

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Sistem pencernaan adalah salah satu komponen tubuh yang penting untuk menjaga homeostasis tubuh. Salah satu organ yang berperan dalam sistem pencernaan adalah lambung, lambung memiliki sawar mukosa pada permukaan dalamnya yang bersifat protektif untuk melindungi dari cedera mekanis, cedera asam, dan mencegah lambung mencerna dirinya sendiri. Tetapi terkadang sawar tersebut dapat terganggu oleh aktifitas asam lambung dan pepsin yang meningkat dan dapat menyebabkan inflamasi, dimana inflamasi tersebut terjadi pada lapisan mukosa, submukosa, sampai lapisan otot, kondisi tersebut disebut dengan ulkus peptikum. Gejala yang timbul akibat ulkus peptikum adalah nyeri perut, mual, muntah, rasa terbakar pada lambung, dan nafsu makan turun (Dodge, 2007).

Prevalensi komplikasi pendarahan menunjukkan peningkatan selama beberapa tahun terakhir, terutama pada usia 65 tahun atau lebih. Pasien dengan perforasi serta pendarahan yang terus menerus beresiko tinggi terhadap kematian (Sung *et al.*, 2010). Secara keseluruhan angka mortalitas semenjak 30 hari mengalami perforasi pada ulkus lambung adalah 25,3%, pada usia lebih muda dari 65 tahun menjadi 34,2%, sedangkan pada usia lebih dari 65 tahun menjadi 49,5%-69,9%. Sehingga angka mortalitas perforasi ulkus lambung tertinggi pada usia 80 tahun ke atas. Selain itu, pendarahan ulkus lambung saja dapat menyebabkan mortalitas dengan prevalensi yang lebih rendah dibanding perforasi ulkus lambung (Christensen *et al.*, 2007). Sebagian besar ulkus lambung disebabkan oleh infeksi

*Helicobacter pylori* dan Non-Steroid Anti Inflamasi Drug (NSAID), ulkus lambung terjadi pada lebih dari 25% pasien yang menggunakan NSAID dalam jangka panjang (Borody et al, 1998). NSAID pada umumnya banyak digunakan oleh masyarakat sebagai penghilang rasa nyeri (analgesik) ringan sampai berat, demam (antipiretik), dan inflamasi (antiinflamasi) (Feldman, 2013). Penggunaan NSAID dalam jangka panjang dapat menyebabkan toksisitas, toksisitas NSAID dalam saluran pencernaan dapat berupa erosi, perdarahan, ulkus, perforasi dan dispepsia (Borody et al, 1998).

Patofisiologi utama terjadinya ulkus peptikum akibat NSAID adalah Inhibisi sistemik terhadap pelindung mukosa gaster yang terjadi melalui penghambatan aktivitas siklooksigenase (COX). Prostaglandin yang berasal dari esterifikasi asam arakidonat pada membran sel berperan penting dalam memperbaiki dan mempertahankan integritas mukosa gastroduodenal. Enzim utama yang mengatur pembentukan prostaglandin (PG) adalah COX yang memiliki dua bentuk yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 yang berada pada lambung, trombosit, ginjal, dan sel endotelial, memiliki peran penting dalam mempertahankan integritas fungsi ginjal, agregasi trombosit, dan integritas mukosa gastrointestinal. Sementara itu, COX-2 yang diinduksi oleh rangsangan inflamasi, terekspresi pada makrofag, leukosit, fibroblas, dan sel sinovial (Valle, 2008). Pada jaringan inflamasi, NSAID berguna untuk menghambat COX-2 dan menghambat efek toksik COX-1 yang dapat menyebabkan ulserasi mukosa gastrointestinal dan disfungsi ginjal. Terdapat pula golongan penghambat COX-2 selektif yang mempunyai efek menurunkan inflamasi dan juga mengurangi efek toksik pada saluran cerna. Tetapi, golongan tersebut memiliki efek samping pada sistem kardiovaskular

berupa peningkatan risiko infark miokard, stroke, dan kematian mendadak (Singh, 2005). Efek samping tersebut diakibatkan karena minimumnya efek antiplatelet pada penghambat COX-2 selektif yang tidak mempengaruhi tromboksan A<sub>2</sub> (TX-A<sub>2</sub>). TX-A<sub>2</sub> merupakan suatu agonis *platelet* dan vasokonstriktor yang secara selektif menyupresi prostasiklin endotel (Risser, 2009). Hal ini dapat menyebabkan semakin lamanya pengobatan dan meningkatkan jumlah biaya yang harus dikeluarkan.

Sampai saat ini, penanganan ulkus peptikum karena NSAID terdiri dari penanganan ulkus aktif dan pencegahan primer terhadap lesi di kemudian hari. Idealnya, NSAID dihentikan sebagai langkah pertama terapi ulkus. Selanjutnya, diberikan obat penghambat sekresi asam (penghambat H<sub>2</sub>, PPIs). Akan tetapi, penghentian NSAID tidak selalu memungkinkan karena beratnya penyakit yang mendasari (Valle, 2008). Salah satu contoh PPIs adalah Omeprazole, Omeprazole memiliki beberapa efek samping yaitu menurunkan jumlah magnesium dalam darah bila dikonsumsi lebih dari 3 bulan dan dapat meningkatkan resiko osteoporosis (Dexcel, 2015). Maka dari itu, penggunaan bahan alam sebagai pengobatan sudah mulai menjadi trend di masyarakat saat ini.

Salah satu bahan alam yang menarik untuk dimanfaatkan adalah minyak kelapa murni atau lebih dikenal dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO). VCO merupakan modifikasi proses pembuatan minyak kelapa sehingga dihasilkan produk dengan kadar air dan kadar asam lemak bebas yang rendah, berwarna bening, berbau harum, serta mempunyai daya simpan yang cukup lama yaitu lebih dari 12 bulan. Pembuatan minyak kelapa murni ini memiliki banyak keunggulan yaitu tidak membutuhkan biaya yang mahal karena

bahan baku mudah didapat dengan harga yang murah, pengolahan yang sederhana dan tidak terlalu rumit, serta penggunaan energi yang minimal karena tidak menggunakan bahan bakar sehingga kandungan kimia dan nutrisinya tetap terjaga terutama asam lemak dalam minyak, maka dari itu studi pembuatan VCO perlu dikembangkan (anonim, 2009).

VCO sangat kaya dengan kandungan asam laurat ( $C_{11}H_{23}COOH$ ) berkisar 50-70 % dan komposisi asam lemak rantai menengah (medium chain fatty acid/MCFA) yang tinggi serta berat molekul yang rendah. (Intahphuak *et al*, 2010). Di dalam tubuh manusia, asam laurat akan diubah menjadi monolaurin yang bersifat antivirus, antibakteri dan antiprotozoa serta asam-asam lain seperti asam kaprilat. Selain itu, studi lain melaporkan bahwa VCO juga memiliki efek sebagai anti-inflamasi, anti-trombotik, dan antioxidant (Nevin *et al*, 2008). Oleh karena pemanfaatannya yang cukup luas, maka dengan pembuatan minyak kelapa murni ini dapat menjadi salah satu obat alternatif, selain itu juga dapat meningkatkan nilai ekonomi (anonim, 2009). Karena alasan diatas tersebut, peneliti ingin membuktikan bahwa memang benar terdapat efek antiinflamasi pada ekstrak VCO dari Indonesia dalam mengurnagi kedalaman lesi mukosa lambung pada tikus *Rattus novergicuss* strain wistar yang diinduksi indometasin.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pengaruh pemberian VCO ( *Virgin Coconut Oil* ) terhadap gambaran mikroskopis lambung tikus *Rattus novergicuss* strain wistar model ulkus peptikum yang telah diinduksi indometasin ?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh pemberian VCO ( *Virgin Coconut Oil* ) terhadap gambaran mikroskopis lambung tikus *Rattus novergicuss* strain wistar model ulkus peptikum yang telah diinduksi indometasin

### 1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Menganalisis pengaruh pemberian VCO ( *Virgin Coconut Oil* ) terhadap kedalaman lesi mukosa lambung berdasarkan skor integritas epitel mukosa lambung secara mikroskopis pada tikus *Rattus novergicuss* strain wistar model ulkus peptikum yang diinduksi indometasin

1.3.2.2 Mengetahui dosis terbaik pemberian VCO ( *Virgin Coconut Oil* ) berdasarkan kedalaman lesi mukosa lambung tikus *Rattus novergicuss* strain wistar model ulkus peptikum yang diinduksi indometasin

## 1.4 Manfaat

### 1.4.1 Bagi peneliti

1.4.1.1 Mengaplikasikan salah satu peran dokter sebagai researcher (peneliti) guna mengembangkan ilmu pengetahuan.

1.4.1.2 Sebagai landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam skala yang lebih luas berhubungan dengan VCO

### 1.4.2. Bagi keilmuan

1.4.2.1 Memberikan informasi ilmiah tentang manfaat VCO ( *Virgin Coconut Oil* ) sebagai salah satu alternatif pengobatan anti inflamasi dalam mengurangi tingkat keparahan ulkus peptikum

#### 1.4.3. Bagi pelayanan kesehatan

1.4.3.1. Mampu memerikan asuhan dalam pemenuhan kebutuhan nutrisi sebagai kebutuhan fisiologis manusia

1.4.3.2 Mampu memberikan secondary prevention ( pencegahan sekunder ) terhadap ulkus peptikum yang terjadi karena efek samping dari penggunaan NSAIDs

#### 1.4.4 Bagi kemasyarakatan

1.4.4.1 Dengan mengetahui manfaat dari VCO ( *Virgin Coconut Oil* ), maka dapat disosialisasikan pada masyarakat agar dapat memanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk ulkus peptikum

1.4.4.2 Memanfaatkan VCO ( *Virgin Coconut Oil* ) sebagai komplementer bagi pengguna NSAIDs

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Lambung

##### 2.1.1 Fisiologi dan Sekresi Lambung

Fungsi utama dari sistem pencernaan adalah sekresi lambung. Komponen utama dari sekresi lambung adalah pepsin, asam klorida, mukus, faktor intrinsik, air, lisozim, dan elektrolit. Sel luminal yang melapisi permukaan lambung mensekresikan mukus tebal yang berfungsi untuk menutupi, melumasi, dan melindungi permukaan lambung dari tindakan korosif getah lambung. Komponen utama dari getah lambung adalah asam klorida, yang diproduksi oleh sel parietal. Pada manusia, sel parietal juga memproduksi faktor intrinsik lambung yaitu suatu glikoprotein yang diperlukan untuk penyerapan vitamin B12 dari usus kecil. Kekurangan vitamin ini menyebabkan terjadinya anemia. Sel zymogen (*chief cell*) berisi proenzim yaitu pepsinogen (prekursor pepsin yang tidak aktif). Pelepasan pepsinogen selama sekresi lambung ke dalam lingkungan asam lambung mengubah pepsinogen menjadi sangat aktif (proteolitik enzim pepsin). Enzim ini mencerna molekul protein besar menjadi lebih kecil (peptida). Kegiatan yang dilakukan oleh sel zygomen dan sel parietal dikendalikan oleh sistem saraf otonom dan hormon gastrin. (Eroschenko, 2003).

Mukosa lambung melindungi diri dari autodigesti melalui beberapa komponen, yaitu :

1. Sekresi mukus : merupakan lapisan tipis pada permukaan mukosa lambung

2. Sekresi bikarbonat : merupakan sel sel epitel permukaan lambung yang mensekresi bikarbonat ke zona batas adhesi mukus, membuat pH mikrolingkungan netral pada perbatasan dengan sel epitel
3. Pertahanan epitel : merupakan tautan interseluler yang menjadi pertahanan dari difusi balik ion hidrogen
4. Aliran darah mukosa : suplai darah mukosa menyediakan oksigen, bikarbonat, dan nutrisi untuk sel epitel
5. Sintesis prostaglandin : produksi prostaglandin mempengaruhi banyak komponen lain dari pertahanan mukosa, antara lain merangsang produksi mukus dan bikarbonat yang akan menghambat sekresi asam sel parietal. Disamping itu, aksi vasodilatasi dari prostaglandin E dan I meningkatkan aliran darah mukosa. Obat-obat yang menghambat sintesis prostaglandin, misalnya NSAIDs dan obat-obat yang serupa dengan aspirin seperti parasetamol akan menurunkan sitoproteksi dan memicu perlukaan mukosa lambung dan ulserasi.

Sekresi asam lambung diregulasi oleh mekanisme stimulasi dan inhibisi.

Mukosa lambung memiliki fungsi melindungi lambung dari luka akibat asam lambung dan segera melakukan perbaikan apabila hal tersebut terjadi melalui jalur neural, endokrin, parakrin, dan autokrin. Asam lambung bermanfaat sebagai pelancar pencernaan protein, menekan pertumbuhan bakteri, dan penyerapan kalsium, zat besi, dan vitamin B12. Sekresi lambung memiliki 3 fase yaitu (Guyton, 2014) :

1. Tahap cephalic : Tahap cephalic terjadi sebelum makanan masuk ke lambung. Fase ini merupakan hasil dari penglihatan, penciuman, berpikir, rasa makanan, dan nafsu makan. Fase cephalic berasal dari korteks

serebral dan di pusat-pusat nafsu makan amigdala dan hipotalamus., berperan sebanyak 30%

2. Tahap gastric : Setelah makanan masuk lambung akan terjadi sekresi lambung setelah beberapa jam makanan berada didalam lambung, berperan sebanyak 60%
3. Tahap Intestinal : terjadi terutama pada duodenum yang menyebabkan *maintenance* dari sekresi asam lambung, berperan sebesar 10%.  
(Guyton, 2014)

### **2.1.2 Inflamasi Lambung (Gastritis)**

Gastritis adalah suatu kondisi di mana terjadi radang pada mukosa lambung. Lapisan lambung mengandung sel-sel khusus yang menghasilkan asam dan enzim, yang membantu memecah makanan untuk pencernaan, dan mukus yang berfungsi melindungi lapisan lambung dari asam. Ketika lapisan lambung mengalami peradangan maka lambung akan menghasilkan lebih sedikit asam, enzim, dan mukus. Gastritis dapat terjadi secara akut atau kronis. Gastritis akut terjadi apabila timbul peradangan parah yang secara tiba-tiba, sedangkan peradangan yang berlangsung untuk waktu yang lama disebut gastritis kronis. Jika gastritis kronis tidak segera diobati, maka dapat berlangsung selama bertahun-tahun atau bahkan seumur hidup dan dapat menyebabkan ulkus peptikum. Pasien yang mengalami gastritis dapat mengalami rasa sakit atau ketidaknyamanan di perut bagian atas, namun banyak orang yang mengalami gastritis tidak memiliki gejala apapun. (NIDDK, 2010)

### **2.2 Ulkus Peptikum**

### 2.2.1 Definisi dan Etiologi

Ulkus peptikum (UP) adalah kerusakan pada lapisan mukosa, sub mukosa sampai lapisan otot saluran cerna yang disebabkan oleh aktifitas pepsin dan asam lambung. Ulkus peptikum dapat mengenai esofagus sampai usus halus, tetapi kebanyakan terjadi pada bulbus duodenum (90%) dan kurvatura minor (Dodge, 2007). Bila terjadi di antara kardia dan pilorus disebut ulkus lambung dan bila terjadi pada daerah setelah pilorus disebut ulkus duodenum (Spiro, 2006). Ulkus peptikum sangat jarang terjadi pada bayi dan anak dibanding dewasa, namun insiden yang pasti belum diketahui. Pada kelompok anak, usia yang paling sering mengalami ulkus peptikum adalah 12-18 tahun, dimana laki-laki lebih banyak dibanding perempuan (Sondheimer *et al.*, 2003).

Lambung yang selalu berhubungan dengan semua jenis makanan, minuman, dan obat-obatan yang dapat menyebabkan iritasi kronis. Faktor iritan tersebut dapat disebabkan oleh alkohol, obat antiinflamasi nonsteroid, dan empedu yang dapat menimbulkan gastritis akut atau kronis dan tukak atau ulkus lambung. Selain itu, banyak penderita ulkus ini yang terinfeksi bakteri *Helicobacter pylori* dalam lambungnya. (Sudoyo *et al.*, 2007). Dengan ditemukannya kuman *Helicobacter pylori* pada kelainan saluran cerna, saat ini dianggap *Helicobacter pylori* merupakan penyebab utama ulcus peptikum, disamping NSAID, alkohol, dan sindrom Zollinger Ellison (Tarigan, 2001).

### 2.2.2 Patofisiologi

Patogenesis Ulkus Peptikum umumnya terjadi akibat sekresi asam yang berlebihan dan gangguan ketahanan / integritas mukosa, sehingga terjadi difusi balik ion H<sup>+</sup> dari lumen usus masuk ke dalam mukosa (Djuwantoro, 2000).

Mekanisme keseimbangan antara faktor agresif (perusak) dan faktor defensif (ketahanan mukosa) sangat penting untuk mempertahankan fungsi dan integritas saluran cerna. Faktor agresif yang utama adalah asam lambung dan pepsin. Faktor defensif yang berperan adalah *mucous barrier* (mukus dan bikarbonat), *mucosal resistance barrier* (resistensi mukosa), *microcirculation* (aliran darah mukosa) dan prostaglandin (Soemanto *et al.*, 2001).

### **2.2.3 Tanda dan Gejala**

Ulkus biasanya sembuh sendiri tetapi dapat timbul kembali. Nyeri dapat timbul selama beberapa hari atau minggu dan kemudian berkurang atau menghilang. Gejala bervariasi tergantung lokasi ulkus dan usia penderita. Contohnya anak-anak dan orang tua biasanya tidak memiliki gejala yang sering atau tidak ada gejala sama sekali. Oleh karena itu ulkus biasanya diketahui ketika komplikasi terjadi. Hanya setengah dari penderita ulkus duodenum mempunyai gejala yang sama seperti perih, rasa seperti terbakar, nyeri, pegal, dan lapar. Rasa nyeri berlangsung terus-menerus dengan intensitas ringan sampai berat biasanya terletak di bawah sternum. Kebanyakan orang yang menderita ulkus duodenum, nyeri biasanya tidak terjadi ketika bangun tidur tetapi timbul menjelang siang. Minum susu dan makan (yang menyangga keasaman PH lambung) atau meminum obat antasida dapat mengurangi nyeri, tapi mulai timbul kembali setelah 2 atau 3 jam kemudian. Nyeri yang dapat membangunkan orang ketika malam hari juga kadang terjadi. Seringkali nyeri timbul sekali atau lebih dalam sehari selama beberapa minggu dan hilang tanpa diobati. Namun, nyeri biasanya timbul kembali 2 tahun kemudian dan terkadang juga dalam beberapa tahun kemudian. Penderita biasanya akan belajar mengenai pola

sakitnya ketika kambuh (biasanya terjadi ketika stres). Makan bisa meredakan sakit untuk sementara tetapi bisa juga malah menimbulkan sakit. Ulkus lambung terkadang membuat jaringan bengkak (edema) yang menjalar ke usus halus, yang bisa mencegah makanan melewati lambung. Blokade ini bisa menyebabkan kembung, mual, atau muntah setelah makan (Keshav, 2004).

## **2.3 Non Steroid Anti Inflammatory Drug (NSAIDs)**

### **2.3.1 Inflamasi**

Inflamasi atau radang adalah reaksi fisiologis kompleks terhadap agen penyebab trauma (mikroba, trauma fisik, trauma karena bahan kimia, dan lainnya), yang meliputi respon vaskular, migrasi dan aktivasi leukosit, serta reaksi sistemik. Inflamasi bukan suatu penyakit, namun dapat merupakan manifestasi dari suatu penyakit (FKUB, 2015). Inflamasi memiliki empat tanda-tanda kardinal inflamasi yaitu rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (panas), dolor (nyeri), dan functiolesia (hilang fungsi) (Dorland, 2012). Saat jaringan mengalami kerusakan maka jaringan tersebut akan melepaskan mediator kimiawi yang akan menyebabkan dilatasi, emigrasi neutrofil, kemotaksis, dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Mediator kimia ini dapat berasal dari plasma maupun dari sel. Contoh yang dilepaskan dari sel adalah histamin, serotonin, prostaglandin, dan leukotrien. Contoh yang berasal dari plasma adalah komplemen, bradikinin, koagulasi, dan fibrinolitik (FKUB, 2015).

### **2.3.2 Definisi dan Pembagian NSAIDs**

Obat anti inflamasi non-steroid atau OAINS merupakan obat dengan sediaan yang peresepannya paling luas, obat ini banyak digunakan untuk kasus-

kasus nyeri inflamasi karena efeknya adalah mengurangi rasa nyeri dari tingkat ringan sampai sedang. OAINS mengandung bahan aktif yang secara farmakologi tidak homogen dan terutama bekerja menghambat produksi prostaglandin ( Sala *et al.*, 2002 ). Umumnya OAINS dibagi berdasarkan struktur kimia, waktu paruh plasma dan selektifitas terhadap COX-1 dan COX-2. Sebagian besar OAINS dengan berapapun jumlah dosisnya, akan diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan 90% obat akan berikatan dengan protein plasma, apabila protein plasma mengalami saturasi dengan obat, konsentrasi obat yang aktif meningkat dengan cepat dibandingkan total konsentrasi obat. NSAIDs dimetabolisme di hati sedangkan metabolit inaktif dikeluarkan lewat empedu dan urin. Klasifikasi NSAIDs secara lengkap tampak pada Tabel 2.1

**Tabel 2.1** Klasifikasi NSAIDs (IRA, 2014)

<b>Obat</b>	<b>Waktu konsentrasi puncak ( jam )</b>	<b>Waktu paruh ( jam)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Selektivitas</b>
<b>Salisilat</b>				
Asipirin	0,5 – 1	0,3	Q 4-6 jam	COX1=COX2
Diflunisal	2-3	12	Q 8-12	TAD
<b>Asam asetat</b>				
Indometasin	1.5	2.5	Q 12 jam	COX1>COX2
Sulindac	8	13	Q 12 jam	Tad
Etodolac	1	7	Q 6-8 jam	COX1<COX2
<b>Asam anthranilic</b>				
Asam mefenamat	2-4	3-4	Q 6 jam	Tad
<b>Sulfonamilida</b>				
Nimelsulide	1-3	2-5	Q 12 jam	COX1<<COX2

<b>Asam asetat heteroaryl</b>				
Diklofenak	2-3	1-2	Q 8-12 jam	COX1<<COX2
Ketorolak	0,5-1	5	Q 4-6 jam	Tad
<b>Asam arypropionat</b>				
Ibuprofen	1-2	2	Q 6-8 jam	COX1>COX2
Naproxen	2	14	Q 12 jam	COX1>COX2
Ketoprofen	1-2	2	Q 6-8 jam	Tad
<b>Asam Enolat</b>				
Piroxicam	3-5	45-50	Qd	COX1>COX2
Meloxicam	5-10	15-20	Qd	COX1<COX2
<b>Alkanone</b>				
Nabumetone	4-5	24	Q 12-24 jam	COX1=COX2
<b>Coxib</b>				
Celecoxib	2-3	11	Q 12-24 jam	COX1<<COX2
Etoricoxib	2-3	15-22	Qd	COX1<<COX2

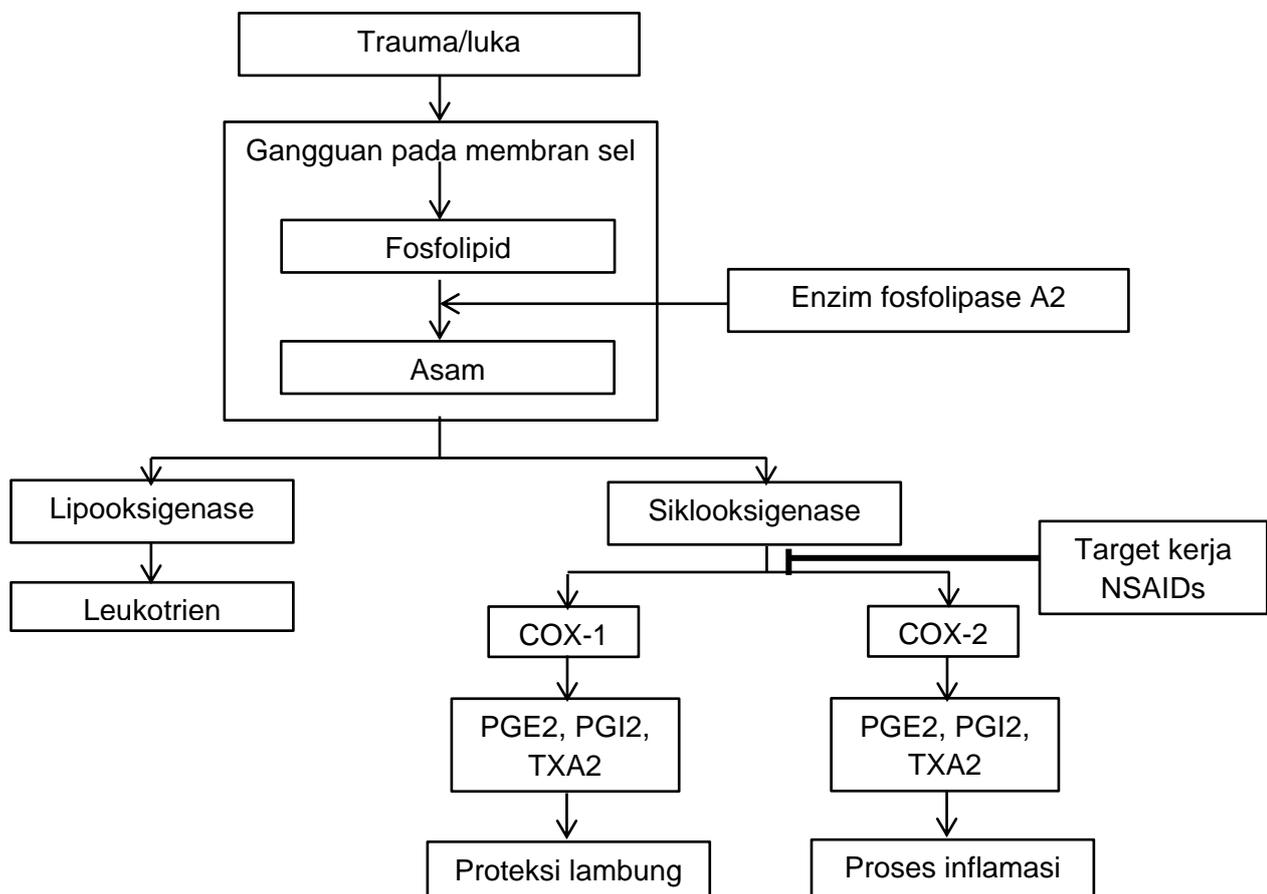
ad = tidak ada ada; q = setiap; qd = sekali sehari

Salah satu jenis OAINS yang sering digunakan untuk medikasi adalah indometasin. Indometasin merupakan golongan OAINS jenis non-selektif inhibitor. Derivat dari asam asetat ini kuat dan lebih sering menimbulkan efek samping, khususnya efek ulserogen. ( Tjoey et al., 2002)

### 2.3.3 Farmakodinamik

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) merupakan terapi farmakologi yang banyak digunakan untuk mengatasi nyeri pada penyakit-penyakit reumatik dan juga pada penyakit-penyakit lain seperti pada kanker, kelainan neurologik dan lain-lain. OAINS mempunyai efek analgesik, anti inflamasi, dan antipiretika karena strukturnya yang memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis prostaglandin. Hambatan terhadap enzim prostaglandin terjadi pada level molekuler yang dikenal sebagai siklooksigenase (COX). Seperti diketahui

terdapat dua isoform prostaglandin yang dikenal sebagai COX-1 dan COX-2. Isoform COX-2 akan mengalami peningkatan ekspresi pada keadaan inflamasi, sedangkan COX-1 yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh. Pada OAINS tradisional memiliki mekanisme kerja yang tidak selektif dalam menghambat kedua isoform COX-1 dan COX-2, sehingga efek sampingnya pada gastrointestinal meningkat dan salah satunya menyebabkan ulkus peptikum.



**Gambar 2.3** Target mekanisme kerja NSAIDs pada Jalur Siklooksigenase (COX)

(Megayanti, 2014)

### 2.3.4 Efek Samping

Pemakaian OAINS seringkali menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan oleh karena itu penggunaan OAINS harus mempertimbangkan rasio risiko dan manfaatnya, dosis, lamanya pemberian dan toksitas obat ini pada beberapa sistem organ. Faktor lain adalah kebanyakan OAINS bersifat asam sehingga lebih banyak terkumpul didalam sel yang bersifat asam seperti lambung dan ginjal. Efek samping yang paling sering terjadi adalah infeksi tukak lambung atau ulkus peptikum yang terkadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna. Efek samping lain adalah gangguan trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) yang menyebabkan pendarahan memanjang. ( Soll, 2009)

**Tabel 2.2** Pengaruh NSAID (*Non-Steroid Anti Inflammatory Drug*) selektif dan non-selektif terhadap sistem organ (Soll, 2009)

Sistem organ		NSAID non selektif	Selektif COX 2
Gastrointestinal	Dispepsia	+	
	Ulkus GI	+	
	Kolitis	+	
	Pendarahan	+	
Renal	Hipertensi	+	+
	Retensi cairan dan garam	+	+
	Nefritis interstisial	+	+
	Nekrosis papilaris	+	+
	Gagal ginjal akut	+	+
Hepar	Peningkatan	+	+

	serum transaminase		
Paru	Serangan asma	+	+
Kulit	Alergi sulfa	-	+ ( celecoxib)
Kardiovaskular	Trombosis	-	+
Sistem Saraf pusat	Vertigo	+	+
	Disfungsi kognitif	-	+

## 2.4 *Virgin Coconut Oil* (VCO)

### 2.4.1 Definisi *Virgin Coconut Oil* ( VCO)

Minyak kelapa murni atau VCO (*Virgin Coconut Oil*) terkenal akan manfaatnya untuk kesehatan, seperti anti-bakteri, anti-virus, dan anti-fungi. Hal itu diduga disebabkan oleh kandungan asam lemak rantai sedang pada VCO. Krim yang mengandung 5-40% VCO menunjukkan daya antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, dan *Bacillus subtilis* (Oyi *et al.*, 2010). Emulsi monogliserida dari asam kaprat, monocaprin, dapat menurunkan viabilitas *Salmonella* spp. (Thomar *et al.*, 2006)

### 2.4.2 Komponen Penyusun *Virgin Coconut Oil* ( VCO)

Kandungan bahan kimia VCO berbeda-beda tergantung varietas kelapa dan teknik pengolahan yang digunakan. Namun secara umum, kandungan asam lemak yang terdapat pada VCO ditunjukkan dalam Tabel 2.3 Berdasarkan dari Tabel 2.3 VCO memiliki kandungan asam Laurat (*Lauric acid*) lebih besar atau sama dengan 45.1%. Di dalam tubuh manusia, asam laurat diubah menjadi monolaurin. Monolaurin memiliki karakteristik anti-viral, anti-bakterial, dan anti-protozoal, sehingga dapat digunakan untuk melindungi emulsi minyak-dalam-air yang ajak diinjeksikan secara intravena dari pertumbuhan *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Candida albicans* (Daftary *et al.*,

2008). Asam laurat bebas juga memiliki daya antibakteri, yaitu baik asam laurat maupun monolaurin memiliki daya antibakteri terhadap terhadap *S. aureus* (Tangwatcharin *et al.*, 2012). Asam lemak rantai sedang dan turunannya seperti asam laurat dan monolaurin memiliki kemampuan menghancurkan bakteri yang memiliki selubung lipid dengan mengdisintegrasikan membran lipidnya. Kandungan asam lemak memberikan VCO daya anti-bakterial, anti-viral, dan anti-fungal. Selain itu VCO juga memiliki khasiat yang menyehatkan tubuh karena asam lemak yang terdapat di VCO mudah untuk diserap dan digunakan tubuh. VCO juga aman dikonsumsi karena bersifat natural, sehingga tidak mempunyai efek samping yang signifikan (Enig, 2011).

**Tabel 2.3** Kandungan Asam Lemak VCO (Bawalan *et al.*, 2006)

Nama Umum	Komposisi	(%)
Caproic acid	C 6:0	ND – 0.7
Caprylic acid	C 8:0	4.6 – 10.0
Capric acid	C 10:0	5.0 – 8.0
Lauric acid	C 12:0	≥ 45.1
Myristic acid	C 14:0	16.8 – 21.0
Palmitic acid	C 16:0	7.5 – 10.2
Palmitoleic acid	C 16:1	ND*
Stearic acid	C 18:0	2.0 – 4.0
Oleic acid	C 18:1	5.0 – 10.0
Linoleic acid	C 18:2	1.0 – 2.5

Linolenic acid	C 18:3	ND – 0.2
	C 24:1	ND

\*ND (Non-detecable) : Tidak dapat terdeteksi

### 2.4.3 Manfaat Virgin coconut oil ( VCO)

Minyak kelapa murni atau lebih dikenal dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) merupakan modifikasi proses pembuatan minyak kelapa sehingga dihasilkan produk dengan kadar air dan kadar asam lemak bebas yang rendah, berwarna bening, berbau harum, serta mempunyai daya simpan yang cukup lama yaitu lebih dari 12 bulan. Pembuatan minyak kelapa murni ini memiliki banyak keunggulan yaitu tidak membutuhkan biaya yang mahal karena bahan baku mudah didapat dengan harga yang murah, pengolahan yang sederhana dan tidak terlalu rumit yaitu menggunakan teknik pengasaman, pancingan, atau penggaraman dengan mengolah daging dari kelapa itu sendiri (Susilowati, 2009), serta penggunaan energi yang minimal karena tidak menggunakan bahan bakar sehingga kandungan kimia dan nutrisinya tetap terjaga terutama asam lemak dalam minyak. Jika dibandingkan dengan minyak kelapa biasa atau sering disebut dengan minyak goreng (minyak kelapa kopra) minyak kelapa murni mempunyai kualitas yang lebih baik. Minyak kelapa kopra akan berwarna kuning kecoklatan, berbau tidak harum dan mudah tengik sehingga daya simpannya tidak bertahan lama (kurang dari dua bulan). Dari segi ekonomi minyak kelapa murni mempunyai harga jual yang lebih tinggi dibanding minyak kelapa kopra sehingga studi pembuatan VCO perlu dikembangkan (Alamsyah, 2005).

VCO sangat kaya dengan kandungan asam laurat (*laurat acid*) berkisar 50-70 %. Di dalam tubuh manusia asam laurat akan diubah menjadi monolaurin yang bersifat antivirus, antibakteri dan antiprotozoa serta asam lemak lain seperti

asam kaprilat, yang didalam tubuh manusia diubah menjadi moncaprin yang bermanfaat untuk penyakit yang disebabkan oleh virus HSV2, HSV1 dan bakteri neisseria gonorrhoeae. VCO juga tidak membebani kerja pankreas serta dalam energi bagi penderita diabetes dan mengatasi masalah kegemukan/obesitas. Oleh karena pemanfaatannya yang cukup luas, maka dengan pembuatan minyak kelapa murni ini dapat menjadi salah satu obat alternatif, selain itu juga dapat meningkatkan nilai ekonomi (Alamsyah, 2005).

Manfaat VCO sampai saat ini yang telah diteliti oleh beberapa penelitian lain adalah dapat menurunkan ruam pada bayi, menurunkan ulkus dekubitus pada pasien stroke, sebagai antimikroba, mempercepat regenerasi hepatosit pada hepar, menurunkan nyeri sendi, dan lain lain.

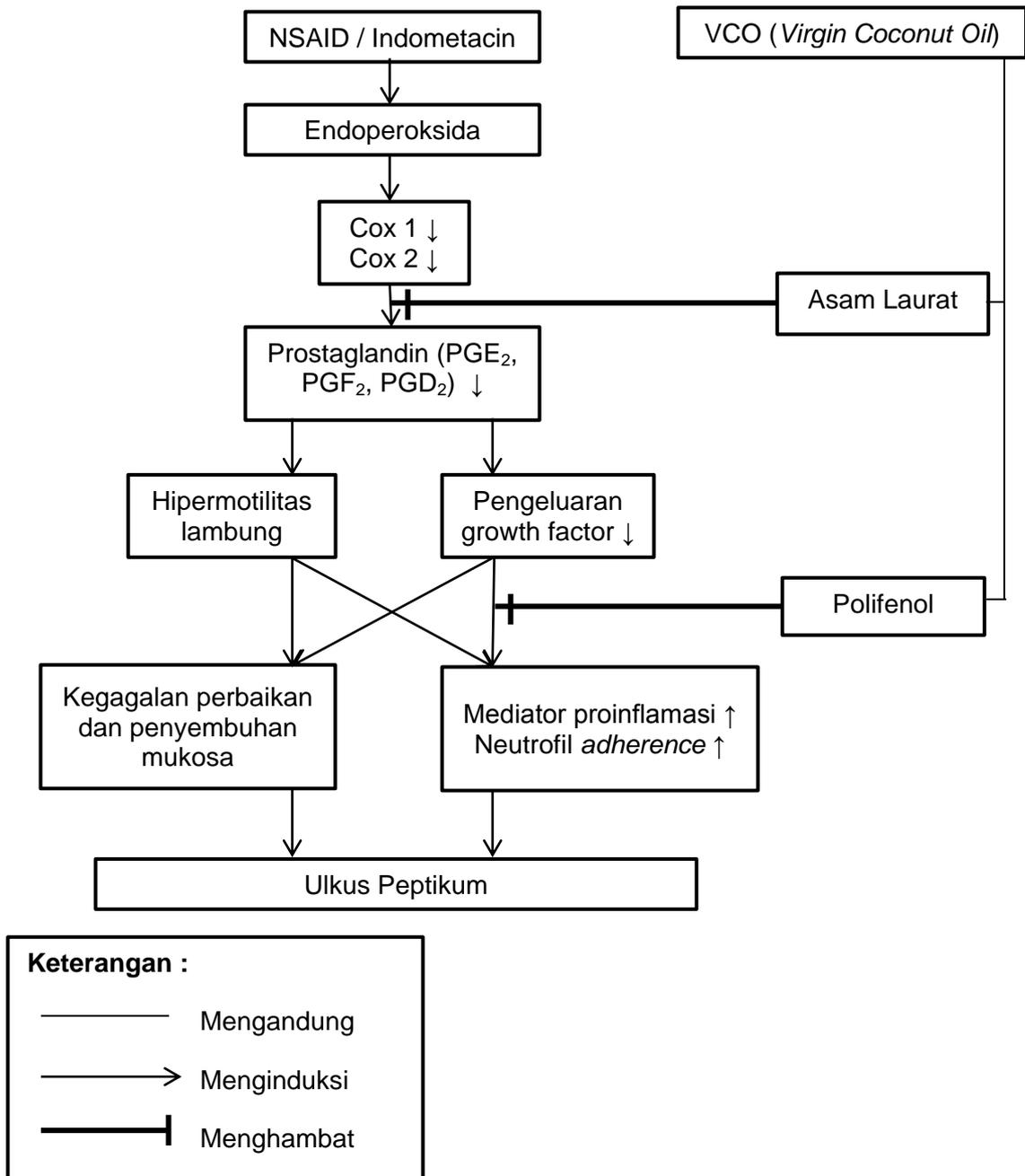
#### **2.4.4 VCO Sebagai Anti Inflamasi**

*Virgin Coconut Oil* (VCO) berperan membantu mencegah penyakit jantung, kanker, diabetes, dan penyakit degeneratif lainnya, memperbaiki pencernaan, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, selain itu juga ada yang menyatakan bahwa VCO dapat menyembuhkan osteoarthritis (Hapsari, 2013). Hasil penelitian yang dilakukan Naskar pada hewan model (tikus) menunjukkan bahwa adanya aktivitas anti-inflamasi dan antinosisseptif yang sebanding dengan obat diklofenak pada ekstrak *Cocus Nucifera L* yang disebabkan karena adanya zat antioksidan seperti flavanoid, saponin dan polifenol (Naskar *et al.*, 2013).

### BAB 3

#### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

##### 3.1 Kerangka Konsep



**Gambar 3.1** Skema cara kerja VCO dalam menghambat inflamasi ulkus

peptikum

*Non Steroid Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)* non selektif, seperti indometacin, memiliki mekanisme penghambatan pembentukan prostaglandin (PG) pada jalur *cyclooxygenase (COX)*. Penghambatan jalur COX ini tidak spesifik, sehingga terjadi penghambatan di COX-1 maupun COX-2 dalam penurunan produksi prostaglandin (PG). Cox-1 memberikan efek gastroprotektif pada lambung, sehingga penghambatan pada jalur ini dapat menurunkan perlindungan lambung dari asam lambung. Sedangkan penghambatan pada jalur COX-2, yang menyebabkan inflamasi, akan memberikan efek positif dalam prngurangan inflamasi. Salah satu efek NSAIDs pada lambung adalah kerusakan mukosa lambung yang dapat berkembang menjadi ulkus. Krusakan jaringan yang terjadi pada penelitian ini akan diamati secara mikroskopis.

VCO yang tergolong dalam trigliserida rantai sedang (*medium chain trygliseride MCT*) sangat mudah diserap oleh sel dan mampu meningkatkan metabolisme sel. Tambahan energi dari metabolisme tersebut menghasilkan efek stimulasi di dalam sel, sehingga sel dapat beregenerasi dan mempunyai daya tahan terhadap radikal bebas (Zuraini *et al.*, 2011). Sultana menyatakan bahwa aktivitas hepatoprotektif suatu senyawa obat seringkali juga berkaitan dengan efek senyawa tersebut sebagai agen antioksidan dan *scavenger* radikal bebas ( Wulandari *et al.*, 2007). VCO yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan karena berbagai kandungan senyawa aktif seperti fenol dan tokoferol (vitamin E) dapat mengikat radikal bebas dan mencegah pembentukan radikal bebas yang lebih banyak (amplifikasi) sehingga kerusakan hepatosit lebih lanjut dapat dihindari dan sekaligus dapat merangsang regenerasi hepatosit. Kerusakan sel-sel hati yang minimal pada pemberian VCO dosis 1 ml/kgBB dan 5 ml/kgBB menunjukkan adanya aktivitas antioksidan dari VCO tersebut. Dalam berbagai

penelitian fenol terbukti memiliki efek antioksidan terhadap stres oksidatif; selain itu, vitamin E yang terkandung dalam VCO berperan dalam menghambat peroksidasi lipid oleh radikal bebas yang dibentuk dari persenyawaan NAPQI melalui mekanisme penangkapan radikal bebas, mempertahankan integritas membran sel dengan menghambat aktivitas nitrit oksida endotel (Winarsi, 2007). Namun semua mekanisme yang melibatkan efek hepatoprotektif VCO belum diketahui secara pasti dan membutuhkan penelitian-penelitian yang lebih lanjut (Zuraini *et al.*, 2011).

### **3.2 Hipotesis penelitian**

Pemberian Virgin Coconut Oil (VCO) dapat mengurangi kedalaman lesi mukosa lambung yang diamati secara mikroskopis berdasarkan modifikasi skor integritas sel epitel mukosa lambung pada tikus *Rattus novergicus* strain wistar yang diinduksi oleh indometasin.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah “*The Post Control Group Design*” dengan membandingkan secara mikroskopis pemberian ekstrak *Virgin Coconut Oil* (VCO) pada lambung tikus (*Rattus novergicus* strain wistar) yang diinduksi indometasin dengan cara melibatkan kelompok kontrol disamping kelompok perlakuan yang akan dipilih dengan menggunakan metode simple random sampling.

#### 4.2 Populasi dan Sampel

##### 4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang didapatkan dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

##### 4.2.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah 25 ekor tikus (*Rattus novergicus*) dengan kriteria inklusi :

- a. Jenis kelamin : jantan
- b. Usia : 2-3 bulan
- c. Berat badan : 150-250 gram
- d. Kondisi sehat yang ditandai dengan gerakannya yang aktif

Kriteria eksklusi :

- a. Tikus yang selama penelitian tidak mau makan
- b. Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung
- c. Tikus sakit selama masa adaptasi

Cara pengambilan sampel dengan metode *simple random sampling* (sampel diambil random) dari populasi yang kemudian dikelompokkan kedalam masing-masing kelompok control dan perlakuan. Banyaknya sampel pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan standar prosedur baku. Untuk menentukan jumlah sampel digunakan rumus :

$$n = (15+p) : p \text{ (Indra, 1999)}$$

$$n = (15+5) : 5$$

$$n = 4$$

keterangan: p = perlakuan (5 perlakuan)

n = jumlah sampel

15 = nilai kontanta

Untuk perlakuan sejumlah 5 macam diperlukan jumlah sampel atau ulangan paling sedikit 4 kali untuk masing-masing perlakuan sehingga jumlah total skor = 20 ekor. Akan tetapi diperlukan penambahan pengulangan pada setiap perlakuan sebagai cadangan dan ditetapkan sejumlah 1 kali pengulangan untuk menghindari bias dan kemungkinan tikus mati sebelum pembedahan. Sehingga total sampel yang dibutuhkan 25 ekor tikus dengan rincian 5 ekor tikus untuk masing-masing perlakuan. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan *simple random sampling* yaitu pengundian.

### **4.3 Variabel Penelitian**

Variabel independen (variabel bebas) : pemberian ekstrak *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Variabel dependen (variabel terikat) : kedalaman ulkus pada mukosa lambung tikus *Rattus novergicus*

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

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Penelitian dilakukan selama 1 bulan, dimulai dari bulan Maret 2017 – Mei 2017.

### **4.5 Alat dan Bahan Penelitian**

#### **4.5.1 Bahan Penelitian**

##### **4.5.1.1 Bahan Untuk Pemeliharaan Hewan Coba**

Bahan yang digunakan selama pemeliharaan *Rattus novergicus* strain wistar adalah :

- a. Sekam
- b. Makanan tikus, makanan standar berupa campuran dari makanan ayam jenis BK 1 dan tepung terigu dengan perbandingan 2:1 kemudian dibuat pelet.

##### **4.5.1.2 Bahan Untuk Perlakuan Hewan Coba**

Bahan yang digunakan selama perlakuan pada *Rattus norvegicus* strain wistar adalah :

- a. Indometacin 30mg/KgBB
- b. Aquades sebagai Pelarut Indometasin
- c. *Virgin Coconut Oil* (VCO)
- d. Aquades

#### **4.5.1.3 Bahan Untuk Pengambilan Organ**

- a. Klorofom
- b. Air untuk mencuci kotoran

#### **4.5.1.4 Bahan Untuk Pembuatan Preparat**

- a. Lambung Tikus
- b. Formalin 10%
- c. Alkohol 80%, 95%, 96%, dan 100%
- d. Alkohol asam
- e. Parafin
- f. Xylol
- g. Counter staining
- h. *Canadian balsem* atau *Entellan*
- i. Putih telur
- j. Air
- k. Cat Hematoksilin-Eosin (Haris Hematoxilen)

#### **4.5.2 Alat Penelitian**

#### **4.5.2.1 Alat Untuk Pemeliharaan Hewan Coba**

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

#### **4.5.2.2 Alat Untuk Penimbangan Berat Badan Hewan Coba**

- a. Timbangan

#### **4.5.2.3 Alat Untuk Pemberian Indometasin dan *Virgin Coconut Oil* (VCO)**

- a. Sonde
- b. Spuit 1 cc
- c. Spuit 3 cc

#### **4.5.2.4 Alat Untuk Pengambilan Organ**

- a. Handscoen
- b. Papan dan nampan bedah
- c. Alat bedah minor berupa: pinset, pisau bedah (scaple), gunting
- d. Tempat organ berupa tabung plastik untuk pemeriksaan histopatologi

#### **4.5.2.5 Alat Untuk Pembuatan Preparat**

- a. *Rotatory microtome*
- b. *Object glass*
- c. *Cover glass*

#### 4.5.2.6 Alat Penilaian Mikroskopis Lesi Mukosa Lambung Tikus

- a. Mikroskop cahaya
- b. Minyak imersi
- c. Camera digital
- d Software komputer untuk pengambilan gambar
- e. Alat tulis

#### 4.6 Definisi Operasional

##### 1. Indometasin

Indometasin adalah obat golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) yang digunakan sebagai inducer perdarahan pada lambung tikus dengan dosis 30mg/kgBB (Purnamawati, 2009). Indometasin dengan merek SIGMA, disediakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

##### 2. *Virgin Coconut Oil* (VCO)

VCO diberikan pada tikus perlakuan 1, 2, dan 3 per oral dengan dosis untuk penelitian eksplorasi 1,25 ml/kgBB, 2,5 ml/kgBB, dan 5 ml/kgBB. VCO dengan merek VICO BAGOES yang diproduksi oleh dr. Zainal Gani

##### 3. Tikus model ulkus

Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan berat 150-250 gram yang dibuat model ulkus dengan diinduksi indometasin per oral dengan dosis 30 mg/kgBB.

#### 4. Gambaran mikroskopis (kedalaman ulkus)

Pengukuran hasil gambaran mikroskopis berupa kedalaman ulkus adalah kerusakan yang terjadi mulai dari diinduksinya indometasin sampai diberikannya *Virgin Coconut Oil* (VCO), kemudian dilakukan pembedahan, pengecatan HE, dan diamati secara histopatologi, klasifikasi dari kerusakan sel adalah:

a. Ulserasi epitel mukosa lambung

Disebut ulserasi jika terdapat gap > 10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang berdasarkan dengan skoring modifikasi skor integritas epitel Barthel Manja. Diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random pada perbesaran mikroskop 200x.

b. Erosi permukaan epitel mukosa lambung

Disebut sebagai erosi jika terdapat gap 1-10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang berdasarkan dengan skoring modifikasi skor integritas epitel Barthel Manja. Diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random pada perbesaran mikroskop 200x.

c. Deskuamasi epitel

Jika terjadi kerusakan atau pengangkatan sedikit pada sel epitel mukosa lambung berdasarkan dengan skoring modifikasi skor integritas epitel Barthel Manja. Diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random pada perbesaran mikroskop 200x.

#### **4.7 Prosedur Penelitian**

##### **4.7.1 Pembuatan Model Hewan Gastritis**

- 1) Tikus dipuaskan sehari, kemudian diinduksi indometasin 30mg/kgBB per oral (Purnamawati, 2009)
- 2) Setelah 8 jam pasca induksi indometasin, dilakukan pembedahan pada kelompok kontrol positif dan negatif.
- 3) Hasil lambung yang dibedah segera diamati secara mikroskopis, kemudian diawetkan dalam formalin 10% untuk perisapan pembuatan preparat histopatologi.

#### **4.7.2 Pemberian Virgin Coconut Oil (VCO) dan Pembedahan Kelompok Perlakuan**

1. VCO diberikan sebanyak 3 dosis (1 ml/kgBB, 5 ml/kgBB, 10 ml/kgBB) setiap 8 jam, kemudian dilakukan pembedahan serta diamati secara mikroskopis dan diawetkan dalam formalin 10% untuk persiapan pembuatan preparat histopatologi.

#### **4.7.3 Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi**

Metode teknik pembuatan preparat histopatologi (Muhartono, 2013)

1. Organ lambung yang telah diambil dan sudah difiksasi formalin 10% 3 jam kemudian dipotong secara representatif (perwakilan jaringan lambung tikus dari masing-masing kelompok)
2. Bilas organ tersebut dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali
3. Dehidrasi organ lambung dengan: alkohol 70% selama 0,5 jam, alkohol absolut selama 1 jam, alkohol absolut selama 1 jam, alkohol absolut selama 1 jam, alkohol xylol 1:1 selama 0,5 jam
4. Clearing: xylol selama 1 jam, xylol selama 1 jam

5. Impregnasi dengan parafin selama 1 jam dalam oven suhu 65° C
6. Blok parafin didinginkan dalam lemari es sebelum dipotong, pemotongan menggunakan rotary microtome dengan menggunakan disposable knife, Pita parafin dimekarkan pada waterbath dengan suhu 60° C
7. Setelah preparat jadi, kemudian dilakukan pengecatan jaringan lambung tikus menggunakan pewarna Hematoxylin Eosin (HE)
8. Prosedur pulasan HE:
  - a. Dilakukan deparafinisasi dalam alrutan *xylo* selama 5 menit, larutan *xylo* selama 5 menit, etanol absolut selama 1 jam
  - b. *Hydrasi* dalam alkohol 96% selama 2 menit, alkohol 70% selama 2 menit, air selama 10 menit
  - c. Pulasan inti dengan haris hematoksilin selama 15 menit, air mengalir, eosin selama maksimal 1 menit
  - d. Dehidrasi: alkohol 70% selama 2 menit, *xylo* selama 2 menit, *Mounting* dengan entelan dan tutup dengan deck glass.

#### **4.7.4 Identifikasi Lesi Mukosa Lambung secara Histopatologis**

Pengamatan dan pengumpulan data dilakukan dengan mengamati dibawah mikroskop terhadap 25 preparat histopatologi mukosa lambung tikus dengan pembesaran 200x. Setiap preparat dipilih 5 lapang pandang untuk dilihat integritas epitelnya berdasarkan modifikasi skor integritas sel epitel Barthel Manja (Manja, 2003). Lapangan pandang dipilih secara *random*.

#### **4.7.5 Persiapan Hewan Coba**

##### **A. Sebelum Penelitian**

1. Hewan coba diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan.
2. Persiapan pemeliharaan hewan coba mulai dari kandang yang sudah dibersihkan, rak tempat kandang yang sudah dibersihkan, anyaman kawat, sekam, botol minum yang tidak bocor, timbangan dalam gram, wadah makanan minum dan pekan.
3. Hewan coba diadaptasikan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama 7 hari.
4. Masing-masing kandang berisi 5 ekor hewan coba dalam keadaan kandang bersih dan penggantian sekam dilakukan 3 hari sekali.
5. Hewan coba tikus putih diberi makan dan minum sesuai dengan standart laboratorium, kemudian dilakukan juga penimbangan berat badan diawal dan diakhir adaptasi untuk mengetahui adanya kenaikan atau penurunan berat badan sebagai standar pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan indometasin.

## **B. Selama penelitian**

Setelah diadaptasikan selama 7 hari, tikus pada perlakuan control negatif tetap diberi makan dan minum sesuai dengan standar laboratorium, pada kelompok control positif dan kelompok perlakuan I, II, dan III akan diinduksi indometasin per oral pada hari pertama. Untuk tikus pada perlakuan I, II, dan III 8 jam setelah diinduksi indometasin, masing-masing akan diberikan VCO per oral dengan dosis 1 ml/kgBB, 5 ml/kgBB,

dan 10 ml/kgBB selama 3 kali dengan selang waktu 8 jam setiap kali pemberian ekstrak VCO tersebut.

Pembedahan dilakukan 8 jam setelah pemberian terakhir VCO. Prosedur ini dilakukan dengan anestesi perinhalasi yaitu dengan memasukkan tikus kedalam wadah tertutup rapat berisi chlorofom hingga tidak adanya pergerakan nafas dada, hilangnya denyut jantung melalui palpasi dada, dan hilangnya reflex korneal (kelopak mata tidak bergerak). Setelah itu, pengambilan organ lambung yang telah dicuci dengan PBS untuk menghilangkan kotoran atau darah yang tersisa.

### **C. Sesudah Penelitian**

1. Pembedahan dilakukan pada hari ke-7 atau setelah 12 jam induksi indometasin. Prosedur ini dilakukan dengan anestesi perinhalasi yaitu dengan memasukkan tikus kedalam wadah tertutup rapat berisi chlorofom. Tanda hewan coba sudah mati adalah tidak adanya pergerakan nafas dada, hilangnya denyut jantung melalui palpasi dada atau dengan stetoskop, dan hilangnya reflex korneal (kelopak mata tidak bergerak).
2. Pengambilan organ lambung yang telah dicuci dengan PBS untuk menghilangkan kotoran atau darah yang tersisa
3. Tubuh tikus yang tersisa dibersihkan dan dikubur dengan baik.
4. Alat-alat yang digunakan dicuci dengan sabun, dan dikeringkan.

#### 4.8 Alur Penelitian dan Pengumpulan Data

Alur kerja dibagi menjadi 2 tahap

##### 1. Tahap 1 : Penelitian Pendahuluan (eksplorasi)

Penelitian pendahuluan ini bertujuan untuk mengetahui dosis indometasin yang perlu digunakan pada penelitian sesungguhnya, mengetahui dosis VCO yang tepat yang dapat mengurangi pendarahan akibat induksi indometasin sebelumnya.

###### A. Penentuan dosis Indometasin dan waktu percobaan

Pada penelitian sebelumnya, dosis indometasin yang dapat menimbulkan pendarahan sebagai tanda adanya ulkus adalah pada dosis 30 mg/kgBB (Purnamawati, 2009).

###### B. Penentuan Dosis VCO

6 ekor tikus dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan masing-masing 2 ekor tikus. Dengan dosis yang mengacu pada penelitian zakaria *et al* yaitu, 1 mL/kgBB, 5 mL/kgBB, 10 mL/kgBB yang diberikan peroral pada tikus setiap 8 jam sekali dalam 24 jam. Pada penelitian pendahuluan ini didapatkan hasil tikus mati pada dosis 5 mL/kgBB dan 10 mL/kgBB. Sehingga dosis yang ditentukan pada penelitian selanjutnya adalah 1,25 ml/kgBB, 2,5 ml/kgBB, 5 ml/kgBB

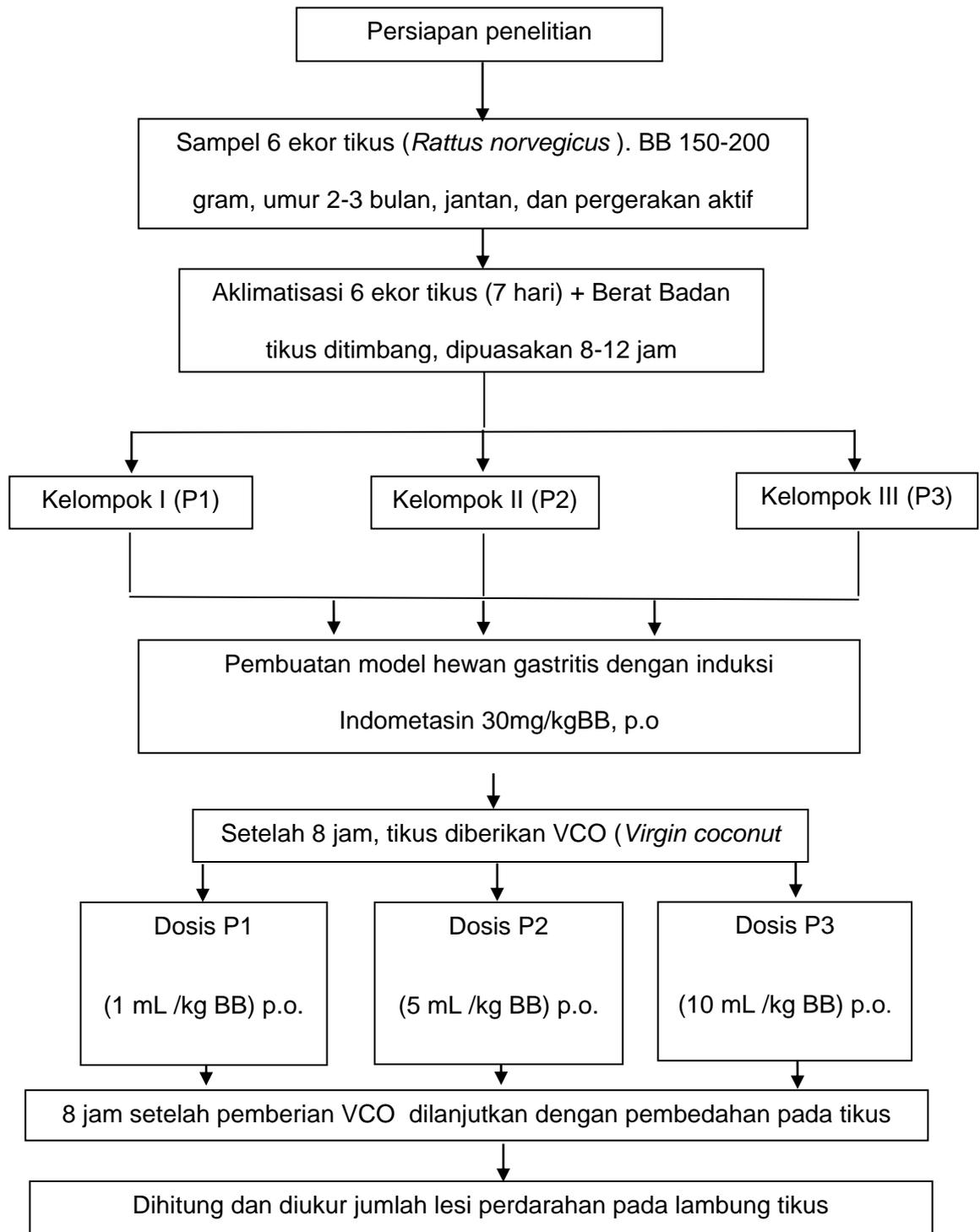
##### 2. Tahap 2 : Penelitian selanjutnya

Setelah melakukan penelitian pendahuluan, telah ditentukan bahwa dosis Indometasin adalah 30 mg/kgBB dan dosis VCO adalah 1,25 ml/kgBB, 2,5 ml/kgBB, dan 5 ml/kgBB. Sampel Penelitian dibagi dalam 5 perlakuan yaitu:

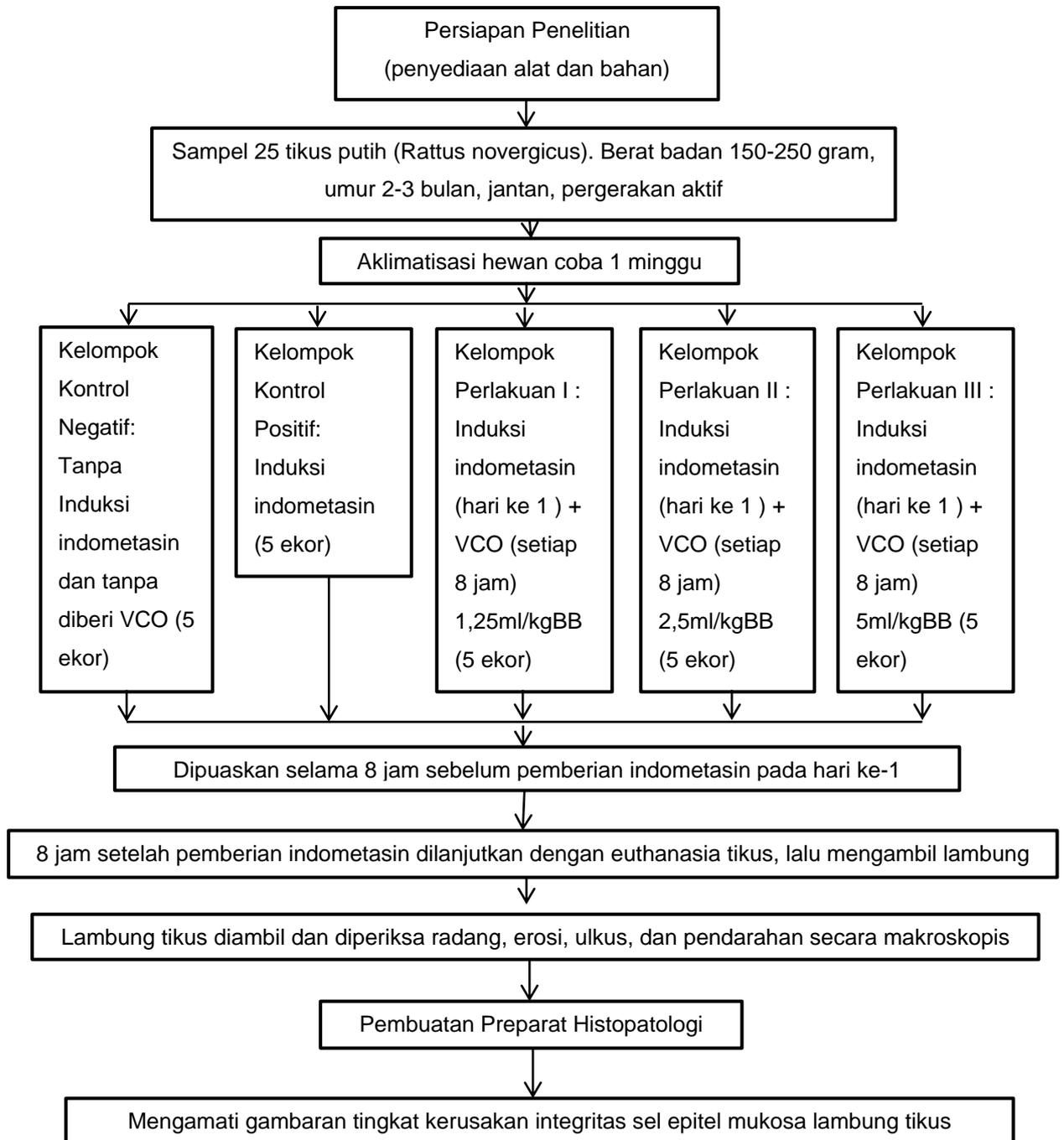
- A. Kelompok 1, yaitu kelompok kontrol negatif : tidak diberi indometasin maupun VCO.
  - B. Kelompok 2, yaitu kelompok kontrol positif : diberi indometasin 30 mg/kgBB tanpa induksi VCO.
  - C. Kelompok 3, yaitu kelompok dosis 1 : diberi indometasin 30 mg/kgBB pada jam pertama, kemudian diberi VCO dosis 1 yaitu 1,25 ml/kgBB setiap 8 jam selama 24 jam.
  - D. Kelompok 4, yaitu kelompok dosis 2 : diberi indometasin 30 mg/kgBB pada jam pertama, kemudian diberi VCO dosis 2 yaitu 2,5 ml/kgBB setiap 8 jam selama 24 jam.
  - E. Kelompok 5, yaitu kelompok dosis 3 : diberi indometasin 30 mg/kgBB pada jam pertama, kemudian diberi VCO dosis 3 yaitu 5 ml/kgBB setiap 8 jam selama 24 jam.
- Pembedahan semua tikus dilakukan 8 jam setelah pemberian terakhir VCO.

#### 4.8.1 Alur Penelitian

##### 1. Tahap 1 : Penelitian Pendahuluan



## 2. Tahap 2 : Penelitian Sesungguhnya



#### 4.8.2 Teknik Pengumpulan Data

Data dikumpulkan dalam bentuk rerata skor epitel kedalaman lesi yang didapatkan dari sampel yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol negatif (tikus sehat dan tidak diberi perlakuan), 1 kelompok kontrol positif (tikus hanya diinduksi indometasin 30 mg/kgBB), dan 3 kelompok perlakuan (tikus diberikan VCO dengan dosis 1 ml/kgBB, 5 ml/kgBB, dan 10 ml/kgBB kemudian diinduksi indometasin 30mg/kgBB). Pengamatan penurunan skor epitel dilakukan sesudah pemberian perlakuan, kemudian melakukan analisa data.

#### 4.9 Analisis Data

Rancangan pada penelitian ini menggunakan "*The Post Test Control Group Design*" dimana pengukuran hanya dilakukan setelah pemberian perlakuan selesai karena penilaian mikroskopis lesi mukosa lambung pada tikus hanya mungkin dilakukan pada hewan coba yang sudah dibedah (dimatikan dulu). Pengukuran kedalaman lesi mukosa didasarkan pada keberadaan kelompok kontrol negatif sebagai kelompok yang menggambarkan kondisi lambung normal (tanpa kerusakan pada mukosa).

Data yang diperoleh pada penelitian ini adalah data skor kedalaman lesi mukosa lambung tikus secara mikroskopis pada masing-masing kelompok perlakuan. Data hasil penelitian tersebut akan diuji normalitas data dengan Kolmogorov Smirnov (nilai  $P > 0.05$  merepresentasikan data normal) dan homogenitas data dengan Levene statistik (nilai  $P < 0.05$  mempresentasikan data homogen). Jika data normal dan homogen maka data tersebut akan diuji dengan ANOVA untuk mengetahui apakah ada perbedaan skor ulkus yang signifikan diantara kelompok perlakuan. Jika One-way ANOVA menyatakan

$P < 0.05$  maka analisis selanjutnya menggunakan analisis post hoc Tuckey untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan, uji korelasi Pearson, dan uji linear regresi (Muhartono, 2013). Semua uji analisis statistik menggunakan software *SPSS for windows versi 17*.

#### 4.10 Jadwal Kegiatan

Berikut adalah jadwal kegiatan penelitian ini :

1. Persiapan (10 Januari – 22 Februari 2016)
  - 10 Januari 2016 : Pengajuan Etik
  - 22 Januari 2016 : Kelayakan Etik
  - 18 Februari 2016 : Pendaftaran penelitian di laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijata dan pemesanan tikus serta VCO
  - 22 Februari 2016 : Tikus siap digunakan penelitian
2. Pelaksanaan (23 Februari – 13 Maret 2016)
  - 23-29 Februari 2016 : Aklimatisasi tikus
  - 29 Februari 2016 : Timbang tikus, bagi kelompok, dan tikus mulai dipuasakan untuk penelitian pendahuluan
  - 30 Februari-1 Maret 2016 : Penelitian pendahuluan
  - 2 Maret 2016 : Timbang tikus, bagi kelompok, dan tikus mulai dipuasakan untuk penelitian sebenarnya
  - 3-4 Maret 2016 : Penelitian efek VCO pada kedalaman lesi mukosa lambung tikus
  - 5 Maret 2016 : Pembuatan preparat histopatologi

- 13 Maret 2016 : Pembacaan hasil preparat dengan menggunakan mikroskop
3. Pengolahan dan Pelaporan (13 Maret – 26 Maret 2016)
- Mengerjakan statistika terhadap hasil skor integritas epitel mukosa lambung tikus *Rattus novergicus* strain wistar
  - Pembuatan bab 5-7

#### 4.11 Etika Penelitian

Hewan coba pada penelitian ini diaklimatisasi selama 7 hari dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Kandang yang terbuat dari plastik dan ditutup dengan kawat serta diberi sekam pada bagian bawahnya dan diganti 3 hari sekali agar tetap kering dan bersih. Ventilasi ruangan cukup dengan suhu ruangan sekitar 25-28°C. Masing-masing kandang diisi dengan 5 ekor tikus. Berdasarkan prinsip etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan dapat dijelaskan sebagai berikut (Ridwan, 2013) :

1. *Replacement* diartikan sebagai keperluan memanfaatkan hewan coba sudah diperhitungkan dengan seksama. Dalam penelitian ini digunakan hewan coba tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar dengan berat badan 150-250 gram, jenis kelamin jantan, berusia 2-3 bulan. Tikus merupakan hewan coba yang mempunyai kondisi biologis mirip dengan manusia dan sudah banyak digunakan dalam penelitian hewan coba dengan ulkus lambung.

2. *Reduction* diartikan sebagai penggunaan hewan coba dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini menggunakan hewan coba sebanyak 20 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok (1 kontrol negatif, 1 kontrol positif, 3 kelompok perlakuan) masing-masing berjumlah 4 ekor tikus. Kemudian ditambahkan 1 ekor tikus pada setiap kelompok untuk mengantisipasi kemungkinan *dropout*. Jumlah hewan coba dihitung menggunakan rumus Indra tahun 1999 yaitu  $n = (15+p) : p$ , dengan p adalah jumlah kelompok dan n adalah jumlah hewan coba yang diperlukan.
3. *Refinement* diartikan sebagai perlakuan hewan coba secara manusiawi (*humane*), memelihara dengan baik, tidak menyakiti hewan, serta meminimalisasi perlakuan yang menyakitkan sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba sampai akhir penelitian. Dalam penelitian ini, hewan coba diaklimatisasi 7 hari serta diberikan makan dan minum *ad libitum*. Masing-masing kandang diisi dengan 5 ekor tikus. Ventilasi ruangan cukup dengan suhu sekitar 25-28°C. Euthanasia dilakukan dengan anestesi perinhalasi.

Prinsip 5F :

1. *Freedom from hunger and thirst*. Dalam penelitian ini hewan coba diberikan makanan dan minuman *ad libitum*.
2. *Freedom from discomfort*. Dalam penelitian ini hewan coba diletakkan pada kandang dan hanya diisi 5 ekor tikus pada setiap kandang untuk menyediakan kebebasan dalam bergerak. Kandang terbuat dari plastik dan diberi penutup jaring kawat untuk akses keluar masuknya udara.

Kandang dialasi dengan sekam, diganti 3 hari sekali agar tetap kering dan bersih.

3. *Freedom from pain, injury, and disease.* Dalam penelitian ini hewan coba diberikan perlakuan per oral untuk meminimalisasi nyeri dari prosedur invasif. Berikutnya, hewan coba harus bebas dari penyakit dengan dilakukan pemantauan secara rutin. Proses euthanasia dengan anestesi perinhalasi. Hewan coba diletakkan pada wadah tertutup yang berisi kapas yang dibasahi dengan *chloroform*.
4. *Freedom to express normal behavior.* Dalam penelitian ini hewan coba diperbolehkan mengekspresikan tingkah laku alami dengan memberikan kualitas kandang yang baik dan cukup luas agar bebas bergerak.
5. *Freedom for fear and distress.* Dalam penelitian ini hewan coba aklimatisasi selama 7 hari untuk menciptakan lingkungan yang dapat mencegah terjadinya stress.

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1 Hasil Penelitian Eksplorasi

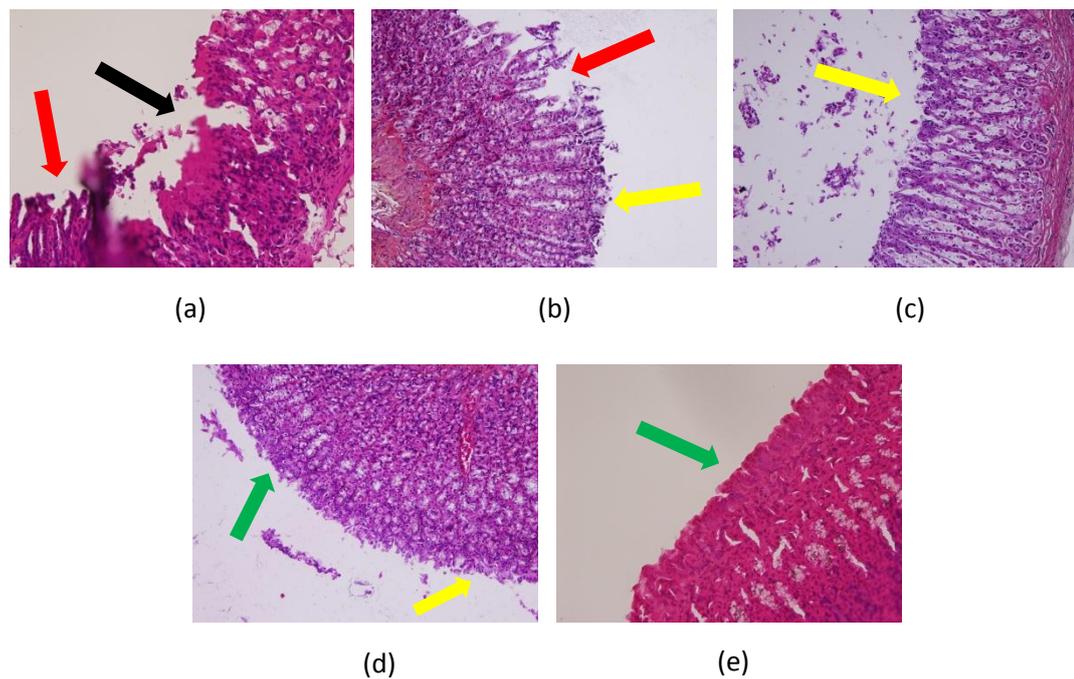
Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zakaria *et al.* menyatakan bahwa pemberian VCO dengan dosis 10 ml/kgBB memberikan efek hepatoprotektif yang optimal, sedangkan pada pemberian VCO dosis 1 ml/kgBB dan 5 ml/kgBB tidak memberikan efek yang terlalu bermakna. Berdasarkan penelitian tersebut, kami melakukan penelitian eksplorasi untuk membuktikan dosis yang optimal yang dapat memberikan efek terhadap penurunan ulkus lambung yang diinduksi indometasin yaitu 1ml/kgBB, 5 ml/kgBB, dan 10 ml/kgBB.

Setelah dilakukan eskplorasi, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pemberian VCO dosis 1 ml/kgBB dan 5 ml/kgBB dapat memberikan penurunan yang signifikan terhadap skor ulkus lambung tikus Wistar. Sedangkan pada pemberian dosis VCO sebesar 10 ml/kgBB menyebabkan kematian tikus. Berdasarkan hasil penelitian ekplorasi tersebut, dosis yang digunakan pada penelitian selanjutnya adalah 1,25 ml/kgBB, 2,5 ml/kgBB , dan 5 ml/kgBB. Penyebab kematian pada tikus yang diberi dosis VCO 10 ml/kgBB perlu diteliti lebih lanjut.

#### 5.2 Hasil Pemeriksaan Mikroskopis (Integritas Sel Epitel) Lambung Tikus

Lambung yang diambil dari tikus yang telah dibedah kemudian diamati secara mikroskopis untuk mengamati integritas sel epitel pada dinding lambung tikus. Pemeriksaan dilakukan pada preparat dari 5 kelompok penelitian, yaitu kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok perlakuan dosis dengan

masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Penilaian mikroskopis preparat dilakukan berdasarkan modifikasi skoring integritas epitel Barthel Manja yang memiliki parameter tingkat kerusakan sel epitel (Manja, 2003) yang masing-masing diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random dengan perbesaran 200x dengan hasil sebagai berikut.



Keterangan panah :

- Sel epitel normal →
- Deskuamasi epitel →
- Erosi epitel →
- Ulserasi epitel →

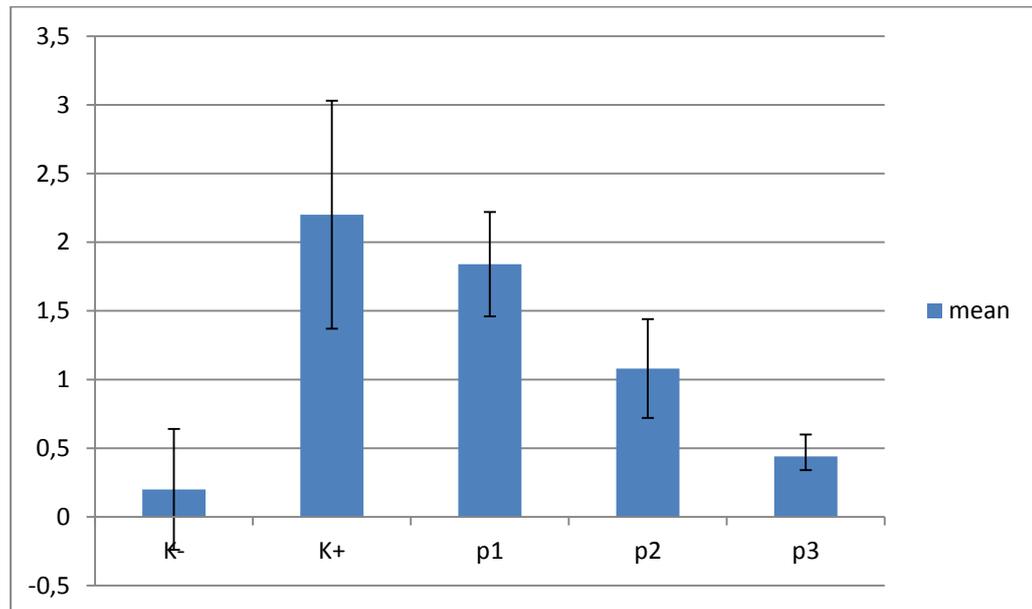
**Gambar 5.1 Histopatologi Mukosa Lambung Tikus *Rattus Novergicus* Strain Wistar pada Perbesaran 200x.** (a) kontrol positif didapatkan ulserasi dan erosi; (b) kelompok P1 didapatkan erosi dan deskuamasi; (c) kelompok P2 didapatkan deskuamasi; (d) kelompok P3 didapatkan beberapa deskuamasi dan sel normal; (e) kontrol negatif didapatkan sel-sel normal.

**Tabel 5.1 Tabel Skoring Integritas Epitel Mukosa Berdasarkan Modifikasi Skoring Barthel Manja (Manja,2003)**

Skor	Integritas Epitel Mukosa
0	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi epitel
2	Erosi permukaan epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel/lesi)
3	Ulserasi epitel mukosa (gap >10 sel epitel/lesi)

**Tabel 5.2 Hasil Rata Rata Skor Integritas Epitel Mukosa Lambung**

No	Kelompok	Nilai Rata-rata skor integritas Epitel Mukosa Lambung $\pm$ SD/5 lapang pandang
1	Kontrol Negatif (K-)	0,2 $\pm$ 0,447214
2	Perlakuan 1 (P1)	1,84 $\pm$ 0,384708
3	Perlakuan 2 (P2)	1,08 $\pm$ 0,363318
4	Perlakuan 3 (P3)	0,44 $\pm$ 0,167332
5	Kontrol Positif (K+)	2,2 $\pm$ 0,83666



**Gambar 5.2 Grafik Nilai Rata-Rata Skor Integritas Epitel Barthel Manja Mukosa Lambung (Data ditampilkan sebagai rerata  $\pm$  SD)**

Keterangan : Jika nilai yang ditunjukkan semakin tinggi, maka kerusakan epitel semakin besar. Pada grafik terlihat (K+) memiliki gambar tertinggi yang menunjukkan bahwa kerusakan epitel terbesar, dan hasil menunjukkan adanya penurunan grafik seiring bertambahnya pemberian dosis VCO. Dosis VCO terbesar memberikan perbaikan epitel paling baik pada hewan coba.

### 5.3 Analisis Data

#### 5.3.1 Uji Normalitas dan Homogenitas Varians

Sebelum dianalisa dengan satatistik One Way ANOVA, setiap data yang diperoleh harus menjalani Uji Normalitas dan Uji Varian dengan syarat data yang diterima harus memiliki distribusi normal dan varians adalah sama atau homogen. Pada uji normalitas menggunakan Kolmogrov-Smirnov Test menunjukkan hasil dari nilai tersebut dapat disimpulkan bahwa skor data integritas epitel terdistribusi normal. Sedangkan pada uji homogenitas varians digunakan untuk menentukan apakah varian pada masing-masing kelompok sama (homogen) atau tidak. Dari penelitian ini, nilai signifikan homogenitas varians

sebesar 0.081 ( $p > 0.05$ ). Nilai ini menunjukkan bahwa skor integritas epitel dari data penelitian ini memiliki varian data yang homogen.

### **5.3.2 Uji One-Way ANOVA**

Uji One Way ANOVA dilakukan untuk menguji apakah ada perbedaan yang signifikan dari kerusakan epitel diantara kelima kelompok. Hasil analisis menggunakan Uji One Way ANOVA menunjukkan nilai 0.000 ( $p < 0.05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari perbaikan kerusakan epitel pada masing-masing kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian VCO memberikan hasil yang berbeda pada tiap perlakuan antara yang diberikan dosis dengan yang tidak diberikan dosis.

### **5.3.3 Uji Beda Multi Komparasi Pos Hoc Tukey Kelompok Kontrol dan Perlakuan Terhadap Skor Integritas Epitel Tiap Lapang Pandang**

Uji Beda Pos Hoc Tukey dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan integritas epitel antara masing-masing kelompok. Berikut adalah hasil berdasarkan nilai P yang didapatkan :

**Tabel 5.3 Hasil Uji Beda Multi Komparasi Pos Hoc Tukey**

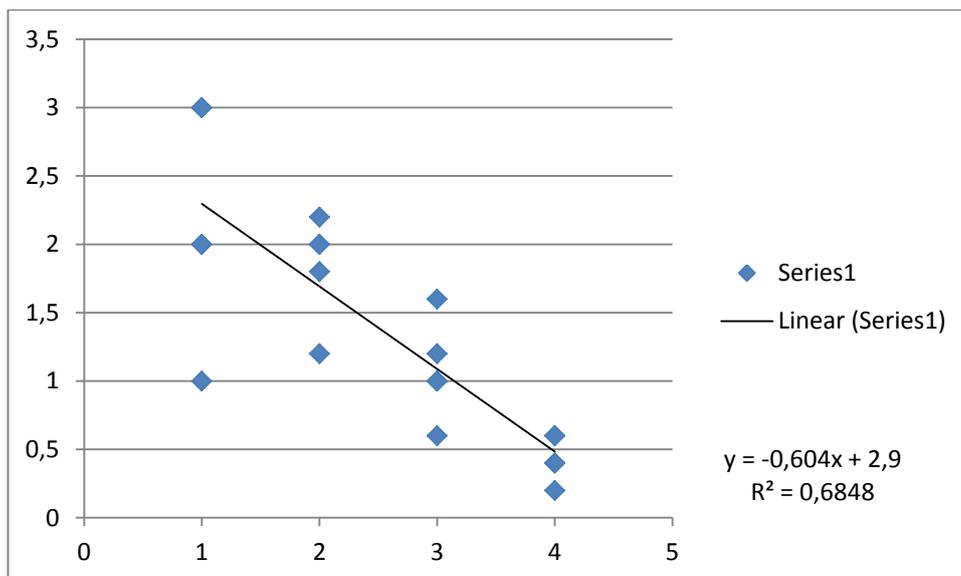
Kelompok	1	2	3	4	5
1	-	<b>0.000</b>	0.000	0.069	0.936
2	<b>0.000</b>	-	0.774	0.014	0.000
3	<b>0.000</b>	0.774	-	0.144	0.002
4	0.069	<b>0.014</b>	0.144	-	0.276
5	0.936	<b>0.000</b>	0.002	0.276	-

Keterangan : angka yang dicetak tebal merupakan hasil beda yang paling signifikan dari nilai P antar kelompok

Dari hasil uji beda Pos Hoc Tukey, antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan 1 memiliki hasil yang tidak signifikan yang berarti tidak ada pengaruh pemberian VCO terhadap skor integritas epitel. Akan tetapi antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan 2 dan 3 maupun kelompok perlakuan 1 dengan 2 dan 3 memiliki nilai signifikan yang berarti ada pengaruh pemberian VCO terhadap skor integritas epitel. Sedangkan antara kelompok perlakuan 3 dengan kontrol negatif memiliki nilai integritas epitel yang tidak signifikan yang berarti kelompok perlakuan 3 sudah mendekati kondisi kontrol negatif, sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok perlakuan memiliki potensi menurunkan kerusakan sel epitel namun dan sudah mendekati kondisi normal kontrol negatif.

### 5.3.4 Uji Korelasi Pearson Kelompok Kontrol dan Perlakuan Terhadap Integritas Epitel

Uji korelasi Pearson menunjukkan nilai signifikansi (P-value) = 0.000 ( $p < 0.05$ ) dan correlation coefficient (r-value) = -0.828. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan ( $P = 0.000$ ) antara variabel independen (dosis VCO) dan variabel dependen (integritas epitel). Koefisien korelasi Pearson (r) bernilai negatif (-) yang berarti bahwa korelasi berbanding terbalik dimana semakin tinggi dosis VCO, maka semakin rendah kerusakan epitel lambung yang diwakili dengan skor integritas epitel, serta menunjukkan korelasi yang sangat kuat ( $r > 0.102$ ).



**Gambar 5.3 Grafik Scatter Hubungan antara Skor Ulkus Lambung Tikus dengan Dosis VCO**

### 5.3.5 Uji Regresi Linear

Uji regresi digunakan untuk menganalisa besarnya pengaruh variabel independen (dosis VCO) terhadap variabel dependen ( skor integritas epitel), jika dibandingkan dengan faktor eksternal (misalnya status hormonal subyek penelitian, lingkungan, suhu, dan lain-lain). Nilai  $R^2$  (R square) pada penelitian ini (lihat lampiran) menunjukkan bahwa 68.5% ( $R^2 \times 100\%$ ) dari variabel integritas epitel dipengaruhi oleh variabel independen yakni paparan VCO. Sedangkan 31.5% variabel integritas epitel dipengaruhi oleh faktor eksternal.

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya efek *Virgin Coconut Oil* (VCO) dalam pengurangan kedalaman lesi mukosa lambung secara mikroskopis pada tikus *Rattus Novergicus* strain wistar yang diinduksi indometasin. VCO mengandung zat-zat yang dapat berguna sebagai antioksidan dan antiinflamasi salah satunya adalah asam laurat. Namun jumlah yang tepat untuk menjadi bukti ilmiah masih belum banyak dilakukan. Oleh sebab itu, penelitian menggunakan hewan coba perlu dilakukan untuk memberikan dosis yang tepat pada penggunaan untuk manusia agar dapat memberikan khasiat yang tepat dari VCO.

Inflamasi pada lambung atau biasa disebut dengan gastritis merupakan salah satu penyakit tersering dalam sistem pencernaan. Sekresi asam lambung dan pepsin yang berlebihan tidak mampu dinetralsir oleh mukosa lambung akan menyebabkan terjadinya inflamasi. Gejala yang dapat timbul akibat lesi pada mukosa lambung (gastritis) adalah nyeri perut, mual, muntah, rasa terbakar pada lambung, nafsu makan turun, dan akan lebih parah saat lambung kosong. Selain karena peningkatan produksi asam lambung dan pepsin, penyebab lainnya adalah pola makan yang tidak teratur, stress, infeksi bakteri *Helicobacter pilory*, onsumsi alkohol, penggunaan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs), merokok, dan penggunaan bahan-bahan iritatif lainnya. (Sinha *et al*, 2015; Katzung, 2011; Sherwood, 2012; Yadav *et al*, 2012)

Golongan obat NSAID bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim siklooksigenase (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi

Prostaglandin (PG) terganggu. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform yaitu COX-1 dan COX-2 dimana COX-1 memiliki fungsi untuk menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Mekanisme penghambatan pada COX-1 oleh NSAIDs menyebabkan proteksi pada sawar lambung menurun, sehingga difusi asam lambung dan pepsin meningkat. Hal ini memicu terjadinya inflamasi pada lambung dan dapat menimbulkan efek lebih parah berupa ulkus lambung (Matsui *et al*, 2011; Katzung, 2011; Zorofchian *et al*, 2014)

*Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki kandungan asam lemak rantai sedang yaitu asam laurat yang berguna sebagai anti-bakteri, anti-virus, dan anti-fungi, selain itu VCO juga mengandung polifenol yang berfungsi sebagai antiinflamasi (Daftary *et al*, 2008; Tangwatcharin *et al*, 2012; Naskar *et al*, 2013). Oleh sebab itu, penelitian ini dapat membuktikan pengurangan kedalaman lesi mukosa lambung pada lambung tikus *Rattus Novergicus* strain wistar yang diinduksi indometasin yang diamati secara mikroskopis berdasarkan integritas sel epitel mukosa lambung dan dinilai dengan modifikasi skoring Barthel Manja (Manja, 2003)

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan subjek penelitian hewan coba, yaitu *Rattus Novergicus* strain Wistar sejumlah 25 ekor yang terbagi dalam 5 kelompok. Kelompok penelitian eksperimental yang dibentuk adalah kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok dengan dosis perlakuan yang berbeda dengan jumlah tikus masing-masing kelompok 5 ekor. Tikus dalam kelompok perlakuan 1,2, dan 3 diinduksi dengan indometasin 30 mg/kgBB dan diberi VCO peroral dengan dosis 0,25 mg/kgBB untuk P1, 0,5 mg/kgBB untuk P2, dan 1 mg/kgBB untuk P3. Perhitungan dosis sudah terbukti dengan dilakukan proses eksplorasi sebelum penelitian.

Dosis VCO merupakan variabel bebas (independen) sedangkan skor integritas epitel mukosa lambung tikus merupakan variabel tergantung (dependen). Indometasin dan VCO diberikan secara peroral untuk memberikan efek pada saluran cerna dan karena tingginya absorpsi indometasin dalam saluran pencernaan khususnya lambung sekitar 90%. Untuk mengetahui efek indometasin, tikus dipuasakan terlebih dahulu untuk memaksimalkan ekskresi asam klorida (HCl) dan mengosongkan lambung tikus.

Dari hasil penelitian, didapatkan nilai rata-rata dari tiap kelompok. Nilai rata rata menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kontrol positif dengan perlakuan 1, sedangkan kontrol positif dengan perlakuan 2 terdapat perbedaan yang cukup signifikan dan pada kontrol positif dengan perlakuan 3 terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini bermakna bahwa pemberian dosis VCO sebanyak 1,25 ml/kgBB (perlakuan 1) memberikan sedikit efek, sedangkan pada pemberian dosis VCO sebanyak 1,5 ml/kgBB (perlakuan 2) memberikan efek yang cukup besar, dan pada pemberian dosis VCO sebanyak 5 ml/kgBB (perlakuan 3) memberikan efek yang besar terhadap penurunan integritas epitel mukosa lambung tikus. Sedangkan perbandingan nilai rata-rata antara kontrol negatif dengan perlakuan 3 didapatkan perbedaan yang tidak terlalu signifikan, hal ini menunjukkan bahwa dengan pemberian dosis VCO sebanyak 5 ml/kgBB dapat memberikan efek yang signifikan terhadap penurunan integritas epitel mukosa sehingga mendekati nilai normal (kontrol negatif)

Beberapa uji yang dilakukan terhadap hasil penelitian ini menunjukkan bahwa, pada Uji *Korelasi Pearson* menunjukkan nilai  $r = -0.828$ , yang menunjukkan data kolerasi negatif yang sangat kuat. Artinya seiring dengan

peningkatan dosis VCO yang diberikan, maka semakin sedikit kerusakan sel epitel yang terbentuk pada mukosa lambung. Sedangkan pada hasil uji regresi linear menunjukkan pengaruh variabel independen (dosis VCO) lebih berperan sebanyak 68.5% terhadap variabel dependen (skor integritas epitel lambung), dibandingkan oleh pengaruh faktor eksternal yang hanya sebesar 31.5% yang didapat dari pengurangan kedalaman kerusakan epitel yang mungkin disebabkan beberapa hal yang terkait dengan zat-zat aktif yang terkandung dalam VCO sendiri atau imunitas tubuh dari tiap tikus yang berbeda beda. Asam Laurat dan Flavonoid yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan, dengan adanya antioksidan dapat mengurangi kadar stress oksidatif pada saat terjadinya lesi, sehingga membantu mempercepat penyembuhan alami dari dalam tubuh sendiri. Kesimpulan dari pembahasan ini, terbukti bahwa VCO (*Virgin Coconut Oil*) dapat mengurangi kedalaman lesi mukosa lambung yang diamati secara mikroskopis pada tikus *Rattus novergicus* strain Wistar yang diinduksi indometasin.

Dari hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis VCO sebesar 2,5 ml/kgBB dan 5 ml/kgBB pada tikus Wistar dapat memberikan penurunan skor ulkus lambung yang optimal bila dibandingkan dengan pemberian dosis VCO sebesar 1,25 ml/kgBB. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh VCO terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi parasetamol. Penelitian tersebut menyatakan pemberian dosis VCO sebesar 1 ml/kgBB dan 5 ml/kgBB dapat memberikan efek optimal untuk menurunkan degenerasi hidropik dan degenerasi lemak akibat parasetamol serta mampu meregenerasi hepatosit secara cepat dan lebih banyak (Manatar et al, 2013).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah keterbatasan jumlah sample tikus, sehingga berpengaruh pada hasil interpretasi yang kurang mewakili keadaan sebenarnya. Saran untuk penelitian selanjutnya, sebaiknya dilakukan uji toksisitas dari VCO karna pada penelitian ini belum dilakukan. Dengan adanya penelitian ini diharapkan nantinya dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya, dan dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif dari ulkus lambung.

## **BAB 7**

### **PENUTUP**

#### **7.1 KESIMPULAN**

1. Pemberian VCO dengan dosis 2,5 ml/kgBB mg/kgBB dan 5 ml/kgBB dapat menurunkan lesi epitel lambung pada tikus *Rattus novergicus* strain Wistar yang diinduksi indometasin
2. Dosis optimal yang memberikan penurunan lesi epitel lambung pada tikus *Rattus novergicus* strain Wistar yang diinduksi indometasin adalah dosis 5 ml/kgBB

#### **7.2 SARAN**

Berdasarkan penelitian ini, beberapa saran untuk kedepannya :

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang manfaat VCO selain untuk mengurangi kerusakan lesi mukosa lambung
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang efek samping dan dosis yang aman pada pemberian VCO secara peroral pada manusia
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang dosis optimal VCO terhadap penurunan lesi mukosa lambung

### DAFTAR PUSTAKA

- Alamsyah, N.A. 2005. *Pengenalan Virgin Coconut Oil*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian
- Bawalan D.D., and Chapman K.R. 2006. *Virgin Coconut Oil production manual for micro- and village-scale processing*, Bangkok: FAO Regional Office for Asia and the Pacific.
- Borody TJ, Brand LS, Adam P et al. 1998. *Helicobacter pylori* Negative Gastric Ulcer. *Am.J.Gastroenterol.* 98; p 569-574
- Christensen et al. 2007. Short-term Mortality after Perforated or Bleeding Peptic Ulcer among Elderly Patients: a Population-Based Cohort Study. *BMC Geriatrics*, 7:B 1471-2318.
- Eroschenko, V.P.. 2003. Sistem Pencernaan: Usus Halus dan Usus Besar: *Atlas Histologi di Fiore*. Ed 11. Jakarta: EGC. p. 282
- Daftary G.V., Pai S.A. and Shanbhag G.N. 2008. "SStable emulsion compositions for intravenous administration having preservative efficacy". United States of America Patent 20080262084.
- Djuwantoro D. 2000. Diagnosis dan pengobatan tukak peptik. *Cermin Dunia Kedokteran*; 17: 14-7.
- Dodge JA. 2007. The Stomach. Dalam: Gracey M, Burke V, penyunting. *Paediatric Gastro Enterology and Hepatology*. Edisi ke-3. Boston: Black Well Scientific Publications,.h. 77-94.
- Enig M.G. 2011. "Coconut: in support of good health in the 21st century," [Online]. Available: [http://coconutoil.com/coconut\\_oil\\_21st\\_century/](http://coconutoil.com/coconut_oil_21st_century/). [Accessed 14 Februari 2011].

- Guyton, Arthur C, John E. Hall. 2004. Buku Ajar Fisiology Kedokteran Ed: 12 hal 860 – 863. Terjemahan dari Textbook of Medical Physiology. 12th ed EGC: Jakarta
- Indra, Rasyad. 1999. Penelitian Eksperimental dalam Buku Ajar Metodologi Seri 1. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang
- Intahphuak S, Khonsung P, Panthong A. 2010. Anti-inflammatory, Analgesic, and Antipyretic Activities of Virgin Coconut Oil [abstract]. Pharm Biol;48(2):151-7.
- Manja B., et al, 2003. *Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a Salmonella enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host*, (Online), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153285/>, diakses 25 Desember 2016).
- Megayanti, DA. 2004. Efek Pemberian Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa L.*) Terhadap Kedalaman Lesi Mukosa Lambung Yang Diamati Secara Mikroskopis Pada *Rattus Novergicus* Strain Wistar Yang Diinduksi Inometacin Tugas Akhir. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Muhartono, Fiana DN, Kurrahman GN. 2013. *Efek Perlindungan Madu Terhadap Kerusakan Lambung Tikus yang Diberi Etanol*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Naskar, S. et al., 2013. *Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activity of hydromethanol extract of Cocos nucifera L.* *Journal Inflammopharmacology*, 21, pp.31-35.

- Nevin KG, and Rajamohan T.2008. Influence of *Virgin Coconut Oil* on Blood Coagulation Factors, Lipid Levels, and LDL Oxidation in Cholesterol fed Sprague-Dawley rats. *European Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*,3, 1-8.
- NIDDK (National Institut of Diabetes and Digestive and Kidney Disease) U.S. Departement of Health and Human Service. 2010. *NSAIDS and Peptic Ulcers* (Online), (<http://digestive.nidk.nih.gov/diseases/pubs/nsaids/>, diakses 28 November 2016)
- Oyi AR, Onaolapo J.A. and Obi R.C. 2010. "Formulation and antimicrobial studies of coconut (*Cocos nucifera* Linne) oil," *Res. J. Appl. S. Eng. Tech.*, vol. 2, no. 2, pp. 133-137.
- Purnamawati. 2009. *Efek Pemberian Gel Lidah Buaya (Aloe Vera) Terhadap Jumlah Lesi Perdarahan pada Lambung Tikus Wistar (Rattus novergicus) strain wistar) yang diinduksi Indometasin*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan
- Ridwan E. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *Indonesia Medical Association*, 63(3): 112-116.
- Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. 2009. NSAID Prescribing Precautions. *Am Fam Physician*;80(12):1371-8.
- Singh G, Triadafilopoulos G. 2005. Appropriate Choice of Proton Pump Inhibitor Therapy in the Prevention and Management of NSAID Related Gastrointestinal Damage. *Int J Clin Pract.*; 59: 1210-7.
- Soemanto PM, Hirlan, Setiawati A, Hadi S. 2001. Penatalaksanaan gastritis dan ulkus peptikum. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Uji Diri. Jakarta: Yayasan Penerbit IDI, h. 1-29.

- Soll A. 2009. Pathogenesis of NSAID drug-related Upper gastrointestinal toxicity. *Am.J. Med*;105:10S-16S
- Sondheimer JM, Silverman A, Hay WW, Groothuis JR, Hayward AR, Lenin MJ editor et al. 2003. Gastrointestinal tract. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*. Edisi ke-12. New Jersey: Appleton & Lange,.h. 611-3.
- Spiro HM. 2006. *Clinical Gastro Enterology*. Edisi ke-2. New York: Macmillan Publishing co.,Inc.h.292-305.
- Sudoyo, Aru W., Setiyohadi, Bambang., Alwi, Idrus., Simadibrata, Marcellus K., Setiati, Siti. Et al. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Cetakan II, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal 336, 338
- Sung et al. 2009. Causes of Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Cohort Study of 10,428 Cases. *The American Journal of Gastroenterology*, 105: 85-89.
- Staf pengajar patologi anatomi FKUB-RSSA Malang. 2015. *Dasar-Dasar Patologi Umum dan Pemeriksaan Patologi*. Ed 1, hal. 24, 35
- Tangwatcharin P., and Khopaibool P. 2012. "Activity of virgin coconut oil, lauric acid or monolaurin in combination with lactic acid against staphylococcus aureus," *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, vol. 43, no. 1, pp. 969-985.
- Tarigan P, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Setiati S, Alwi I et al. 2009. Tukak gaster. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 5th Ed. Jakarta: Internal Publishing; p. 513-22.
- Thomar H, Hilmarsson H., and Bergsson G. 2006. "Stable concentrated emulsions of the 1-monoglyceride of capric acid (monocaprin) with

microbicidal activities against the foodborne bacteria *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., and *Escherichia coli*," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 72, no. 1, pp. 522-526.

Valle JD, Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al. 2008. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 16th Ed. New York: McGraw-Hill; p. 1746-62.

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

Wulandari T, Hartini M, Listyawati S. 2007. Pengaruh ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap struktur mikroanatomi hepar dan kadar glutamat piruvat transaminase serum mencit (*Mus musculus*) yang terpapar diazon. *Bioteknologi*;4(2):53-8.

Zuraini A, Sulaiman MR, Teh LK, et al. 2011. Hepatoprotective activity of dried and fermented processed virgin coconut oil. Hindawi Publishing Corporation. Available from: doi: 0.1155/2011/142739.

## LAMPIRAN 1

**Tabel 5.2.1.1 Uji normalitas data**

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	,0000000
	Std. Deviation	,90317957
Most Extreme Differences	Absolute	,099
	Positive	,099
	Negative	-,087
Test Statistic		,099
Asymp. Sig. (2-tailed)		,200 <sup>c,d</sup>

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

d. This is a lower bound of the true significance.

**Tabel 5.2.1.2 Uji homogenitas varian data**

### Test of Homogeneity of Variances

skor\_ulkus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,439	4	20	,081

**Tabel 5.2.2 Uji one way ANOVA****ANOVA**

skor\_ulkus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14,950	4	3,738	15,470	,000
Within Groups	4,832	20	,242		
Total	19,782	24			

**Tabel 5.2.3 Uji beda multi komparasi Pos Hoc Tukey kelompok perlakuan terhadap integritas epitel**

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: skor\_ulkus

Tukey HSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	2	-2,00000*	,31087	,000	-2,9302	-1,0698
	3	-1,64000*	,31087	,000	-2,5702	-,7098
	4	-,88000	,31087	,069	-1,8102	,0502
	5	-,24000	,31087	,936	-1,1702	,6902
2	1	2,00000*	,31087	,000	1,0698	2,9302
	3	,36000	,31087	,774	-,5702	1,2902
	4	1,12000*	,31087	,014	,1898	2,0502
	5	1,76000*	,31087	,000	,8298	2,6902
3	1	1,64000*	,31087	,000	,7098	2,5702
	2	-,36000	,31087	,774	-1,2902	,5702
	4	,76000	,31087	,144	-,1702	1,6902
	5	1,40000*	,31087	,002	,4698	2,3302
4	1	,88000	,31087	,069	-,0502	1,8102
	2	-1,12000*	,31087	,014	-2,0502	-,1898
	3	-,76000	,31087	,144	-1,6902	,1702
	5	,64000	,31087	,276	-,2902	1,5702
5	1	,24000	,31087	,936	-,6902	1,1702
	2	-1,76000*	,31087	,000	-2,6902	-,8298
	3	-1,40000*	,31087	,002	-2,3302	-,4698
	4	-,64000	,31087	,276	-1,5702	,2902

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

**Tabel 5.2.4 Uji korelasi Pearson kelompok perlakuan terhadap integritas epitel**

**Correlations**

		grup	skor_lesi
grup	Pearson Correlation	1	-,828**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	20	20
skor_lesi	Pearson Correlation	-,828**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	20	20

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

**Tabel 5.2.5 Uji regresi linear**

**Variables Entered/Removed<sup>a</sup>**

Model	Variables	Variables	Method
	Entered	Removed	
1	grup <sup>b</sup>	.	Enter

a. Dependent Variable: skor\_lesi

b. All requested variables entered.

**Model Summary**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,828 <sup>a</sup>	,685	,667	,48291

a. Predictors: (Constant), grup

ANOVA<sup>a</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	9,120	1	9,120	39,110	,000 <sup>b</sup>
	Residual	4,198	18	,233		
	Total	13,318	19			

a. Dependent Variable: skor\_lesi

b. Predictors: (Constant), grup

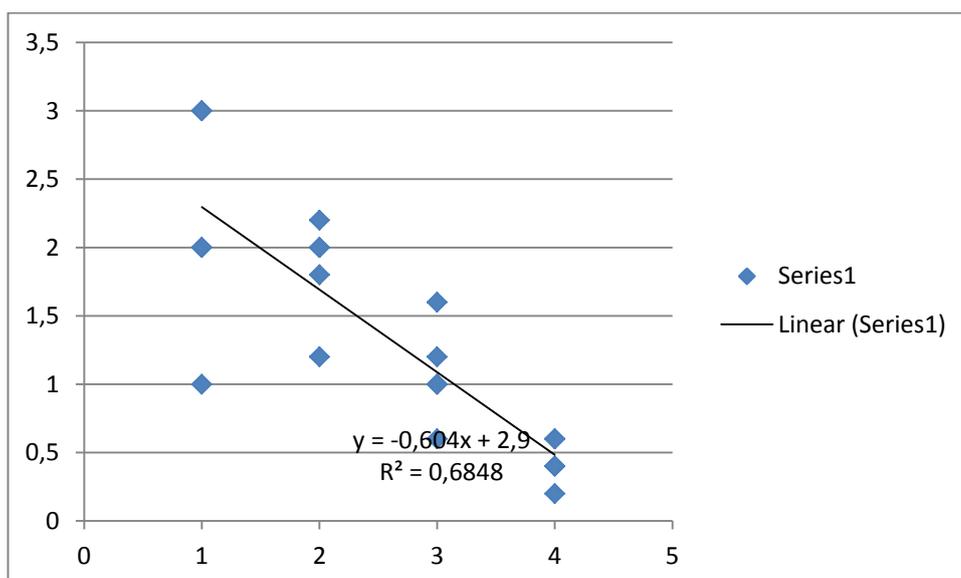
Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized	t	Sig.
		B	Std. Error	Coefficients Beta		
1	(Constant)	2,900	,264		10,964	,000
	grup	-,604	,097	-,828	-6,254	,000

Dependent Variable: skor\_lesi

### Grafik Scatter Hubungan antara Skor Ulkus Lambung Tikus dengan Dosis

#### VCO



**LAMPIRAN 2**

## 1. Berat badan tikus

No.	Perlakuan	Berat badan tikus (gram)				
		1	2	3	4	5
1	Kelompok Kontrol Negatif	100	102	109	110	110
2	Kelompok Kontrol Positif	111	114	115	117	120
3	Kelompok Perlakuan Dosis 1	130	136	136	138	140
4	Kelompok Perlakuan Dosis 2	120	124	124	125	127
5	Kelompok Perlakuan Dosis 3	140	141	154	150	166

### LAMPIRAN 3

#### Perhitungan dosis VCO dan Indometasin

##### 1. Dosis Indometasin

No	Perlakuan	Berat Indometasin (mg)	Volume Indometasin (cc)
1	Kelompok Kontrol Negatif	1. - 2. - 3. - 4. - 5. -	1. - 2. - 3. - 4. - 5. -
2	Kelompok Kontrol Positif	1. 6.6 2. 6.84 3. 6.9 4. 7.02 5. 7.2	1. 0.94 2. 0.97 3. 0.98 4. 1 5. 1.02
3	Kelompok Perlakuan Dosis 1	1. 7.8 2. 8.16 3. 8.16 4. 8.28 5. 8.4	1. 1.11 2. 1.16 3. 1.16 4. 1.18 5. 1.2
4	Kelompok Perlakuan Dosis 2	1. 7.2 2. 7.44 3. 7.5 4. 7.5 5. 7.62	1. 1.02 2. 1.06 3. 1.07 4. 1.07 5. 1.08
5	Kelompok Perlakuan Dosis 3	1. 8.46 2. 8.7 3. 9 4. 9 5. 9.96	1. 1.2 2. 1.24 3. 1.28 4. 1.32 5. 1.42

## 2. Dosis VCO

No	Perlakuan	Volume VCO (ml)
1	Kelompok Perlakuan Dosis 1 (0.25 ml/kgbb)	1. 0.13 2. 0.136 3. 0.136 4. 0.138 5. 0.14
2	Kelompok Perlakuan Dosis 2 (0.5 ml/kgbb)	1. 0.12 2. 0.124 3. 0.124 4. 0.125 5. 0.127
3	Kelompok Perlakuan Dosis 3 (1 ml/kgbb)	1. 0.14 2. 0.141 3. 0.154 4. 0.15 5. 0.166
	Total	2.051 ml

### LAMPIRAN 4

Hasil Skoring Preparat Histopatologi berdasarkan Modifikasi Skoring Barthel

Manja (Manja, 2003)

Kelompok Perlakuan	Skor integritas epitel mukosa lambung					Nilai Rata-Rata Skor Integritas Epitel Mukosa Lambung $\pm$ SD/5 Lapang Pandang
	I	II	III	IV	V	
Kontrol Positif (K+)						
Tikus 1	3	3	2	2	1	2.2
Tikus 2	3	3	3	2	2	2.6
Tikus 3	2	2	3	3	2	2.4
Tikus 4	3	2	3	2	2	2.4
Tikus 5	2	2	1	3	3	2.2
Kelompok Perlakuan 1 (P1)						
Tikus 6	2	2	1	3	2	2
Tikus 7	2	1	0	2	1	1.2
Tikus 8	2	2	3	3	1	2.2
Tikus 9	1	2	3	2	1	1.8
Tikus 10	3	2	2	2	1	2
Kelompok Perlakuan 2 (P2)						
Tikus 11	0	2	1	1	1	1
Tikus 12	2	1	1	0	1	1
Tikus 13	1	1	1	1	2	0.6
Tikus 14	0	1	1	1	0	0.6
Tikus 15	2	1	1	2	2	1.6
Kelompok Perlakuan 3 (P3)						
Tikus 16	0	1	0	0	1	0.4
Tikus 17	0	0	0	0	1	0.2

Tikus 18	0	1	1	1	0	0.6
Tikus 19	0	1	0	1	1	0.6
Tikus 20	0	1	0	1	0	0.4
Kontrol Negatif (K-)						
Tikus 21	0	1	0	0	0	0.2
Tikus 22	0	0	0	0	0	0
Tikus 23	0	0	1	0	0	0.2
Tikus 24	0	0	0	0	0	0
Tikus 25	0	0	0	0	1	0.2

**LAMPIRAN 5**

## Foto Dokumentasi Kegiatan

## 1. Foto Tikus



Kelompok Kontrol  
Positif (K+)



Kelompok Kontrol  
Negatif (K-)



Kelompok Perlakuan  
Dosis 1 (P1)



Kelompok Perlakuan  
Dosis 2 (P2)



Kelompok Perlakuan  
Dosis 3 (P3)

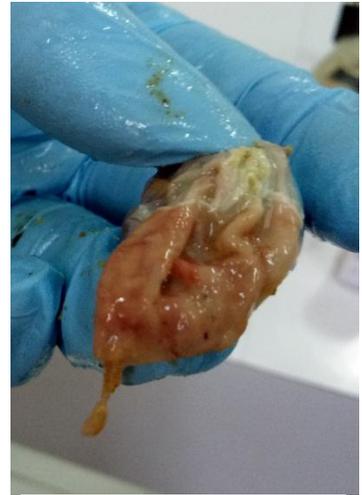
## 2. Foto Makroskopik Ulkus Lambung



Kelompok Kontrol  
Positif (K+)



Kelompok Kontrol  
Negatif (K-)



Kelompok Perlakuan  
Dosis 1 (P1)



Kelompok Perlakuan  
Dosis 2 (P2)



Kelompok Perlakuan  
Dosis 3 (P3)

## 3. Preparat Mikroskopik Lambung Tikus

