0,447
P1	2	2	2	8	4	3,6 ± 2,608
P2	2	7	2	7	6	4,8 ± 2,588
P3	2	2	2	2	2	2 ± 0,000

Keterangan: K (-) = Kontrol Negatif; K (+) = Kontrol Positif; P1 = Perlakuan 1; P2 = Perlakuan 2; P3 = Perlakuan 3. Tingkat keparahan ulkus dinilai berdasarkan indeks ulkus yang didapat dari rata-rata skor jumlah ulkus ditambah rata-rata skor diameter ulkus. Semakin tinggi indeks ulkus, semakin tinggi tingkat keparahannya (Gusdinar *et al.*, 2009).



Berdasarkan tabel 5.1, kontrol negatif (tanpa perlakuan) memiliki rata-rata indeks ulkus 2 (lambung normal). Kontrol positif (induksi indometasin 30 mg/kgBB) memiliki rata-rata indeks ulkus 9,8. Indeks ini menunjukkan bahwa induksi indometasin dapat menginduksi pembentukan ulkus lambung. Perlakuan 1 (induksi indometasin 30 mg/kgBB + ekstrak daun kencana ungu dosis 100 mg/kgBB) memiliki rata-rata indeks ulkus 3,6. Hal ini menunjukkan adanya penurunan tingkat keparahan ulkus lambung terhadap kontrol positif. Perlakuan 2 (induksi indometasin 30 mg/kgBB + ekstrak daun kencana ungu dosis 200 mg/kgBB) memiliki rata-rata indeks ulkus 4,8. Hal ini menunjukkan adanya penurunan tingkat keparahan ulkus lambung terhadap kontrol positif. Perlakuan 3 (induksi indometasin 30 mg/kgBB + ekstrak daun kencana ungu dosis 300 mg/kgBB) memiliki rata-rata indeks ulkus 2. Hal ini menunjukkan adanya penurunan tingkat keparahan ulkus lambung terhadap kontrol positif.

Grafik pada gambar 5.1 menunjukkan indeks keparahan ulkus tertinggi terhadap kontrol positif adalah kelompok perlakuan 2, perlakuan 1, dan perlakuan 3. Dosis ekstrak daun kencana ungu terbesar menunjukkan tingkat keparahan yang paling mendekati kontrol negatif. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kencana ungu dapat menurunkan tingkat keparahan ulkus lambung yang diinduksi indometasin.



Gambar 5.1 Grafik Rata-Rata Indeks Keparahan Ulkus Lambung Tikus

- Keterangan:
- Kelompok I (K-) : Tikus kontrol tanpa perlakuan.
 - Kelompok II (K+) : Model tikus ulkus gaster.
 - Kelompok III (P1) : Model tikus ulkus gaster + ekstrak daun kencana ungu dosis 1.
 - Kelompok IV (P2) : Model tikus ulkus gaster + ekstrak daun kencana ungu dosis 2.
 - Kelompok V (P3) : Model tikus ulkus gaster + ekstrak daun kencana ungu dosis 3.

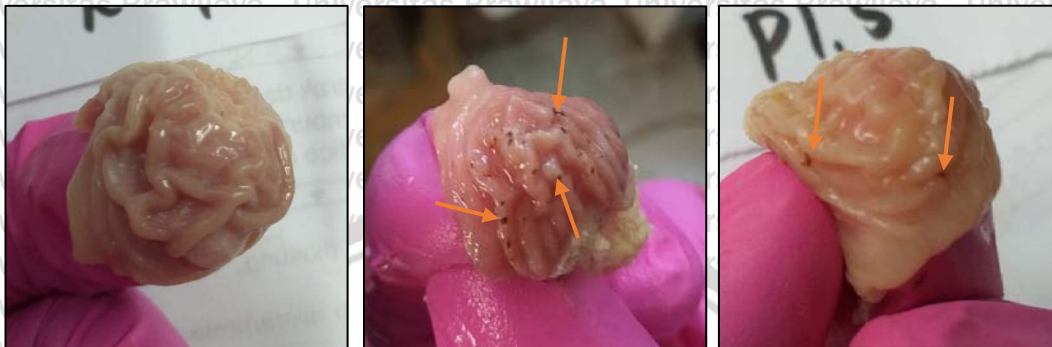


Gambaran makroskopis dapat dilihat pada gambar 5.2

Kontrol Negatif

Kontrol Positif

Perlakuan 1



Perlakuan 2

Perlakuan 3



Gambar 5.2 Hasil Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus

Keterangan: Lesi lambung →

5.2 Analisis Hasil Penelitian

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui normal atau tidaknya data yang diperoleh. Data terdistribusi normal atau bermakna apabila nilai $p > 0,05$. Hasil uji normalitas data pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin, menunjukkan nilai signifikansi 0,210. Sehingga data tersebut dinyatakan normal.

5.2.2 Uji Homogenitas Varians

Uji homogenitas dilakukan menggunakan uji *Levenne Statistic* untuk mengetahui apakah varians populasi sama atau tidak. Data dikatakan homogen apabila nilai $p > 0,05$. Hasil uji homogenitas varians data pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin menunjukkan nilai signifikansi 0,506. Sehingga data tersebut dinyatakan homogen.

5.2.3 Uji One-Way ANOVA

Data yang telah normal dan homogen selanjutnya diuji dengan uji statistik *One-Way ANOVA*. Uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin. Rata-rata dikatakan berbeda secara signifikan apabila nilai $p < 0,05$ (H_0 ditolak).

H_0 : Tidak ada perbedaan pengaruh yang signifikan pada pemberian ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.

H_1 : Minimal terdapat satu pasangan perlakuan yang berbeda secara signifikan pada pemberian ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.

Dari hasil uji analisis *One-Way ANOVA* menunjukkan nilai $p = 0,000$. Dapat disimpulkan bahwa H_0 ditolak, atau Minimal terdapat satu pasangan perlakuan yang berbeda secara signifikan pada pemberian ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.

5.2.4 Uji *Post-hoc* Tukey

Uji *Post-hoc* Tukey dilakukan apabila terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok perlakuan yang didapat dari uji *One-Way* ANOVA. Uji ini dilakukan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan.

Tabel 5.2 Hasil Uji *Post-hoc* Tukey

Kelompok	K-	K+	P1	P2	P3
K-		0,000	0,557	0,094	1,000
K+	0,000		0,000	0,001	0,000
P1	0,557	0,000		0,781	0,557
P2	0,094	0,001	0,781		0,94
P3	1,000	0,000	0,557	0,094	

Keterangan: berbeda secara signifikan apabila sig. <0,05

Hasil analisis uji *Post-hoc* Tukey menunjukkan bahwa perlakuan 1, 2, dan 3 dapat menurunkan keparahan ulkus secara signifikan terhadap kontrol positif. Pada perlakuan 1 dengan dosis ekstrak daun kencana ungu 100 mg/kgBB sudah menunjukkan dosis efektif. Hal ini dibuktikan dari hasil uji *Post-hoc* Tukey perlakuan 1 terhadap kontrol positif yang sudah mendekati kontrol negatif.

5.2.5 Uji korelasi Pearson

Analisis hubungan dosis ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung dilakukan menggunakan uji korelasi pearson. Hasil analisis menunjukkan nilai sig. (*2-tailed*) antara dosis dengan indeks keparahan ulkus sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis yang diinduksi indometasin.

Kekuatan korelasi antara dosis dengan indeks keparahan ulkus menunjukkan nilai $-0,740$. Nilai tersebut menunjukkan adanya hubungan negatif antara efek ekstrak dengan indeks keparahan ulkus yang kuat. Semakin tinggi dosis ekstrak daun kencana ungu, maka semakin rendah tingkat keparahan ulkus lambung tikus. Begitu juga sebaliknya, semakin rendah dosis ekstrak daun kencana ungu, maka semakin tinggi tingkat keparahan ulkus lambung tikus.

5.2.6 Uji Regresi Linear

Uji regresi linear digunakan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung. Dari hasil uji regresi linear diketahui nilai R^2 (*R square*) sebesar $0,548$. Nilai ini diinterpretasikan bahwa ekstrak daun kencana ungu berpengaruh sebesar $54,8\%$ terhadap ulkus lambung, sedangkan $45,2\%$ ulkus lambung dipengaruhi oleh faktor eksternal atau dipengaruhi oleh variabel lain yang tidak diteliti.

BAB 6 PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin. Tanaman kencana ungu (*Ruellia tuberosa* L.) kerap dianggap sebagai gulma dan tanaman pengganggu, terutama oleh para petani. Tanaman kencana ungu atau pletekan sangat mudah untuk ditemui di sekitar lingkungan kita (Sumiyati, 2015). Meski dianggap sebagai gulma, tanaman kencana ungu ini diketahui memiliki manfaat sebagai antioksidan, gastroprotektif, antimikroba, dan antikanker. *Ruellia tuberosa* L. mengandung flavonoid *cirsimaritin*, *cirsimarin*, *cirsiriol 4-glucosida*, *sorbifolin*, *pedalitinbetulin*, *vanilic acid*, indol-3-karboksildehida, sapogenin, dan luteolin (Chothani et al., 2010). Flavonoid yang terkandung dapat menghambat pembentukan prostanoid, menghambat pelepasan histamin, menghambat fosfodiesterase, menghambat protein kinase, dan aktivasi transkripsi (Rathee et al., 2009). Selain itu, flavonoid yang terkandung pada tanaman kencana ungu dapat seara langsung berinteraksi dengan reseptor enzim COX-2 (Anugrah et al., 2014).

Kondisi inflamasi, iritasi, atau erosi pada lambung yang biasanya ditandai dengan adanya mual, muntah, dan nyeri di perut disebut gastritis (Wehbi, 2017). Penyebab paling umum dari gastritis adalah infeksi dari *Helicobacter pylori* dan penggunaan OAINS (Insitute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018a).

OAINS (aspirin, indometasin) merupakan obat yang paling sering diberikan pada pasien dengan penyakit radang sendi, inflamasi, dan penyakit-penyakit

kardiovaskular. Pemberian OAINS ini dapat menimbulkan efek samping berupa timbulnya ulserasi dan erosi pada lambung (Matsui et al., 2011). Timbulnya ulserasi pada lambung karena OAINS diakibatkan oleh penghambatan COX-1 dan COX-2 serta adanya *trapping* OAINS pada lambung.

Penelitian ini menggunakan subjek hewan coba tikus jantan (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar* sejumlah 30 ekor yang terbagi kedalam 5 kelompok.

Kelompok penelitian terdiri atas kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3. Masing-masing kelompok diinduksi dengan indometasin 30 mg/KgBB untuk membuat model tikus ulkus gaster. Selanjutnya pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 diberikan ekstrak daun kencana ungu secara peroral dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/KgBB 3 kali sehari selama 24 jam (Alam M.A., et al., 2009).

Tingkat keparahan dan perbaikan ulkus gaster dinilai menggunakan indeks keparahan ulkus yang didapat dari rata-rata skor jumlah ulkus ditambah rata-rata skor diameter ulkus. Dari hasil penelitian didapatkan indeks keparahan ulkus kontrol negatif sebesar 2; kontrol positif sebesar 9,8; perlakuan 1 sebesar 3,6; perlakuan 2 sebesar 4,8; perlakuan 3 sebesar 2. Hasil tersebut menunjukkan adanya pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap penurunan keparahan ulkus lambung, dengan dosis 300 mg/KgBB dapat memberikan efek yang mendekati kontrol negatif dinilai dari indeks keparahannya.

Beberapa uji statistika dilakukan pada penelitian ini yang diantaranya adalah uji *One-Way ANOVA*, *Post-hoc Tukey*, korelasi *pearson*, dan regresi linear.

Pada uji *One-Way ANOVA* nilai $p = 0,000$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan diantara kelompok penelitian. Selanjutnya dilakukan

uji *Post-hoc Tukey* untuk melihat perbedaan secara signifikan dari masing-masing kelompok. Baik perlakuan 1, 2 dan 3 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kontrol positif. Kemudian uji korelasi Pearson menunjukkan nilai sig. (2-tailed) 0,000 dan korelasi pearson -0,740. Nilai tersebut menunjukkan terdapat korelasi negatif yang kuat antara pemberian ekstrak daun kencana ungu dengan tingkat keparahan ulkus, semakin tinggi dosis yang diberikan maka tingkat keparahan ulkus lambung semakin menurun. Dari uji regres linear menunjukkan nilai *R square* sebesar 0,548 yang diinterpretasikan sebesar 54,8% pemberian ekstrak daun kencana ungu berpengaruh terhadap ulkus lambung, sedangkan 45,2% dipengaruhi oleh faktor eksternal atau variabel lain yang tidak diteliti.

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan terdapat pengaruh dan hubungan antara pemberian ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung, dengan dosis 100 mg/KgBB ekstrak kencana ungu dianggap sebagai dosis efektif.

Penelitian ini memiliki keterbatasan belum dilakukannya uji toksisitas dari ekstrak daun kencana ungu. Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat menjadi acuan untuk pengembangan lebih lanjut sehingga dapat digunakan pada terapi pengobatan ulkus lambung serta alternatif terapi pada keadaan yang memerlukan

DAFTAR PUSTAKA:

BAB 7**PENUTUP****7.1 Kesimpulan**

1. Terdapat pengaruh ekstrak daun kencana ungu terhadap perbaikan ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin
2. Pemberian ekstrak daun kencana ungu dapat menurunkan indeks ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin.
3. Dosis efektif anti inflamasi ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin terdapat pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 100 mg/KgBB.
4. Terdapat korelasi negatif yang kuat pada pemberian ragam dosis ekstrak daun kencana ungu terhadap ulkus lambung secara makroskopis pada tikus yang diinduksi indometasin. Semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin rendah indeks ulkus lambung.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian terkait toksisitas ekstrak daun kencana ungu.
2. Perlu dilakukan penelitian terkait eksplorasi manfaat ekstrak daun kencana ungu.
3. Perlu dilakukan penelitian efek samping dan dosis aman ekstrak daun kencana ungu pada manusia secara peroral.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K., Litchman A.H., Pillai S., Basic Immunology: Function and Disorders of the Immune System, 5th Ed. 2016. *Imunologi Dasar Abbas: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun*, Edisi Indonesia Kelima. Kalim Handono (penerjemah), 2016, Elsevier, Indonesia, 2016. hal. 47.
- Agnes, R. Y., Aulanni'am dan P. Sasangka. Kadar Melondialdehid (MDA) dan Gambaran Histologi Pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Pasca Induksi Cylosporine-A.1, *Kimia Student Journal*, 2013, (2): 222-228.
- Ahmad A.R., Elya B., Mun'im A. Antioxidant Activity and Isolation of Xanthine Oxidase Inhibitor from *Ruellia tuberosa* L. Leaves, *Pharmacog J.*, 2017, 9 (5): 607-610.
- Alam M.A., Subhan N., Awal M.A., Alam M.S., Sarder M., Nahar L., et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Properties of *Ruellia tuberosa*, *Pharmaceutical Biology*, 2009, 47 (3): 209-214.
- Anugrah R., Syarifullah A., Marzuki M., 2015. Interaksi Kandungan Flavonoid Tanaman Kencana Ungu Dengan Reseptor COX-2 Secara In Silico in Sutijatmo A.B., Sukandar E.I, Soemardji A., Moelyono M.W., Damayanti S., Alatas F., et al., (Eds). *Prosiding Seminar Nasional Potensi Bahan Alam (POBA): Pemanfaatan Potensi Bahan Alam Untuk Obat, Kosmetik, dan Nutrasetika*, Fakultas Farmasi-Fakultas MIPA, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Bandung, 21 Agustus 2014.
- Barthel, M., Hapfelmeier, S., Quintanilla-Martinez, L., Kremer, M., Rohde, M., Hogardt, M., Pfeffer, K., Russmann, H. and Hardt, W. Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a Salmonella enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host, *Infection and Immunity*, 2003, 71(5), pp.2839-2858.
- Basivireddy J, Vasudevan A, Jacob M, Balasubramanian KA. Indomethacin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in villus enterocytes, *Biochem Pharmacol*, 2002, (64): 339-49.
- Chothani D.L., Patel M.B., Mishra S.H., Vaghasiya H.U. Review on *Ruellia tuberosa* (Cracker Plant), *Pharmacog J.*, 2010, 2 (12): 506-512.
- Dewi, I. G dan A. Ratnawati. 2011. *Pemberian Growth Hormone Memperbaiki Profil Lipid dan Menurunkan Kadar MDA (Melondyaldehyde) pada Tikus Jantan yang Dislipidemia*. Tesis. Tidak diterbitkan, Program Pascasarjana Universitas Udayana, Bali. 2011.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Malang. 2016. *Laporan Tahunan 2016 Data Kesakitan 145 Penyakit di Kabupaten Malang*. Kabupaten Malang: Dinkes Kabupaten Malang.

Duke Jim, 1996. Phytochemical and Ethnobotanical Databases, USA. 1996. <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/plants/show/1730?et=#act-60505-close>

Elgazar A.A. et al., Insight on the Molecular Mechanism of Anti-Inflammatory Effect of Formula from Islamic Traditional Medicine: An in-silico study, 2018, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.09.004>

Eroschenko V. 2013. Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations, 12th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p.313-337.

Girotti, A. W. Lipid hydroperoxide generatio, turnover, and effector action in biological systems, *The Journal of Lipid Research*, 1998, 39: 1529-1542.

Glickman J. and Antonioli D. Gastritis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.*, 2001, 11 (4): 717-740.

Gordon I. 1994. Functional Food, Food Design, Pharmafood. New York: Champman dan Hall.

Gusdinar T., Herowati R., Kartasasmita R.E., Adnyana I.K. Sintesis Kuersetin Terklorinasi dan Aktivitas Perlindungan Terhadap Tukak Lambung, *Majalah Farmasi Indonesia*, 2009, 20 (4): 163-169.

Hall, J. E. 2010. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences.

Hendromartono, S. Peran Radikal Bebas terhadap Komplikasi Vaskuler. *Majalah Penyakit Dalam Udayana*, 2000, 1: 89-92.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2006. *Gastritis: Overview*, Cologne, Germany. 2018a. Bookshelf ID: NBK310265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310265/>

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2010. *What is an Inflammation?* Cologne, Germany. 2018b. Bookshelf ID: NBK279298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279298/>

Katzung G.B., Masters S.B., Trevor A.J., 2012. Basic & Clinical Pharmacology, 12th Ed., McGraw-Hill, USA, 2012. hal. 636-641.

Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., 2005. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th Ed., Elsevier Saunders, China, 2005. hal. 48-78.

Lanza F., Chan F. and Quigley E. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009, 104(3), pp.728-738.

Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J., 2012. Harrison's Principle of Internal Medicine, 18th Ed., McGraw-Hill, USA, 2012. hal. 2440.

Martono S. Efek Antiinflamasi Nonsteroid terhadap Aktivitas Glutation S-transferase Hati Tikus Sprague-Dawley, *Berkala Ilmu Kedokteran*, 2005, 37 (3): 121-126.

Matsui M., Shimokawa O., Kaneko T., Nagano Y., Rai K., Hyodo I. The Pathophysiology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-Induced Mucosal Injuries in Stomach and Small Intestine, *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2011, 48 (2): 107-111.

Maulidiyah U. 2006. *Hubungan Antara Stres dan Kebiasaan Makan dengan Terjadinya Kekambuhan Penyakit Gastritis*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya. 2006.

Moore K.L., Agur A.M.R., Dalley A.F., 2010. *Essential Clinical Anatomy*, 4th Ed., Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2010. hal. 143-144.

Noguchi, Nokio and N. Etsuo. 1999. *Chemistry of Active Oxygen Species and Antioxidants*. Andreas M. Papas (ed.) *Antioxidant Status, Diet, Nutrition and Health*. CRC Press. USA.

Norahmawati E., Anita K.W., Bekti R.S., Retnani D.P., Jatmiko S.W., Kusuma I.D. *et al.*, 2016. *Dasar-dasar Patologi Umum & Pemeriksaan Patologi*, Edisi 2, Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, 2016. hal. 31-49.

Rajan M., Kumar V.K., Kumar P.S., Swathi K.R., Haritha S. Antidiabetic, Antihyperlipidaemic, and Hepatoprotective Activity of Methanolic Extract of *Ruellia tuberosa* Linn Leaves in Normal and Alloxan Induced Diabetic Rasts, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2012, 4 (6): 2860-2868.

Rajendrakumar N., Vasantha K., Nishanthini A., Mohan V.R. Antiinflammatory Activity of Tuber of *Ruellia Tuberosa* L. (*Acanthaceae*), *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 2014, 3 (6): 1371-1375.

Rathee P., Chaudhary H., Rathee S., Rathee D., Kumar V., Kohli K. Mechanism of Action of Flavonoid as Anti-inflammatory Agents: A Review, *Inflammation & Allergy – Drug Targets*, 2009, 8 (3): 229-235.

Saladin. 2009. *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function*, 5th Ed., McGraw-Hill, USA, 2009. hal. 977-979.

Sampul Pertanian, 2017. *Gulma KENCANA UNGU atau PLETESAN (Ruellia tuberosa L.)*. <https://www.sampulpertanian.com/2017/05/gulma-kencana-ungu-atau-pletesan.html>

Sartika E. 20 Manfaat Bunga Kencana Ungu Untuk Kesehatan – Manfaat.co.id., (Online), (<https://manfaat.co.id/manfaat-bunga-kencana-ungu>, diakses 20 November 2018).

Scott H. 2018. *Chemical Mediators of Inflammation - Pharmacology - Veterinary Manual*, (online) (Veterinary Manual. Available at: <https://www.msdevetmanual.com/pharmacology/anti-inflammatory-agents/chemical-mediators-of-inflammation>, diakses 24 Februari 2019).

Sherwood L. and Ward C. 2012. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. 8th ed. Jakarta: EGC Medical Book Store.

Shih, B.L., Yu, B. and Msu, J.C. The development of gastrointestinal tract and pancreatic enzymes in white roman geese, *Journal Animal Science*, 2005, 18: 841-847.

Sholichah, N. A., Aulanni'am dan C. Mahdi. Efek Terapi Ekstrak Air Daun Kedondong (*Lannea coromandelica*) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Protease pada Ileum Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Inflammatory Bowel Disease (IBD) Akibat Paparan Indometasin, *Veterinarian medika*, 2012, 5(3): 187-194.

Sumiyati, 2015. Ini Khasiat Rumput Liar Pletekan – VIVA. 2015. <https://www.viva.co.id/blog/kesehatan/716651-ini-khasiat-rumput-liar-pletekan>

Sunil K., and K. Dinesh. Antioxidant dan free radical scavenging activities of edible weeds, *Affand Online*, 2009, 9: 1-17.

Supari, F. 1996. Radikal bebas dan patofisiologi beberapa penyakit, in *Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan: Reaksi Biomolekuler, Dampak Terhadap Kesehatan, dan Penangkalan*. Kerjasama Pusat Studi Pangan dan Gizi Institut Pertanian Bogor dan Kedutaan Besar Perancis. Jakarta.

Suryohudoyo, P. 2000. Oksidan, Antioksidan dan Radikal bebas. Dalam: Ilmu Kedokteran Molekuler. Kapita Selekta. Sagung Seto. Jakarta. H 31-46.

Wehbi M., 2017. *Acute Gastritis*. 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/175909-overview>

Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Penerbit Kanisius. Yogyakarta

Xenoulis, P. G and J. M. Steiner. Lipid Metabolism and Hyperlipidemia in Dog, *The Veterinary Journal*, 2010, 183: 12-21.

Yamagata M. dan Hiraishi H., 2007. Prevalence and Incidence of NSAID-Induced Gastrointestinal Ulcers and Bleeding. (*Abstract*). *Nihon Rinsho*, 2007. 65 (10): 1749-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926519>

Yao M.W., 2017. *Inflamasi Merupakan Penyebab atau Penyakit?* MIMS News. <https://today.mims.com/inflamasi-penyebab-atau-akibat->

Zeidler H., 1991. Epidemiology and NSAID induced gastropathy. (*Abstract*). *Journal of Rheumatology*, 1991. 18 (28): 2-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2038013>