EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR BEBEK *(Bryophyllum pinnatum)* TERHADAP ULKUS PEPTIKUM LAMBUNG TIKUS STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

Maria Evelyn Suganda

NIM. 155070101111091

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR BEBEK (*Bryophyllum pinnatum*) TERHADAP ULKUS PEPTIKUM LAMBUNG TIKUS STRAIN WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN

Oleh:
MARIA EVELYN SUGANDA
155070101111091

Telah diuji pada
Hari: Senin
Tanggal: 29 Oktober 2018
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I,

dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD-KEMD
NIP. 197505082009122002

Pembimbing-I/Penguji-II,

Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes.
NIP. 195605121987012001

Pembimbing-II/Penguji-III,

dr. Saptadi Yulierto, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 198009202012121003

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,

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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maria Evelyn Suganda

NIM : 155070101111091

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

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

Malang,

Yang membuat pernyataan,

(Maria Evelyn Suganda)

NIM. 155070101111091

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul "Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap Ulkus Peptikum Lambung Tikus Strain Wistar yang Diinduksi Indometasin" untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar sarjana kedokteran.

Dengan selesainya penulisan tugas akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes, sebagai pembimbing pertama yang membimbing peneliti dengan penuh kesabaran serta memberikan masukan-masukan dalam penulisan naskah maupun pengolahan data, sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
2. dr. Saptadi Yuliarto, M.Kes, Sp.A (K), sebagai pembimbing kedua yang banyak memberikan masukan serta dukungan, hingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
3. dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD-KEMD, yang telah menyempatkan waktunya untuk menguji tugas akhir dan banyak memberikan masukan kepada peneliti.
4. dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K), sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter atas kesempatan untuk menuntut ilmu di Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya atas kesempatan untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu dalam hal administrasi dan kelancaran tugas akhir.
7. Kepala laboratorium dan jajaran staff (Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes, Ibu Ferrida, Pak Memet) Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Brawijaya.
8. Orang tua saya yang tercinta papa, Antonius Suganda, dan mama, Farida Kristiani, serta adik Teresa Ellen atas seluruh kasih sayang, dukungan yang tak terbatas, dan kepercayaan penuh pada penulis.
9. Saudara terbaik sekaligus sahabat seperjuangan dalam penelitian ini, Alfred Tanjung yang selalu membantu dan mendukung saya.
10. Teman seperjuangan penelitian, Rafelito Kharisma Rahardjo dan Astrid Luthfiana yang selalu sabar membantu dan mendukung saya.
11. Sahabat-sahabat terdekat saya (Always Hungry!), Adolf Gideon, Aloisia Dysi, Gabriela Nativity, Devina Teresa, Shaza Nathasya, Kurnia Alvina atas semangat dan masukannya.
12. Semua pihak yang telah membantu penyusunan tugas akhir yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhir kata, semoga tugas akhir ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang,

Penulis

Brawijaya Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Evelyn, Maria. 2018. **Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap Ulkus Peptikum Lambung Tikus Strain Wistar yang Diinduksi Indometasin.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes (2) dr. Saptadi Yuliarto, M.Kes, Sp.A (K)

Kandungan fitokimia daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dilaporkan mengandung bebagai zat seperti saponin, flavonoid, dan tanin yang memiliki berbagai manfaat di antaranya sebagai antiinflamasi, antioksidan, antialergi, antikarsinogenik, dan lain-lain. Inflamasi adalah mekanisme utama yang mendasari terbentuknya ulkus peptikum akibat induksi indometasin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek dalam memperbaiki ulkus peptikum pada lambung tikus strain wistar yang diinduksi indometasin. Rancangan penelitian ini menggunakan metode *true experimental post test-only control group design*. Penentuan sampel secara randomisasi, yaitu menggunakan 25 ekor tikus putih jenis *Rattus norvegicus*, yang dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan apapun, kelompok kontrol positif diberikan indometasin 30 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3, diberikan indometasin 30mg/kgBB dan ekstrak etanol daun cocor bebek 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 300mg/kgBB masing-masing secara berurutan. Parameter yang dinilai adalah skor keparahan lesi perdarahan secara makroskopis, karena perdarahan submukosa adalah manifestasi awal dari ulkus peptikum. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($P<0,05$) pada gambaran makroskopis lesi mukosa lambung antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 1 (100mg/kgBB) dan 2 (200mg/kgBB). Namun, tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan ($P>0,05$) antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan 3 (300mg/kgBB). Maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun cocor bebek dapat memperbaiki gambaran makroskopis lesi mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin pada pemberian dosis 100mg/kgBB hingga 200mg/kgBB, namun penambahan dosis hingga 300mg/kgBB diduga dapat meningkatkan resiko rusaknya integritas mukosa lambung terlihat dari meningkatnya derajat keparahan lesi.

Kata kunci: Cocor bebek, *Bryophyllum pinnatum*, Indometasin, Ulkus peptikum, Lesi perdarahan lambung

ABSTRACT

Evelyn, Maria. 2018. **The Effect of Administrating The Ethanol Extract of *Bryophyllum Pinnatum* Leaves on Indomethacin Induced Peptic Ulcer in Wistar Rat.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes (2) dr. Saptadi Yuliarto, M.Kes, Sp.A (K)

Phytochemical composition of *Bryophyllum pinnatum* leaves has been reported showing the presence of bioactive substituents including saponins, flavonoids, and tannins which have various medicinal benefits as an inflammatory agent, antioxidant, antiallergy, anticarcinogenic, etc. Inflammation is the basic mechanism underlying the formation of indomethacin induced peptic ulcer. The purpose of this study is to determine the effect of administrating the ethanol extract of *Bryophyllum pinnatum* leaves on indomethacin induced peptic ulcer on wistar rat. This study used the true experimental post test-only control group design method. Randomly selected sample of 25 male wistar rat were than classified into 5 groups, the negative control group without any intervention given, the positive control group with 30mg/kgb.w. indomethacin administration, while the experimental groups 1, 2, 3 were administered with 30mg/kgb.w. indomethacin and *Bryophyllum pinnatum* leaves extract at dosage 100mg/kgb.w., 200mg/kgb.w., 300mg/kgb.w., respectively. The parameter assessed was the score of hemorrhagic lesion severity, remember that gastric hemorrhage is the early manifestation of peptic ulcer. The result of this study represents a significant difference in the macroscopic view of gastric mucosal lesions between the positive control group with the experimental group 1 (100mg/kgb.w.) and 2 (200mg/kgb.w.). However, there is no significant difference ($P>0.05$) between positive control group and experimental group 3 (300mg/kgb.w.). It can be concluded that, the ethanol extract of *Bryophyllum pinnatum* leaves at dosage 100mg/kgb.w. to 200mg/kgb.w. potentially improves the macroscopic view of rats' gastric mucosal lesion induced by indomethacin, but adding the doses up to 300mg/kgb.w. can increase the risk of gastric mucosal damage featured by the increasing score in the severity of the lesion.

Keywords: *Bryophyllum pinnatum*, Indomethacin, Peptic ulcer, Gastric hemorrhage lesion.

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PENGESAHAN ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN iii
KATA PENGANTAR iv
ABSTRAK vi
ABSTRACT vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL xiii
DAFTAR GAMBAR xiv

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 4
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.4.1 Manfaat Akademik 4
1.4.2 Manfaat Praktis 4

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung 5

2.2 Inflamasi 8

2.2.1 Definisi 8

2.2.2 Mediator Inflamasi 8

2.2.2.1 Mediator turunan sel 9

2.2.2.2 Mediator turunan protein plasma 11

2.2.3 Inflamasi Akut 11

2.2.4 Inflamasi Kronik 12

2.3 *Cyclooxygenase* (COX) 13

2.4 Ulkus Peptikum 14

2.4.1 Definisi 14

2.4.2 Etiologi Ulkus Peptikum 15

2.4.2.1 Infeksi *Helicobacter Pylori* 15

2.4.2.2 OAINS 16

2.4.3 Patofisiologi Ulkus Peptikum 16

2.5 Tanaman Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) 17

2.5.1 Taksonomi *Bryophyllum pinnatum* 17

2.5.2 Kandungan *Bryophyllum pinnatum* 18

2.5.2.1 Flavonoid 18

2.5.2.2 Saponin 19

2.5.2.3 Tanin 20

BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep 21

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep 22
3.3 Hipotesis Penelitian 23

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian 24
4.2 Populasi dan Sampel 24
4.2.1 Populasi Penelitian 24
4.2.2 Sampel Penelitian 24
4.2.3 Kriteria Sampel 25
4.2.3.1 Kriteria Inklusi 25
4.2.3.2 Kriteria Eksklusi 26
4.3 Variabel Penelitian 26
4.3.1 Variabel Bebas (Independen) 26
4.3.2 Variabel Terikat (Dependen) 26
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitain 26
4.4.1 Lokasi Penelitian 26
4.4.2 Waktu Penelitian 27
4.5 Instrumen Penelitian 27
4.5.1 Alat dan Bahan untuk Pemeliharaan Hewan Coba 27
4.5.2 Alat dan Bahan untuk Pembuatan Ekstrak Etanol Daun *Bryophyllum pinnatum* 27
4.5.3 Alat dan Bahan untuk Perlakuan Hewan Coba 28
4.5.4 Alat dan Bahan untuk Pembedahan Hewan Coba 28
4.5.5 Alat dan Bahan untuk Pengukuran Panjang Lesi 28

4.6 Definisi Operasional 29
4.7 Prosedur Penelitian 30
4.7.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun *Bryophyllum pinnatum* 30
4.7.1.1 Proses Pengeringan 30
4.7.1.2 Proses Ekstraksi 30
4.7.1.3 Proses Evaporasi 30
4.7.2 Persiapan Hewan Coba 31
4.7.3 Pembuatan Model Hewan Ulkus 32
4.7.4 Pengambilan Organ Hewan Coba 32
4.7.5 Proses Perhitungan Skor Derajat Keparahan Lesi 32
4.7.6 Bagan Alur Penelitian 34
4.8 Uji Analisis Data 35

BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus Menggunakan Skoring Arivumani et al., (2013) 36
5.2 Analisis Data 39
5.2.1 Uji Kruskal Walis 39
5.2.2 Uji Mann Whitney 39
5.2.3 Uji Korelasi Spearman 40

BAB 6. PEMBAHASAN 41

BAB 7. PENUTUP 45

7.1 Kesimpulan 45

7.2 Saran 45

DAFTAR PUSTAKA 46

LAMPIRAN 1 50

LAMPIRAN 2 58

LAMPIRAN 3 59

LAMPIRAN 4 61

LAMPIRAN 5 64

LAMPIRAN 6 65

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 4.1 Tabel Skoring Keparahan Lesi 33

Tabel 5.1 Skoring Derajat Keparahan Lesi Perdarahan Mukosa Lambung 36

Tabel 5.2 Hasil Uji Mann Whitney 39

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	Dinding Lambung Penampang Melintang	7
Gambar 2.2	Mekanisme Utama Metabolit Derivat Asam Arakidonat pada Proses Inflamasi	10
Gambar 2.3	Metabolisme Asam Arakidonat dan Perannya dalam Inflamasi	14
Gambar 2.4	Tumbuhan Cocor Bebek	18
Gambar 2.5	Klasifikasi Flavonoid di Berbagai Sumber Pangan	19
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konsep Penelitian	21
Gambar 4.1	Bagan Alur Penelitian	34
Gambar 5.1	Gambar Makroskopis Tiap Kelompok Percobaan	38

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi adalah respon protektif jaringan yang bertujuan untuk mengeleminasi penyebab utama kerusakan maupun untuk memulai proses perbaikan (Bratawidjaja & Rengganis, 2014). Inflamasi dapat terjadi di berbagai organ, salah satunya adalah lambung. Beberapa penyebab tersering yang melatarbelakangi terjadinya gastritis adalah penggunaan OAINS jangka panjang dan infeksi *Helicobacter pylori*. Inflamasi aktif yang terus menerus dapat menyebabkan erosi mukosa dan jika berlanjut dapat membentuk lesi hingga menembus seluruh ketebalan dinding mukosa sampai lapisan otot saluran pencernaan. Lesi inilah yang disebut dengan ulkus peptikum. Tercatat pada 10% kasus ulkus duodenum dan 15-30% ulkus gaster disebabkan oleh OAINS (Sitaraman *et al*., 2012). Angka kejadian ulkus peptikum di Indonesia pada beberapa penelitian ditemukan sekitar 6-15% pada usian 20-50 tahun (Nasif *et al*., 2007). Pada tabel Pola Penyebab Kematian Semua Umur Riskesdas 2007 didapatkan bahwa ulkus lambung dan usus dua belas jari menempati urutan ke-14 dengan proporsi kematian 1.7% (Depkes RI, 2009).

Obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam biosintesis prostaglandin dari asam arakhidonat. Hambatan pada COX 1 menyebabkan penurunan produksi prostaglandin yang berperan dalam sekresi mukus. Dengan demikian, mukosa lambung sangat rentan teriritasi oleh asam lambung maupun enzim lain seperti

pepsin. OAINS (seperti aspirin, indometasin, ibuprofen, asam mefenamat) juga merupakan asam lemah. Reaksi protonasi OAINS oleh asam lambung, menyebabkan OAINS mudah menembus epitel sel membran, seketika menyebabkan kematian sel dan erosi mukosa. Terkait hal tersebut, obat tradisional dari sumber alam dapat digunakan sebagai alternatif untuk menyembuhkan maupun meminimalisir keparahan ulkus pada lambung. Tanaman Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) adalah salah satu keanekaragaman hayati yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat herbal.

Bryophyllum pinnatum atau yang dikenal sebagai tanaman Cocor Bebek berasal dari Madagaskar yang tersebar di daerah tropis, tumbuh sebagai tanaman hias atau secara liar pada berbagai tempat yang tanahnya berbatu pada daerah panas dan kering, mulai dataran rendah sampai ketinggian 1.000 m di atas permukaan laut (dpl). Tanaman dengan tinggi 30-100 cm ini berbatang lunak serta berdaun tebal yang banyak mengandung air. Cocor bebek memiliki sifat astringen dan rasa yang agak asam (Dalimartha, 1999).

Penelitian terhadap kandungan fitokimia daun cocor bebek dilaporkan mengandung berbagai zat, seperti alkaloid, saponin, flavonoid, tanin dan bufadienolides (Kamboj & Saluja, 2009). Saponin memiliki kemampuan mempercepat pembekuan sel darah merah sehingga berguna untuk menghentikan perdarahan dalam perawatan luka. Flavonoid bersifat larut air dan sebagai antioksidan yang kuat mencegah kerusakan sel akibat proses oksidasi. Sedangkan senyawa Tanin bersifat sebagai astringen yang dapat mempercepat penyembuhan inflamasi membran mukosa (Nwali *et al.,* 2012). Sebuah penelitian membuktikan bahwa pemberian ekstrak cocor bebek secara oral dapat

mempercepat periode epitelialisasi luka eksisi, dan meminimalkan timbulnya bekas luka pada punggung tikus albino yang diberi perlakuan. Senyawa quercetin yang termasuk golongan flavonoid pada daun cocor bebek dilaporkan memiliki sifat anti inflamasi yang membantu proses penyembuhan luka (Khan *et al.*, 2004). Penelitian terdahulu membuktikan efek preventif pemberian ekstrak cocor bebek secara oral dapat secara signifikan mencegah pembentukan ulkus gaster yang diinduksi aspirin (Pal & Chaudhuri,1991), begitu pula perannya yang lain sebagai antioksidan maupun *ROS scavanger* (Rashmi *et al.*, 2012).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian tentang efek pemberian ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum* dalam menyembuhkan ulkus yang di induksi indometasin dengan melihat gambaran makroskopik mukosa lambung tikus.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* mampu membantu penyembuhan ulkus pada mukosa lambung tikus strain wistar yang diinduksi indometasin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* terhadap ulkus peptikum lambung tikus strain wistar yang diinduksi indometasin.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui efek kuratif ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* terhadap kerusakan epitel mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai efek *Bryophyllum pinnatum* sebagai anti inflamasi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan cara alternatif pengobatan ulkus peptikum yang dapat diterapkan di kondisi medis umum.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung

Lambung adalah struktur berbentuk J yang berfungsi sebagai tempat penampungan makanan pada sistem pencernaan. Makanan yang masuk direndam dalam getah lambung berisikan enzim dan asam hidroklorida (HCL), yang kemudian dilepaskan ke duodenum dengan mekanisme peristaltik lambung (Floch *et al*., 2010).

Lambung dibagi dalam 3 bagian histologik: kardia, fundus dan korpus, pilorus. Bagian dinding lambung terdiri atas 4 lapisan: mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa.

a) Mukosa

Mukosa terdiri atas epitel permukaan, lamina propria, dan muskularis mukosa. Kelenjar gastrika berhimpitan di dalam lamina propria dan menempati keseluruhan mukosa. Sel-sel di epitel permukaan mengeluarkan lapisan tebal mukus untuk melapisi, melumasi, dan melindungi permukaan lambung dari efek korosif getah asam lambung (Mescher, 2013).

b) Kardiak

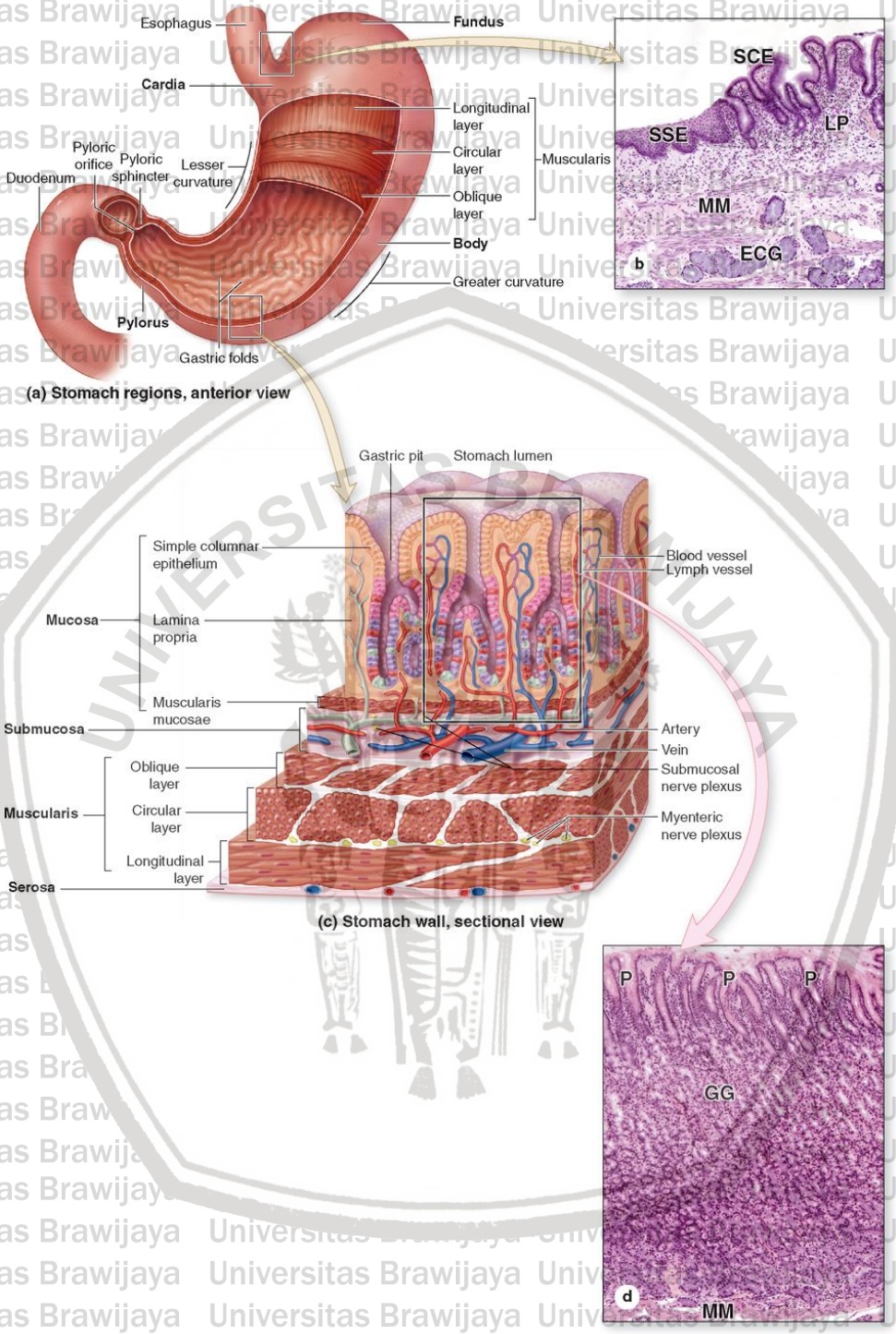
Kardiak mengelilingi pintu masuk esofagus ke dalam lambung. Di taut esofagus-lambung terdapat kelenjar kardia yang berbentuk gulungan dan diapisi sel-sel penghasil mukus (Floch *et al*., 2010)

c) Fundus dan korpus

Fundus dan korpus merupakan area lambung yang terluas dan memiliki keindentikan pada struktur mikroskopik. Pada area ini terdapat sel-sel sekretorik kelenjar gastrika yang tersebar tidak merata dan berfungsi menghasilkan komponen getah lambung. Tiga jenis sel sekretorik utama, yaitu: sel leher mukosa, sel parietal, dan sel zimogenik atau *chief cell*. Sel parietal menghasilkan asam hidroklorida (HCl) dan faktor intrinsik berupa glikopotein yang penting untuk reabsorpsi vitamin B12 di usus halus. *Chief cell* memiliki banyak granula sekretorik berisi proenzim pepsinogen, yang akan diaktifkan menjadi pepsin saat berada di dalam lingkungan lambung yang asam. *Chief cell* juga memproduksi lipase gaster untuk mencerna lemak. Selain 3 sel sekretorik utama, terdapat sel enteroendokrin di mukosa gaster yang berfungsi secara endokrin maupun parakrin. Di area fundus, sel-sel enteroendokrin kecil penghasil serotonin ditemukan di basal lamina kelenjar gastrika (Mescher, 2013)

d) Pilorus

Kelenjar pilorus mengandung jenis sel yang sama dengan sel yang ada di kelenjar kardia lambung. Sel penghasil mukus mendominasi di kelenjar ini. Selain menghasilkan mukus, sel-sel ini juga menghasilkan enzim lisozim yang menghancurkan bakteri di lambung. Di pilorus terdapat pula sel enteroendokrin seperti sel G yang memproduksi gastrin dan berfungsi merangsang sel parietal untuk memproduksi asam lambung (Mescher, 2013).



Gambar 2.1 Dinding lambung, penampang melintang (Mescher, 2013)

2.2 Inflamasi

2.2.1 Definisi

Inflamasi didefinisikan sebagai reaksi lokal jaringan terhadap cedera (Bratawidjaja & Rengganis, 2014). Reaksi ini ditimbulkan oleh adanya infeksi mikroba, agen fisika, kimia, jaringan nekrotik, maupun karena respon imun (Mitchell *et al*., 2011). Tujuan akhir proses inflamasi adalah mengisolasi dan menghancurkan penyebab cedera dan membersihkan daerah peradangan untuk proses perbaikan jaringan (Sherwood, 2013). Inflamasi memiliki karakteristik sebagai berikut: 1) melibatkan dua komponen utama, yaitu respon dinding vaskuler dan respon sel-sel inflamasi, 2) diperantarai oleh plasma protein dalam sirkulasi dan faktor-faktor yang diproduksi secara lokal oleh dinding pembuluh darah maupun sel inflamasi, 3) dihentikan ketika agen penyebab telah dieliminasi dan mediator yang disekresikan disingkirkan; melibatkan mekanisme anti-inflamasi 4) berujung pada perbaikan jaringan yang rusak, 5) merupakan respon protektif dasar, serta 6) berpola akut dan kronik (Mitchell *et al*., 2011).

2.2.2 Mediator Infamasi

Mediator inflamasi adalah substansi yang menginisiasi dan meregulasi reaksi inflamasi. Banyak mediator inflamasi yang telah dikenali dan dijadikan target terapi untuk membatasi reaksi inflamasi (Kumar *et al.*, 2015). Rangkaian peristiwa inflamasi yang melibatkan unsur vaskuler maupun seluler diperantarai oleh berbagai molekul yang berasal dari plasma maupun sel. Kebanyakan mediator memiliki mekanisme berikatan dengan reseptor spesifik, walaupun beberapa dengan aktivitas enzimatik secara langsung (contoh: protease) atau dengan memperantarai mekanisme oksidasi (contoh: ROS). Kinerjanya dapat

memperkuat atau menstimulasi pelepasan faktor penting lain. Sekali dihasilkan, kebanyakan berumur pendek, dihancurkan oleh enzim, ditekan oleh inhibitor spesifik, disingkirkan oleh antioksidan, atau rusak dengan sendirinya (Mitchell *et al*., 2011). Mediator yang berasal dari plasma pada umumnya disintesis di hepar dan berbentuk prekusor dalam sirkulasi yang kemudian akan diaktifkan oleh proteolisis. Sedangkan mediator yang berasal dari sel telah melalui pembentukan tak sempurna sebelumnya (*preformed*), disimpan, dan dikeluarkan dari granul melalui eksositosis atau disintesis secara *de novo* akibat adanya stimulasi (Kumar *et al*., 2015).

2.2.2.1 Mediator turunan sel

Dua senyawa utama golongan vaso-aktif amin yang berperan penting pada pembuluh darah adalah histamin dan serotonin. Sumber utama histamin adalah sel mast, umumnya ditemukan pada jaringan ikat di sekitar pembuluh darah, namun dapat pula bersumber dari basofil dan platelet. Histamin disimpan dalam granula-granula sel mast dan dikeluarkan dengan degranulasi sebagai respon terhadap rangsangan, seperti cedera dan produk komplemen lain. Histamin menyebabkan dilatasi arteriol, peningkatan permeabilitas venula, dan kontraksi otot polos. Serotonin (5-hydroxytriptamine) berasal dari platelet dan sel-sel neuroendokrin tertentu seperti saluran gastrointestinal, sel mast pada hewan pengerat namun tidak pada manusia. Fungsi utamanya adalah sebagai neurotransmitter pada saluran gastrointestinal, sedangkan fungsi lainnya sebagai vasokonstriktor dalam inflamasi masih belum jelas (Kumar *et al*., 2015).

Prostaglandin dan leukotrien adalah mediator yang merupakan turunan dari lipid dan diproduksi oleh asam arakidonat yang terdapat pada membran

fosfolipid. Stimuli pemicu pelepasan asam arakidonat dari membran fosfolipid melalui aksi fosfolipase A_2. Mediator turunan asam arakidonat juga disebut eikosanoid, yang kemudian disintesis oleh 2 enzim utama, *cycloxygenase* (COX) yang memproduksi prostaglandin dan *lipoxygenase* yang memproduksi leukotrien dan lipoksin. Prostaglandin diproduksi oleh sel mast, makrofag, sel endotelial. Prostglandin dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan jumlah ikatan rangkap dalam masing-masing senyawa. Prostanoid terpenting dalam inflamasi adalah PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, PGI_2 (*prostacyclin*), dan TxA_2 (*Thromboxane A2*) yang diturunkan sebagai hasil kerja enzim tertentu. PGE_2 bersifat hiperalgesia sehingga kulit menjadi hipersensitif terhadap rangsang nyeri. PGD_2 adalah kemoatraktan neutrofil. PGF_{2a} menstimulasi kontraksi uterus, otot bronkus, dan arteriol kecil. TxA_2 adalah agen *platelet-aggregating* dan vasokonstriktor. Sedangkan PGI_2 (*prostacyclin*) adalah agen vasodilator, inhibitor agregasi platelet, dan pemicu peningkatan permeabilitas serta kemotaksis mediator lain (*Kumar et al*., 2015).

Action	Eicosanoid
Vasodilation	Prostaglandins PGI_2 (prostacyclin), PGE_1, PGE_2, PGD_2
Vasoconstriction	Thromboxane A_2, leukotrienes C_4, D_4, E_4
Increased vascular permeability	Leukotrienes C_4, D_4, E_4
Chemotaxis, leukocyte adhesion	Leukotrienes B_4, HETE

HETE, Hydroxyeicosatetraenoic acid.

Gambar 2.2 Mekanisme Utama Metabolit Derivat Asam Arakidonat pada Proses Inflamasi (Kumar *et al*., 2015)

Sitokin adalah protein yang utamanya dihasilkan dari limfosit, makrofag, dan sel dendritik yang teraktivasi (tetapi juga termasuk endotelium, epitelium, sel-sel jaringan ikat). *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan interleukin-1 adalah 2 sitokin

terpenting sebagai mediator inflamasi. Sekresinya di stimulasi oleh endotoxin, imun kompleks, benda asing, cedera fisik, dan berbagai produk inflamasi. TNF dan IL-1 berkontribusi dalam reaksi inflamasi lokal maupun sistemik, yaitu 1) Aktivasi endotelial, 2) Perekrutan, migrasi, aktivasi leukosit dan sel lain, 3) Respon fase akut sistemik (IL-6 juga ikut berperan dalam respon ini yang berkaitan dengan infeksi atau cedera, meliputi demam. TNF juga meregulasi massa tubuh dengan menekan napsu makan serta meningkatkan mobilisasi lemak dan protein) (Kumar *et al*., 2015)

2.2.2.2 Mediator turunan protein plasma

Mediator turunan plasma protein memiliki peran penting dalam sistem komplemen, kinin, dan pembekuan oleh fibrin. Komponen sistem komplemen terdiri atas lebih dari 20 protein plasma (yang terpenting adalah C1 sampai C9). Disintesis di hepar, bersirkulasi dalam plasma dalam bentuk prekusor nonaktif yang diaktifkan oleh proteolisis. Langkah terpenting dalam aktivitas komplemen adalah aktivasi komponen C3, yaitu 1) jalur klasik, 2) jalur alternatif, 3) jalur lektin (Kumar *et al*., 2015)

2.2.3 Inflamasi Akut

Pada umumnya respons inflamasi akut menunjukkan awitan yang cepat terhadap kerusakan sel, berlangsung sebentar (jam – hari), dan dipacu oleh sejumlah sebab seperti kerusakan kimiawi, termal, maupun infeksi. Inflamasi akut biasanya disertai reaksi sistemik yang disebut resopons fase akut yang ditandai oleh perubahan cepat dalam kadar beberapa protein plasma. Tujuan inflamasi

akut ditujukan untuk eradikasi bahan atau mikroorganisme yang memacu respons awal (Bratawidjaja & Rengganis, 2014).

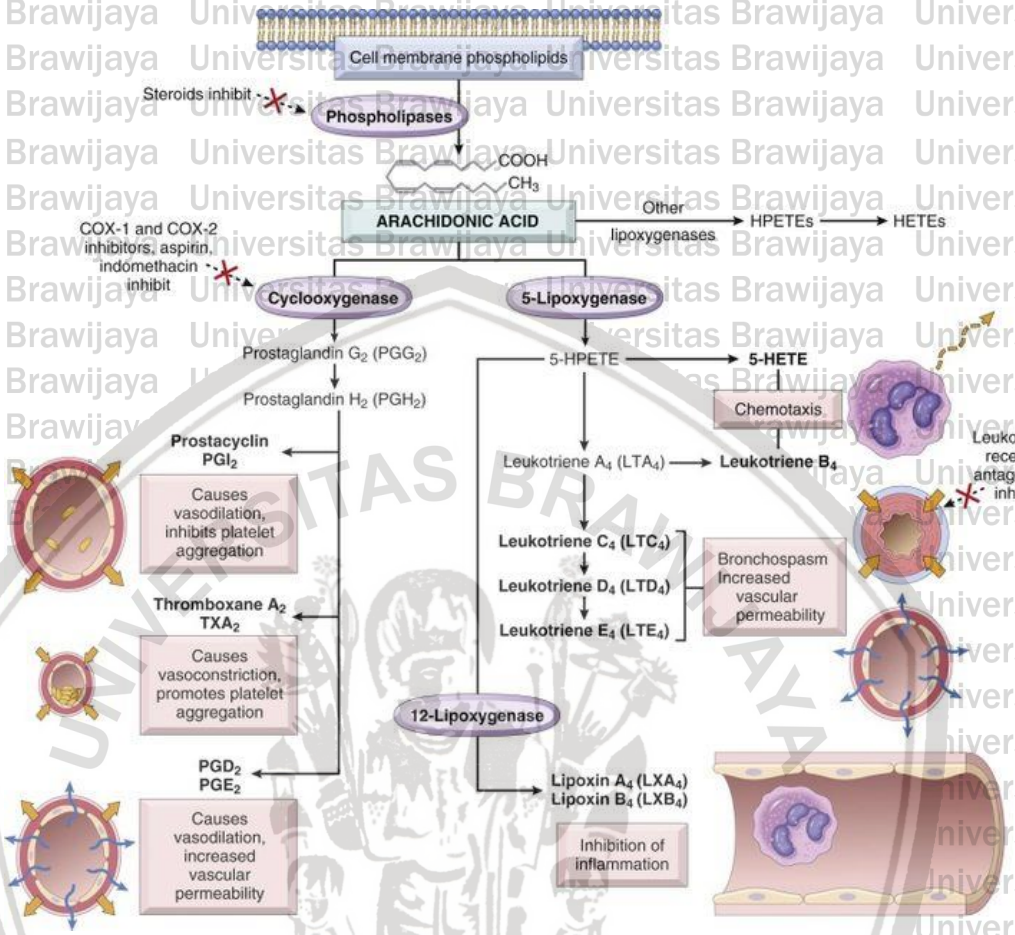
Terdapat tiga komponen utama pada inflamasi akut, 1) Perubahan diameter vaskuler, 2) Perubahan struktural sistem mikrovaskuler, 3) Migrasi dan akumulasi leukosit. Segera setelah terjadi cedera, terjadi vasodilatasi sehingga aliran darah meingkat pada lokasi cedera melalui mekanisme peningkatan tekanan hidrostatik. Permeabilitas vaskuler meningkat dan menyebabkan eksudat cairan kaya protein. Kombinasi vasodilatasi dan hilangnya cairan memicu peningkatan viskositas darah dan konsentrasi sel darah merah. Hal ini berujung pada melambatnya aliran darah dan terjadi kongesti vaskuler (eritema). Peningkatan viskosistas darah merangsang peningkatan resistensi pembuluh darah, akumulasi leukosit (utamanya neutrofil) sepanjang endotelium (marginasi) (Mitchell *et al*., 2011).

2.2.4 Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik merupakan respon inflamasi, kerusakan jaringan, dan proses penyembuhan yang berkepanjangan. Inflamasi akut dapat berkembang menjadi inflamasi kronik. Beberapa karakteristiknya antara lain, 1) Infiltrasi sel-sel mononuklear, seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma, 2) Kerusakan jaringan, akibat produk inflamasi yang menetap, 3) Proses penyembuhan, yang melibatkan proliferasi pembuluh darah baru (angiogenesis) dan fibrosis. Inflamasi kronik dapat terjadi pada kondisi infeksi berkepanjangan oleh mikroogranisme yang sulit untuk dieradikasi, penyakit hipersensitivitas terkait sistem imun, paparan zat toksik, baik endogen maupun eksogen (Mitchell *et al*., 2011).

2.3 *Cyclooxygenase* (COX)

Cyclooxygenase (COX) adalah enzim yang mengkatalisa proses biosintesis prostaglandin, tromboxan A2, dan prostasiklin dari asam arakidonat. Ada 2 jenis enzim COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1. COX-1 diekspresikan pada sebagian besar jaringan dan terkait dengan fungsi homeostasis. Beberapa fungsi tersebut adalah, 1) proteksi dinding mukosa gastrointestinal, 2) meregulasi keseimbangan cairan dan elektrolit di ginjal, 3) menstimulasi agregasi platelet untuk mempertahankan hemostasis normal, 4) mempertahankan resistensi di permukaan sel endotel pembuluh darah terhadap trombosis. Sedangkan, ekspresi COX-2 hanya terdapat dalam jumlah rendah atau tak terdeteksi dan menghasilkan metabolit penting yang memicu rasa nyeri dan inflamasi. Kedua jenis COX menghasilkan Prostaglandin H (PGH_2) yang adalah substrat untuk memproduksi PGI_2 (*prostacyclin*), PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, dan TxA_2 (*Thromboxane A2*). Prostaglandin yang dihasilkan melalui jalur COX-1 berperan besar sebagai senyawa sitoprotektif pada saluran gastrointestinal (Kumar *et al*., 2015)



Gambar 2.3 Metabolisme asam arakidonat dan perannya dalam inflamasi. Intervensi farmakologi yang menyebabkan inhibisi jalur utama melalui serangkaian aktivitas enzimatik ditunjukkan dengan simbol X berwarna merah (Kumar *et al*., 2015)

2.4 Ulkus Peptikum

2.4.1 Definisi

Ulkus peptikum adalah lesi dalam yang menembus seluruh ketebalan dinding mukosa, meluas di bawah epitel hingga lapisan otot saluran pencernaan akibat inflamasi yang aktif berlangsung. Gangguan integritas mukosa ini disebabkan oleh inflamasi yang aktif. Terdapat 2 tipe ulkus peptikum yang paling sering ditemui, yaitu ulkus gaster dan ulkus duodenum. Hal ini disebabkan oleh

ketidakseimbangan antara faktor erosif seperti asam hidroklorida (HCL), pepsin, leukotrien, radikal bebas, *Helicobacter Pylori*, NSAIDs, dan faktor protektif seperti fungsi mukus, bikarbonat, prostaglandin, aliran darah mukosa, pembaharuan dan migrasi sel, antioksidan enzimatik/non-enzimatik, yang berujung pada gangguan integritas mukosa (Kumar *et al.*, 2015). Kebanyakan pasien dengan ulkus peptikum berhasil disembuhkan dengan penatalaksanaan infeksi *Helicobacter Pylori* atau dengan menghindari penggunaan obat-obatan OAINS bersamaan dengan terapi antisekretori yang tepat (Chey & Wong, 2007).

Ulkus gaster terjadi secara merata pada wanita maupun pria, umumnya antara usia 55-65 tahun. Sedangkan onset ulkus duodenal umumnya pada rentang usia 20-50 tahun dengan prevalensi lebih tinggi pada laki-laki (Huether *et al*., 2017). Angka kejadian ulkus peptikum di Indonesia pada beberapa penelitian ditemukan sekitar 6-15% pada usia 20-50 tahun (Nasif *et al*., 2007). Pada tabel Pola Penyebab Kematian Semua Umur Riskesdas 2007 didapatkan bahwa ulkus lambung dan usus dua belas jari menempati urutan ke-14 dengan proporsi kematian 1.7% (Depkes RI, 2008).

2.4.2 Etiologi Ulkus Peptikum

2.4.2.1 Infeksi *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori adalah bakteri gram negatif, tumbuh pada suasana mikroaerofilik, berkolonisasi di permukaan sel epitel antrum lambung. Bakteri ini menghasilkan urease yang dapat memecah urea menjadi amonia dan karbon dioksida. Hal ini dibutuhkan untuk bertahan hidup di lingkungan asam. Respon inflamasi terhadap kolonisasi H. Pylori merangsang hiperplasia sel G di daerah

antrum sehingga sekresi gastrin meningkat dan kemudian diikuti dengan kenaikan produksi asam lambung (Sitaraman *et al*., 2012).

2.4.2.2 OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid)

OAINS banyak dipergunakan untuk mengatasi berbagai kondisi klinis seperti artritis dan kelainan muskuloskeletal lain karena tidak hanya berfungsi sebagai anti inflamasi, namun juga analgesik serta anti piretik. Namun, pembatasan pemakaian OAINS dikaitkan dengan efeknya yang mampu menginduksi ulkus gaster. Sekitar 25% pengguna jangka panjang mengalami penyakit ulkus gaster (Sunil *et al*., 2012). OAINS bekerja melalui penghambatan COX. OAINS menghambat biosintesis prostaglandin oleh COX-2, dengan begitu dapat mengurangi rasa nyeri dan inflamasi. Namun, OAINS juga mempengaruhi COX-1 yang memiliki fungsi *"housekeeping",* sehingga penurunan fungsi homeostasis dan sitoproteksi lambung dapat terjadi (Katzung, 2012). Sekresi asam lambung turut memperparah efek OAINS dengan memperdalam lesi, mengganggu agregasi platelet dan proses penyembuhan (Sunil *et al*., 2012).

2.4.3 Patofisiologi Ulkus Peptikum

Epitel lambung dan duodenum dilindungi oleh lapisan mukus dan lapisan bikarbonat kokoh yang kaya akan air. Mukus dan bikarbonat disekresikan oleh sel epitel lambung dan kelenjar *Brunner* duodenum. Ketika asam dan pepsin merusak integritas lapisan-lapisan tersebut, kerusakan sel akan terjadi. Kerusakan kecil yang diakibatkan bahan-bahan iritan biasanya akan cepat mengalami perbaikan. Namun, ketika kerusakan berlangsung dalam waktu yang lama (dapat disebabkan oleh infeksi *H. Pylori*, obat-obatan seperti OAINS, maupun penyebab lainnya), ulserasi dapat terjadi. Pada tahap ini, efek erosif

asam dan pepsin akan mendominasi dibandingkan proses proteksi dan regenerasi yang kemudian akan merusak mukosa lambung (Floch *et al*., 2010)

2.5 Tanaman Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*)

Cocor bebek adalah jenis herba berdaging yang kaya akan kandungan airnya dengan tinggi berkisar 0.3-1.2 m. Tanaman ini berasal dari Madagaskar dan Afrika Selatan, tersebar di daerah-daerah tropis (Nagaratna, 2015). Batangnya lunak dan beruas. Helaian daun lonjong, bertangkai panjang, ujung tumpul, pangkal membulat, tepi beringgit, permukaan daun gundul, panjang 5-20 cm, lebar 2,5-15 cm, warna hijau sampai hijau keabu-abuan. Bunga majemuk, bentuk malai, menggantung, mahkota berbentuk corong dan berwarna merah (Dalimartha, 1999). Dari daunnya bisa dikembangbiakkan untuk menghasilkan tanaman baru yang disebut dengan setek daun (AgroMedia, 2007).

Cocor bebek ditanam di pekarangan rumah sebagai tanaman hias atau tumbuh liar di daerah panas dan kering dengan tanah berbatu, mulai dataran rendah sampai ketinggian 1.000 m di atas permukaan laut (Dalimartha, 1999).

Penelitian mengenai penilaian toksisitas akut dan subakut ekstrak air daun cocor bebek pada tikus *Sprague-Dawley* dikatakan bahwa dosis 2 g/kgBB adalah dosis aman yang diindikasikan untuk tujuan medis (Ozolua *et al*., 2010).

2.5.1 Taksonomi *Bryophyllum pinnatum*

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Subkelas : Rosidae

Ordo : Rosales

Famili : Crassulaceae

Genus : Bryophyllum

Spesies : Bryophyllum pinnatum

Gambar 2.4 Tumbuhan Cocor Bebek (Nagaratna, 2015)

2.5.2 Kandungan *Bryophyllum pinnatum*

Penelitian terdahulu mengenai kandungan fitokimia sampel daun kering dan segar daun *Bryophyllum pinnatum* secara kualitatif, didapatkan beberapa senyawa utama yaitu: saponin, flavonoid, dan tanin (Nwali *et al*., 2012).

2.5.2.1 Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa golongan polifenol yang secara luas dapat ditemukan pada tanaman-tanaman di dunia. Senyawa ini kebanyakan tersebar pada bagian tumbuhan yang dapat dimakan, terutama buah dan sayur. Klasifikasi flavonoid didasari atas perbedaan struktur molekulnya, yaitu: flavanol, flavanon, flavonol, isoflavon, flavon, antosianidin. Sifat biologis dan kimiawi dari

masing-masing subgrup dapat berbeda. Secara umum, flavonoid memiliki karakteristik sebagai antioksidan, famakologis, anti-inflamasi, anti-alergi, anti-virus, anti-karsinogenik, dan lain-lain (Brodowska, 2017).

Flavonoid subclass	Food flavonoid	Food source
Flavanols	Catechin, gallocatechin, epicatechin	Teas, red grapes and red wines
Flavanones	Naringenin, hesperetin, eriodictyol	Citrus foods
Flavones	Apigenin, luteolin	Green leafy spices
Isoflavones	Daidzein, genistein, glycitein, biochanin A	Soybeans, soy foods, and legumes
Flavonols	Kaempferol, myricetin, quercetin, isorhamnetin	Nearly ubiquitous in foods
Anthocyanidins	Cyanidin, delphinidin, pelargonidin	Red, purple and blue berries

Gambar 2.5 Klasifikasi flavonoid di berbagai sumber pangan (Gracia *et al*., 2009)

Golongan flavon (apigenin), (isoflavon) genistein, dan (flavonol) kaempferol, dibuktikan sebagai penghambat COX-2 poten pada makrofag yang terstimulasi lipopolisakarida (Liang *et al*., 1999). Penelitian menggunakan *Human Whole Blood Assay* didapatkan adanya inhibisi COX-2 secara selektif oleh apigenin. Selain mekanisme penghambatan siklooksigenase, flavonoid juga bekerja menginhibisi sitokin-sitokin dalam memodulasi proses inflamasi. Salah satu flavonoid yang paling aktif dalam menginhibisi hampir semua sitokin termasuk IL-6, IFN- γ, dan TNF-α adalah luteolin (Ribeiro *et al*., 2015)

2.5.2.2 Saponin

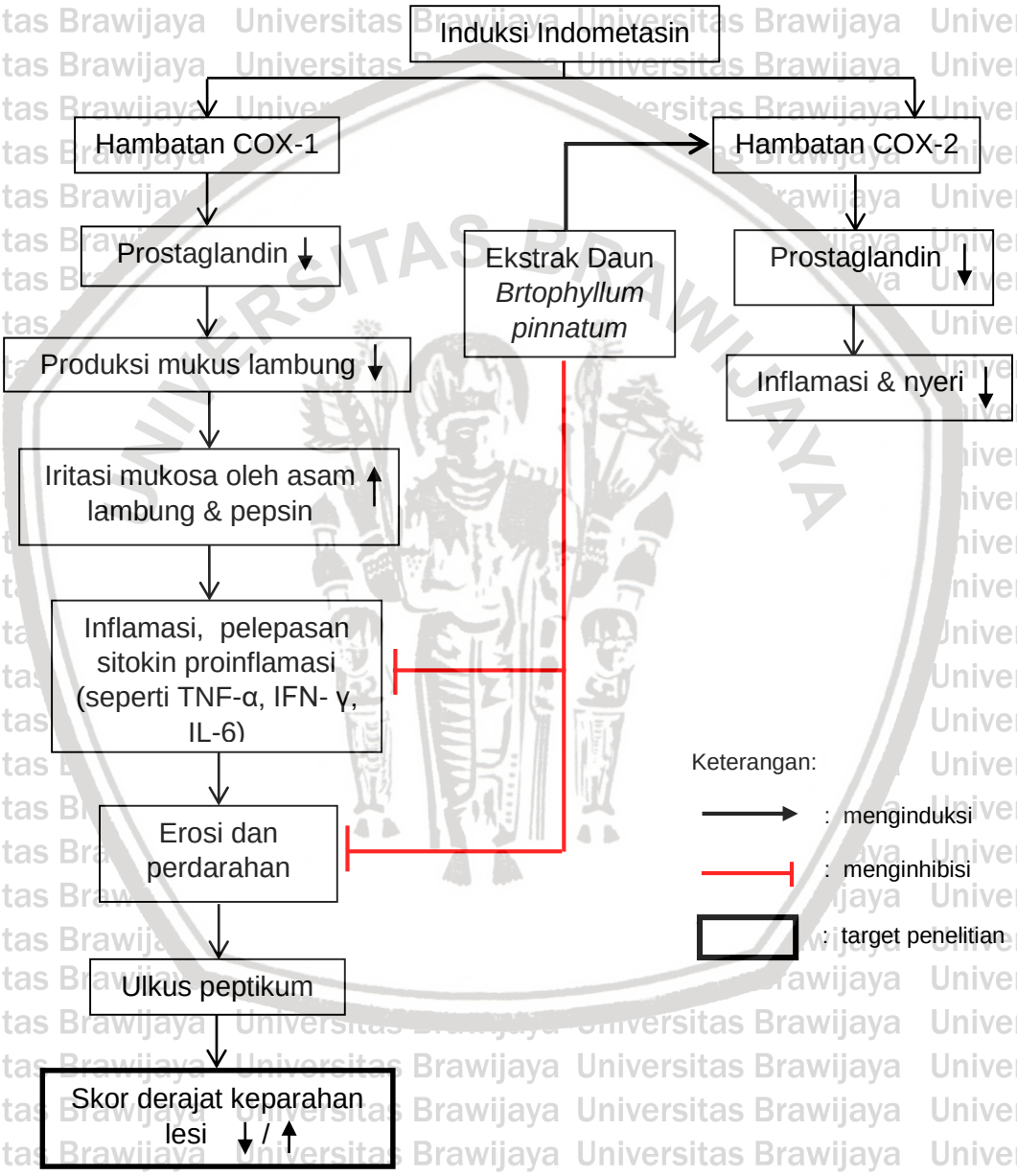
Kandungan saponin yang tinggi pada ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum* digunakan untuk menghentikan perdarahan dan merawat luka. Hal ini sesuai dengan sifat saponin yang berperan dalam pengendapan dan koagulasi sel darah merah (Kaur *et al*., 2014).

2.5.2.3 Tanin

Tanin adalah senyawa polifenol yang larut air dan umumnya ditemukan pada herba tingkat tinggi dan tumbuhan berkayu (Akiyama *et al*., 2001). Sifat utamanya adalah sebagai astringen, yang dapat mengikat, mengendapkan, atau menyusutkan protein (Ashok *et al*., 2012)

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Skema kerangka konsep penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Penggunaan obat-obatan golongan OAINS (seperti Indometasin) menyebabkan hambatan produksi COX secara non-selektif. Hambatan pada COX-2 mampu menurunkan produksi prostaglandin yang memicu proses inflamasi. Berbeda halnya dengan penurunan prostaglandin akibat hambatan pada COX-1, dimana produksi mukus menurun sehingga lambung lebih rentan teriritasi terhadap asam lambung dan pepsin. Adanya iritasi menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi untuk memediasi proses inflamasi, seperti TNF-α, IFN- γ, IL-6. Erosi akibat inflamasi berlebih dapat menimbulkan ulkus peptikum.

Flavonoid golongan flavon yang merupakan salah satu senyawa dalam daun *Bryophyllum pinnatum* memiliki berbagai manfaat yang telah terbukti dalam berbagai penelitian serupa. Mekanismenya yang dapat menginhibisi COX-2 menyebabkan hambatan pada inflamasi dan transmisi nyeri. Bersamaan dengan mekanisme tersebut, pelepasan mediator inflamasi juga ditekan sehingga proses inflamasi tidak terjadi. Senyawa lain yang terkandung di dalam ekstrak adalah saponin dan tanin. Saponin berperan dalam koagulasi sel darah merah sehingga mampu menghentikan perdarahan. Tanin mempercepat penyembuhan luka dengan membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan penyambungan luka serta meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler juga fibroblas.

Target penelitian ini adalah gambaran makroskopis lesi pada mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.

3.3 Hipotesis Penelitian

Ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum* dapat memperbaiki ulkus pada lambung tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi indometasin.

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan untuk penelitian ini menggunakan metode *true experimental post test-only, control group design.* Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum* dalam memperbaiki lesi mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin. Penelitian ini menggunakan sistem randomisasi dalam penentuan sampel. Metode yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) karena hewan coba, tempat percobaan, serta bahan penelitian lainnya bersifat homogen.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jenis *Rattus norvegicus* strain wistar yang didapatkan dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.2.2 Sampel Penelitian

Pada penelitian ini dibutuhkan 5 kelompok perlakuan, maka jumlah binatang coba untuk masing-masing perlakuan dapat dicari berdasarkan rumus Federer (1955) (t-1)(r-1) ≥ 15, dimana t = jumlah pengulangan tiap perlakuan dan r = jumlah perlakuan (r=5). Dari sejumlah sampel ini akan diuji dengan level signifikansi 95%.

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

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

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

$$t-1 \geq 15/4$$

$$t-1 \geq 3{,}75$$

$$t \geq 4{,}75 \text{ (dibulatkan menjadi 5)}$$

$$t = 5$$

Dari hasil perhitungan di atas, maka total jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 25 ekor tikus dengan perincian sebagai berikut:

a. Kontrol Negatif (K-), tidak diberi perlakuan apapun.
b. Kontrol Positif (K+), tikus model ulkus yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB.
c. Perlakuan 1 (P1), tikus model ulkus diberikan ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* 100 mg/kgBB.
d. Perlakuan 2 (P2), tikus model ulkus diberikan ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* 200 mg/kgBB.
e. Perlakuan 3 (P3), tikus model ulkus diberikan ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* 300 mg/kgBB.

Total tikus yang dibutuhkan t x r = 5 x 5 = 25 ekor tikus. Untuk tikus cadangan disiapkan 2 ekor tikus pada 1 kandang terpisah.

4.2.3 Kriteria Sampel

4.2.3.1 Kriteria Inklusi

a. Tikus berjenis kelamin jantan
b. Umur 2-3 bulan

c. Berat badan 150-200 gram

d. Kondisi sehat, aktif, dan tidak ada kelainan anatomik 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 Eksklusi

a. Tikus yang selama penelitian tidak mau makan

b. Tikus yang sakit dan mati selama masa perlakuan

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dari penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum*.

4.3.2 Variabel Terikat (Dependen)

Variabel terikat dari penelitian ini adalah skor derajat keparahan lesi pada tikus yang diinduksi indometasin.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.4.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.4.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama 1 bulan, mulai dari 1 Juli 2018 sampai 31 Juli 2018.

4.5 Instrumen Penelitian

4.5.1 Alat dan Bahan untuk Pemeliharan Hewan Coba

a. Pakan tipe ABS dicampur dengan tepung terigu dan air
b. Sekam
c. Kandang tikus berupa kotak plastik yang diisi sekam dan ditutup dengan kawat. Ukuran kandang 15cm x 30 cm x 42 cm, masing masing kandang berisi 2 ekor tikus
d. Wadah air minum tikus
e. Spidol untuk memberi identitas pada tikus
f. Timbangan satorius 1103

4.5.2 Alat dan Bahan untuk Pembuatan ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum*

a. Daun *Bryophyllum pinnatum* (cocor bebek)
b. Etanol 96%
c. Akuades
d. Evaporator
e. Labu evaporator
f. Timbangan
g. Gelas Erlenmeyer
h. Waterbath

i. Blender

4.5.3 Alat dan Bahan untuk Perlakuan Hewan Coba

a. Indometasin 30mg/kgBB (Sabiu *et al*., 2015)

b. Akuades untuk melarutkan indometasin

c. Ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, 300mg/kgBB (Pal & Chaudhuri,1991; Sobreira *et al*., 2017)

d. Sonde

e. Spuit 1 cc

4.5.4 Alat dan Bahan untuk Pembedahan Hewan Coba

a. Papan dan nampan bedah

b. Alat bedah minor berupa pinset, pisau bedah (scalpel), gunting, pinset

c. Tabung sebagai tempat penyimpanan sementara

d. Handscoon

e. Kapas

4.5.5 Alat dan Bahan untuk Pengukuran Panjang Lesi

a. Alas styrofoam yang dilapisi kain

b. Jarum pentul

c. Jangka sorong

d. Kamera

4.6 Definisi Operasional

a. Ekstrak daun *Bryophyllum pinnatum* didapat dari ekstraksinya dengan etanol. Ekstrak daun cocor bebek dalam bentuk pasta yang kemudian diencerkan menggunakan aquades. Pembuatan ekstrak mengunakan metode maserasi dan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Daun cocor bebek ini didapatkan dari Materia Medika Batu yang telah tersertifikasi.
b. Model ulkus gaster didapatkan dari induksi indometasin secara oral dengan dosis 30 mg/kgBB (Sabiu *et al*., 2015) yang dilarutkan terlebih dahulu dalam akuades
c. Dosis ekstrak yang digunakan sebesar 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 300mg/kgBB (Pal & Chaudhuri, 1991; Sobreira *et al*., 2017). Ekstrak diberikan secara oral kepada tikus sebanyak tiga kali menggunakan sonde.
d. Penilaian parameter dilakukan dengan menghitung jumlah dan panjang lesi yang terbentuk secara makroskopis lalu dievaluasi oleh peneliti menggunakan skor yang telah ditetapkan (Arivumani *et al*., 2013). Kelebihan menggunakan sistem skoring ini untuk evaluasi lesi adalah mudah dilakukan dan alat-alat yang diperlukan (penggaris/jangka sorong) mudah didapat. Namun, kekurangannya adalah tingkat subjektivitas yang tinggi.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*)

4.7.1.1 Proses Pengeringan

1. Daun cocor bebek dibersihkan dengan cara dibasuh dengan air mengalir.
2. Proses selanjutnya adalah memotong atau mengiris kecil-kecil daun cocor bebek untuk mempercepat proses pengeringan.
3. Daun cocor bebek dikeringkan dengan cara dioven.

4.7.1.2 Proses Ekstraksi

1. Setelah melalui proses pengeringan, daun cocor bebek yang sudah diiris tadi kemudian dihaluskan menggunakan blender bumbu hingga berbentuk bubuk.
2. Daun cocor bebek yang sudah berbentuk bubuk tadi kemudian ditimbang sebanyak 100 g (sampel kering).
3. Masukkan 100 g sampel kering ke dalam gelas erlen meyer ukuran 1 liter.
4. Rendam dengan etanol 96% sampai volume 1000 ml.
5. Kocok sampai benar-benar tercampur (± 30 menit).
6. Campuran tadi didiamkan selama satu malam sampai mengendap.

4.7.1.3 Proses Evaporasi

1. Pada hasil endapan, diambil lapisan atas campuran etanol 96% dengan zat aktif daun cocor bebek yang sudah terambil.

2. Masukkan dalam labu evaporasi 1 liter.
3. Pasang labu evaporasi dalam evaporator.
4. Isi *waterbath* dengan air sampai penuh.
5. Pasang semua rangkaian alat, termasuk *rotary evaporator* dan pemanas *waterbath* (atur suhu sampai 90ºC).
6. Setelah semua alat terpasang, baru sambungkan dengan aliran listrik.
7. Biarkan larutan etanol 96% memisah dengan zat aktif yang sudah ada dalam labu.
8. Tunggu sampai aliran etanol 96% berhenti menetes pada labu penampung (kurang lebih selama 1,5 sampai 2 jam).
9. Banyaknya hasil yang diperoleh kira-kira $^1/_3$ dari sampel kering.
10. Hasil akhir dari proses evaporasi ini adalah ekstrak daun cocor bebek yang siap dipergunakan dalam penelitian ini. Apabila tidak sedang digunakan dalam jangka waktu cukup lama, maka ekstrak daun cocor bebek tadi dapat disimpan di dalam suatu botol plastik tertutup dan kemudian didiamkan atau disimpan dalam *freezer*.

4.7.2 Persiapan Hewan Coba

Proses aklimatisasi tikus dilakukan selama 1 minggu di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Tujuannya adalah untuk membiasakan hewan berada dalam lingkungan percobaan dan untuk menghindari hewan percobaan mengalami stres yang mempengaruhi pengamatan. Pakan yang digunakan untuk tikus adalah pakan ayam jenis ABS dicampur dengan tepung terigu dan air.

4.7.3 Pembuatan Model Hewan Ulkus

Indometasin dengan dosis 30 mg/kgBB (Sabiu *et al*., 2015) dilarutkan dalam akuades, kemudian diberikan pada tikus secara oral. Selanjutnya, ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* diberikan secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB (Pal & Chaudhuri,1991). Pemberian indometasin dan ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* menggunakan sonde.

Indometasin diberikan kepada tikus setelah tikus dipuasakan 8 jam sebelumnya. Delapan jam setelah pemberian indometasin, ekstrak etanol daun *Bryophyllum pinnatum* diberikan kepada tikus sebanyak 3x dalam 72 jam (interval 24 jam).

4.7.4 Pengambilan Organ Hewan Coba

a. Seluruh tikus akan dibedah 8 jam setelah pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek yang terakhir.
b. Tikus akan dieuthanasia dengan *cervical dislocation*.
c. Setelah tikus dipastikan mati, abdomen dibedah menggunakan gunting dan dipotong pada bagian proximal lambung dekat esophagus dan distal lambung dekat duodenum agar didapatkan lambung yang utuh. Kemudian lambung dipotong menjadi 2 bagian secara sagital dimulai dari pylorus hingga ke proximal lambung dekat esophagus. Bilas dengan air agar kotoran di dalamnya hilang dan dapat diamati.

4.7.5 Proses Perhitungan Skor Derajat Keparahan Lesi

Pengukuran skor lesi melalui prosedur sebagai berikut:

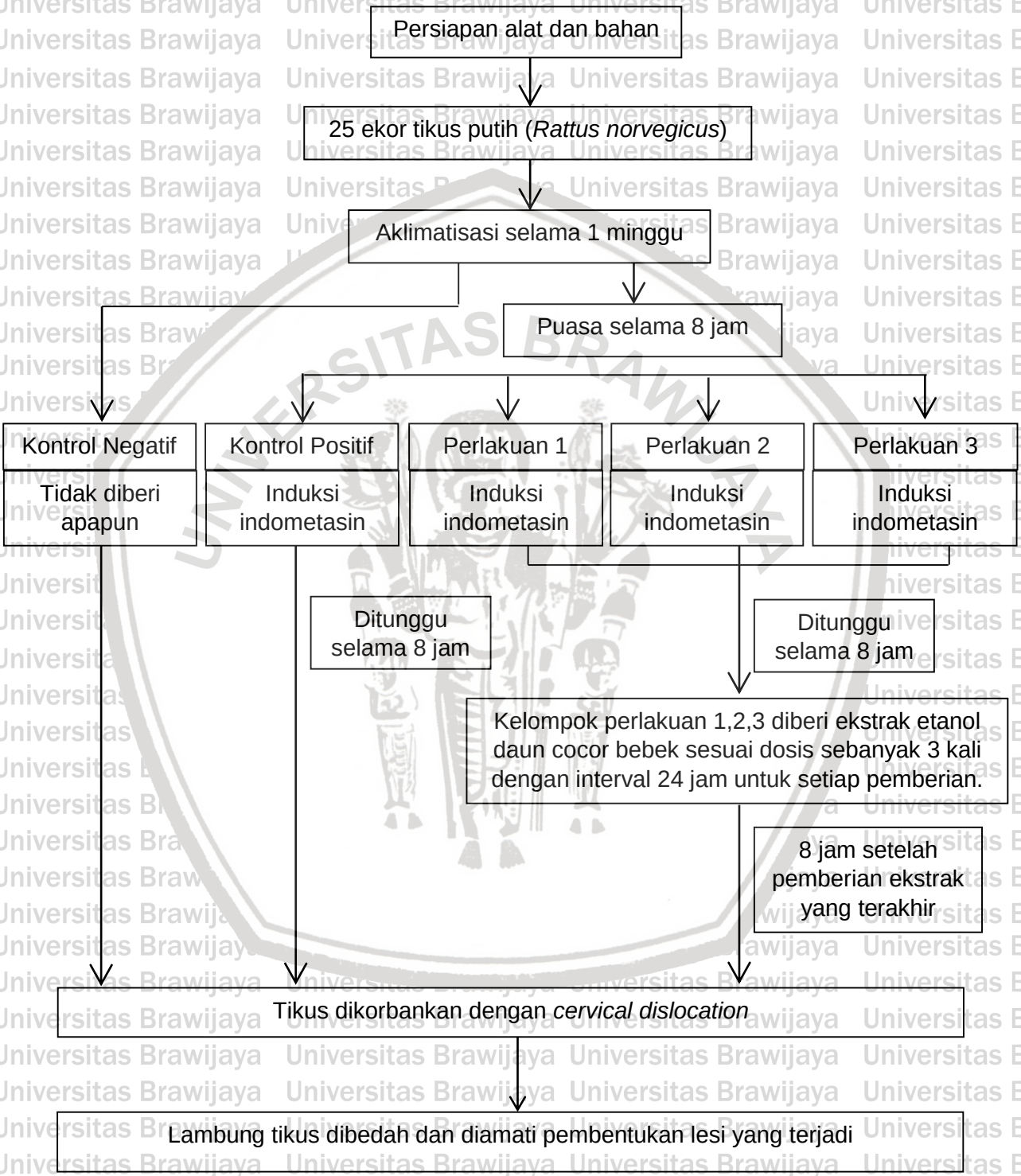
a. Lambung diletakkan di atas styrofoam
b. Pengambilan gambar dengan menggunakan kamera untuk bahan dokumentasi
c. Melakukan perhitungan jumlah lesi secara langsung pada lambung di setiap kelompok tikus.
d. Evaluasi lesi yang terbentuk mengacu pada Arivumani *et al*., (2013) seperti tersaji pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Tabel Skoring Keparahan Lesi (Arivumani *et al*., 2013)

Jumlah lesi	Kondisi luka	Skor
Tidak ada bintik perdarahan	Tidak ada bintik perdarahan	0
Jumlah lesi 1-3 buah	Panjang ≤ 1 mm	1
Jumlah lesi 4-7 buah	Panjang > 1 mm - ≤ 2 mm	2
Jumlah lesi > 7 buah	Panjang > 2 mm	3

Semakin tinggi skor lesi yang didapatkan, maka tingkat keparahan lesi semakin tinggi dan begitu pula sebaliknya.

4.7.6 Bagan Alur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan alur penelitian

4.8 Uji Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan statistik non-parametrik menggunakan Kruskal-Wallis. Selanjutnya, dilakukan uji Mann-Whitney untuk mengetahui signifikansi hubungan antar kelompok perlakuan. Selain itu, dilakukan juga uji Korelasi Spearman untuk mengetahui seberapa kuat hubungan antara kelompok perlakuan. Analisa data menggunakan program SPSS dengan derajat kepercayaan 95% dan α=0,05. Uji statistik dinyatakan signifikan apabila p<0,05.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kuratif pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap kerusakan mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin. Parameter yang dinilai adalah derajat keparahan lesi yang menimbulkan perdarahan berdasarkan skoring Arivumani *et al.,* (2013).

5.1 Hasil Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus Menggunakan Skoring Arivumani *et al*., (2013)

Dari hasil pengamatan makroskopis didapatkan hasil skoring sebagai berikut :

Tabel 5.1 Skoring Derajat Keparahan Lesi Perdarahan Mukosa Lambung

Kelompok / N	Tikus ke-					Median
	1	2	3	4	5	
K(+)	2	3	2	3	3	3
K(-)	0	0	0	0	0	0
P1	0	0	0	0	0	0
P2	0	0	0	0	0	0
P3	3	3	3	3	3	3

Keterangan:
K(-) = Kontrol negatif
K(+) = Kontrol positif
P1 = *Bryophyllum pinnatum* 100mg/kgBB
P2 = *Bryophyllum pinnatum* 200mg/kgBB
P3 = *Bryophyllum pinnatum* 300mg/kgBB

0 = Tidak ada bintik perdarahan
1 = 1-3 titik perdarahan sebesar ≤ 1 mm
2 = 4-7 titik perdarahan sebesar > 1 mm - ≤ 2 mm
3 = > 7 titik perdarahan sebesar > 2 mm

Dari tabel di atas, data skoring lesi kelompok kontrol positif memiliki median skor 3. Ini berarti bahwa skor 3 adalah derajat keparahan lesi terbanyak yang didapatkan oleh tikus pada kelompok kontrol positif dan secara umum menujukkan adanya > 7 bintik perdarahan sebesar > 2 mm. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif, didapatkan median skor 0 yang berarti secara keseluruhan tidak ditemukan adanya bintik perdarahan. Pada kelompok perlakuan 1 (P1) dan 2 (P2) juga didapatkan median skor 0, yang berarti secara umum mengalami kesembuhan sehingga gambarannya menyerupai kelompok kontrol positif yaitu tidak ditemukannya bintik perdarahan. Kelompok perlakuan 3 (P3) memiliki median skor 3 yang menandakan secara keseluruhan didapatkan adanya gambaran penipisan lambung. Gambaran penipisan lambung ditunjukkan dengan hilangnya *ruggae* pada mukosa lambung dan dimasukkan dalam skor tertinggi.

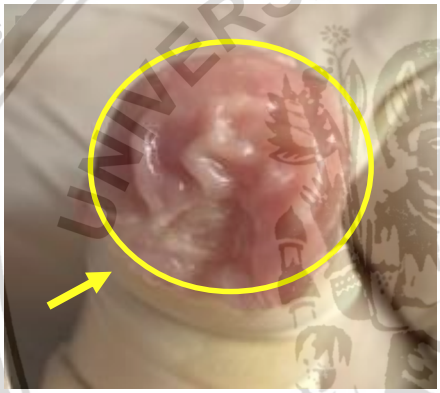
K- (tidak diberi perlakuan)

Skor 0

K+ (indometasin 30mg/kgBB)

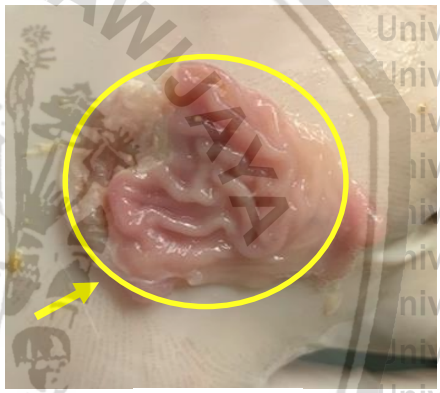
Skor 3

P1 (indometasin + ekstrak 100mg/kgBB)



Skor 0

P2 (indometasin + ekstrak 200mg/kgBB)



Skor 0

P3 (indometasin + ekstrak 300mg/kgBB)

Skor 3

Keterangan:

: Lambung normal
: Bintik perdarahan
: Lambung dengan penipisan

Gambar 5.1 **Gambar makroskopis tiap kelompok percobaan.** Jumlah pengulangan untuk tiap kelompok adalah 5 kali pengulangan.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Kruskal Walis

Uji Kruskal Walis adalah uji non parametrik untuk mengetahui apakah ada perbedaan signifikan secara statistik antara berbagai dosis ekstrak etanol daun cocor bebek yang diberikan terhadap skoring lesi perdarahan lambung tikus. Pada penelitian ini, dikatakan signifikan bila P<0,05. Dari uji Kruskal walis yang dilakukan, didapatkan nilai P sebesar 0,000 sehingga dapat dikatakan ada perbedaan yang signifikan pada gambaran makroskopis mukosa lambung yang dihitung menggunakan skoring lesi perdarahan (Arivumani *et al*., 2013) setelah diberi ekstrak etanol daun cocor bebek dalam berbagai dosis.

5.2.2 Uji Mann Whitney

Uji Mann Whitney dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan signifikan antara skoring dua kelompok. Dikatakan ada perbedaan yang signifikan apabila nilai P < 0,05. Hasil uji Mann Whitney ditunjukkan dalam tabel berikut.

Tabel 5.2 Hasil uji Mann Whitney

	K+	K-	P1	P2	P3
K+		0,005	0,005	0,005	0,134
K-	0,005		1,000	1,000	0,003
P1	0,005	1,000		1,000	0,003
P2	0,005	1,000	1,000		0,003
P3	0,134	0,003	0,003	0,003	

Hasil uji Mann Whitney menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol positif (K+) dengan kelompok perlakuan 1 (P1) dan 2 (P2), namun tidak antara kontrol positif (K+) dengan kelompok perlakuan 3 (P3) yang ditandai dengan nilai P>0,05. Uji Mann Whitney juga menunjukkan antara kontrol negatif

(K-) dengan kelompok perlakuan 1 dan 2 tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan, namun perbedaan yang signifikan ditunjukkan oleh P<0,05 antara kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 3. Berbeda halnya antara kelompok perlakuan 1 dan 2 dimana tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan, sedangkan nilai P<0,05 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan 3 serta kelompok perlakuan 2 dan 3.

5.2.3 Uji Korelasi Spearman

Uji Korelasi Spearman adalah uji korelasi non parametrik yang dilakukan untuk mengetahui seberapa kuat hubungan antara dua variabel dan arah korelasi. Dari uji korelasi yang dilakukan antara kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) dengan skoring keparahan lesi lambung didapatkan nilai P=0,000 yang artinya ada hubungan signifikan antara kelompok perlakuan dengan skoring lesi. Hal ini didukung dengan nilai koefisien korelasi 0,866 yang menunjukkan korelasi kuat, dimana dengan adanya kenaikan dosis ekstrak etanol daun cocor bebek berpengaruh terhadap kenaikan skoring derajat keparahan lesi. Maka dapat disimpulkan bahwa semakin besar dosis cocor bebek yang diberikan, justru akan diikuti dengan peningkatan skoring keparahan lesi lambung.

BAB VI

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis data dari penelitian ini, analisis uji non-parametrik menggunakan Kruskal Walis menunjukkan nilai P sebesar 0,000 sehingga dapat dikatakan ada perbedaan yang signifikan pada gambaran makroskopis mukosa lambung antar kelompok setelah diberi ekstrak etanol daun cocor bebek.

Hasil uji Mann Whitney antara kelompok kontrol negatif (K-) dan positif (K+) didapatkan nilai P=0,005 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara skoring derajat keparahan ulkus lambung. Hal ini disebabkan karena kelompok kontrol positif diinduksi dengan indometasin 30 mg/kgBB, sedangkan kontrol negatif tidak diberikan apapun. Indometasin adalah salah satu obat golongan OAINS yang bekerja menghambat COX-1 dan COX-2 secara non selektif. Penurunan prostaglandin akibat hambatan pada COX-1 menyebabkan produksi mukus protektif menurun sehingga lambung lebih rentan teriritasi oleh asam lambung maupun enzim lain seperti pepsin. Adanya iritasi memicu pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi dan terjadi erosi berlebih. Keadaan ini kemudian berujung pada pengikisan mukosa lambung. Pengikisan dari mukosa lambung dapat mengakibatkan terjadinya ulserasi akut sampai perdarahan lambung yang merupakan manifestasi awal dari ulkus peptikum (Isselbacher *et al*., 1999), dimana kriteria ini penting jika ciri khas ulkus pada penyakit ini tidak ditemukan (Indraswari *et al*., 2004).

Hasil uji Mann Whitney antara kontrol positif (K+) dengan kelompok perlakuan 1 (P1) dan 2 (P2) juga didapatkan perbedaan yang signifikan terhadap skoring derajat keparahan lesi lambung. Hal ini diduga karena ekstrak etanol daun cocor bebek dilaporkan mengandung berbagai zat fitokimia seperti alkaloid, saponin, tanin, dan flavonoid (Nwali *et al*., 2012). Penelitian lain melaporkan bahwa saponin memiliki kemampuan mempercepat koagulasi darah sehingga berguna dalam perawatan luka. Flavonoid adalah antioksidan yang dapat mencegah kerusakan sel. Sedangkan senyawa tanin bersifat sebagai astringen yang dapat mempercepat penyembuhan inflamasi membran mukosa (Okwu, 2004). Pada penelitian serupa lainnya disebutkan bahwa beberapa golongan flavon mampu menghambat COX-2 secara selektif bersamaan dengan mekanismenya dalam menginhibisi sitokin-sitokin proinflamasi (Ribeiro *et al*., 2015). Hambatan pada COX-2 menyebabkan inflamasi dan transmisi nyeri pun terhambat.

Namun, berbeda halnya dengan uji Mann Whitney antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan 3 dimana tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan (P>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kemiripan gambaran makroskopis lesi antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan 3. Uji Mann Whitney juga tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (P<0,05) antara kelompok perlakuan 1 dan 2. Namun antara kelompok perlakuan 1 dengan 3 serta kelompok perlakuan 2 dengan 3 terdapat perbedaan yang signifikan (nilai p>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa gambaran mukosa lambung kelompok perlakuan 1 menyerupai gambaran mukosa lambung kelompok perlakuan 2, namun tampak berbeda dengan gambaran kelompok perlakuan 3. Uji Mann Whitney juga menunjukkan antara kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 1

dan 2 tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan, namun perbedaan yang signifikan ditunjukkan oleh P<0,05 antara kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 3. Dari hasil tersebut ditunjukkan bahwa gambaran lesi mukosa lambung kelompok perlakuan 1 dan 2 tampak mengalami perbaikan hingga menyerupai gambaran mukosa lambung kontrol negatif.

Hasil diatas kemudian diperkuat dengan uji korelasi Spearman dimana nilai P=0,000 yang artinya terdapat hubungan signifikan antara kelompok perlakuan dengan skoring lesi. Selain itu, didapatkan bahwa nilai koefisien korelasi sebesar 0,866 yang menunjukkan korelasi kuat, dimana dengan adanya kenaikan dosis ekstrak etanol daun cocor bebek berpengaruh terhadap kenaikan skoring derajat keparahan lesi. Kondisi ini diduga timbul akibat mekanisme bifasik flavonoid, yang dilaporkan bahwa pada konsentrasi lebih tinggi dapat menyebabkan respon imunologis non spesifik, seperti penekanan fagositosis makrofag, pelepasan oksidan dari neutrofil dan aktivasi dari sel mast (Guardia *et al.*, 2001). Aktivasi dari sel mast menyebabkan pelepasan histamin, yang kemudian diikuti dengan peningkatan induksi sekresi asam lambung (Adensanwo *et al.*, 2007). Sama halnya dengan tanin dimana pada dosis yang lebih tinggi dapat bertindak sebagai pro-oksidan dan telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya mengenai efek antiulkus kandungan fraksi kaya tanin (*tannin-enriched fraction*) pada tikus Wistar jantan yang diinduksi indometasin, pada dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB justru menunjukkan efek antiulkus yang lebih rendah dibanding dosis 10mg/kgBB, 20mg/kgBB, dan 50mg/kgBB (Souza *et al.*, 2007). Penelitian lainnya juga menyebutkan bahwa dosis tertentu dari tanin (30-60 µM) menyebabkan pemecahan ikatan DNA dan memungkinkan adanya mekanisme kerusakan di dalam sel (Labieniec *et al.*, 2003). Efek lain dari tanin yang juga dapat merusak

pertahanan gaster adalah interaksi antara tanin dengan *mucin* yang melapisi epitel gaster (Khennouf *et al.*, 2003). Hal ini didukung dengan pendapat Benzie dan Wachtel-Galor (2011) bahwa obat herbal bukan berarti sepenuhnya aman dan dapat digunakan dalam dosis berapapun, sehingga diperlukan pemantauan dosis lebih lanjut terkait dengan adanya kemungkinan interaksi antara herbal dengan obat ataupun resiko efek samping yang mungkin timbul.

Maka, dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun cocor bebek dapat memperbaiki gambaran makroskopis mukosa lambung tikus strain wistar yang diinduksi indometasin, namun perlu diingat bahwa kenaikan dosis berbanding lurus dengan kenaikan skoring derajat keparahan lesi.

Penelitian ini telah dilakukan berdasarkan dengan prosedur ilmiah yang ada, namun masih memiliki keterbatasan yaitu perlakuan yang diberikan hanya terbatas pada 3 kelompok (dosis ekstrak etanol daun cocor bebek 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 300mg/kgBB). Sehingga belum secara yakin membuktikan bahwa dengan peningkatan dosis hingga 300mg/kgbBB atau lebih, memang dapat meningkatkan resiko kerusakan integritas mukosa lambung. Keterbatasan lainnya adalah pengamatan makroskopis hanya dilakukan oleh peneliti sendiri tanpa keikutsertaan orang lain atau ahli sehingga kurang objektif.

BAB VII
PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini, peneliti dapat menyimpulkan bahwa:

1. Ekstrak etanol daun cocor bebek dapat memperbaiki gambaran makroskopis lesi mukosa lambung tikus yang diinduksi indometasin.
2. Efek perbaikan mukosa lambung oleh ekstrak daun cocor bebek tampak pada pemberian dosis 100mg/kgBB hingga 200mg/kgBB, namun pada dosis 300mg/kgBB justru didapatkan adanya kerusakan integritas mukosa lambung terlihat dari adanya peningkatan skor derajat keparahan lesi.

7.2 Saran

Peneliti mempunyai saran yang dapat dijadikan bahan pertimbangan pada penelitian-penelitian selanjutnya yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan kelompok perlakuan lebih banyak dan menambahkan rentang dosis ekstrak etanol daun cocor bebek yang diberikan sehingga dapat diketahui batas dosis cocor bebek yang mampu menimbulkan efek toksik.
2. Pada penelitian selanjutnya diperlukan keikutsertaan ahli untuk melakukan pengamatan bersama dengan peneliti supaya hasil yang didapatkan lebih objektif.

DAFTAR PUSTAKA

Adesanwo J. K., Raji Y., Olaleye S. B., Onasanwo S. A., Fadare O. O., Ige O. O., & Odusanya O. O. Antiulcer activity of methanolic extract of Bryophyllum pinnatum in rats. *Journal of Biological Sciences*, 2007, *7*(2), 409-412.

Agromedia R., 2007. *Memanfaatkan Pekarangan untuk Taman Obat Keluarga*, Agromedia, Jakarta, hal. 48-49.

Akiyama H., Fujii K., Yamasaki O., Oono T., & Iwatsuki K. Antibacterial action of several tannins against Staphylococcus aureus. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2001, *48*(4): 487-491.

Arivumani, Velpandean, Banumathi, Ayyasamy, Kumar. Anti - Ulcer Activity of Pisonia Aculeate on Pylorus Ligation Induced Gastric Ulcer in Rats. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2013, 4(30): 2440-2443.

Ashok P.K., & Upadhyaya K. Tannins are astringent. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2012, *1*(3).

Benzie I. F., & Wachtel-Galor S, 2011. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, Second Edition, CRC Press, Boca Raton, p. 6-7.

BPPK Depkes RI. 2008. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 : Laporan Nasional 2007, 2008*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 277-283.

Bratawidjaja K.G. dan Rengganis I., 2014. *Imunologi Dasar*, Edisi 11, Cetakan Kedua, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, hal. 259, 275-276.

Brodowska K.M. Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*, 2017, 7(2): 108-123.

Chey W.D., and Wong B.C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *The American journal of gastroenterology*, 2007, *102*(8): 1808-1825.

Dalimartha S., 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid 1, Niaga Swadaya, Jakarta, hal. 139-140.

Floch M. H., 2010. *Netter's Gastroenterology*, 2nd Edition, Elsevier, Philadelphia, p. 87, 144.

García-Lafuente A., Guillamón E., Villares A., Rostagno M.A., & Martínez J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research*, 2009, *58*(9): 537-552.

Guardia T., Rotelli A. E., Juarez A. O., & Pelzer L. E. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il farmaco*, 2001, 56(9): 683-687.

Huether S.E., and McCance K.L., 2017. *Understanding Pathophysiology*, 6th Edition, Elsevier, Philadelphia, p. 917-918.

Indraswari C.I., Kalsum U., & Sudjari S. Pengaruh Pemberian Temulawak pada Lambung Tikus yang Mengalami Ulkus Peptikum Akibat Induksi Indometasin. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 2004, *20*(2): 96-99.

Isselbacher, Braunwald, 1999. Harrison: Prinsip- Prinsip Ilmu Penyakit Dalam, Edisi 13, Editor Ahmad H Asdie, Jakarta: EGC, hal. 260.

Kamboj A., & Saluja A.K. Bryophyllum pinnatum (Lam.) Kurz.: Phytochemical and pharmacological profile: A review. *Pharmacognosy Reviews*, 2012, *3*(6): 364.

Katzung B.G., Masters S.B., & Trevor A.J., 2012. *Basic & Clinical Pharmacology,*12th Edition, McGraw Hill, Singapore, p. 314.

Kaur N., Bains R., Niazi J.A. Review on Bryophyllam pinnatum-A medicinal herb. *J Med Pharm Innovat*, 2014, 1: 13-19.

Khan M., P.A Patil, and J. C Shobha. Influence of Bryophyllum pinnatum (Lim.) leaf extract on wound healing in albino rats. *Journal of natural remedies*, 2004, 4(1): 41-46.

Khennouf S., Benabdallah H., Gharzouli K., Amira S., Ito H., Kim T. H., *et al.* Effect of tannins from Quercus suber and Quercus coccifera leaves on ethanol-induced gastric lesions in mice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2003, 51(5): 1469-1473.

Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th Edition, Elsevier, Philadelphia, p. 82-88.

Labieniec M., Gabryelak T., & Falcioni G. Antioxidant and pro-oxidant effects of tannins in digestive cells of the freshwater mussel Unio tumidus. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2003, 539(1): 19-28.

Liang Y.C., Huang Y.T., Tsai S.H., Lin-Shiau S.Y., Chen C.F., & Lin J. K. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*, 1999, *20*(10): 1945-1952.

Mescher A.L., 2013. *Junqueira's Basic Histology*, 13th Edition, McGraw-Hill Education, New York, p. 301-308.

Mitchell R.N., Kumar V., Fausto N., Abbas A.K., & Aster J.C., 2011. *Pocket Companion to Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th Edition, Elsevier, Philadelphia, p. 24-26, 44-45.

Nagaratna A., and Hegde P.L. A comprehensive review on Parnabeeja [Bryophyllum pinnatum (Lam.) Oken]. *Journal of medicinal plants studies*, 2015, 3(5): 166–171.

Nasif H., Dahlan R., & Lingga I.L. Profil dan Optimalisasi Penggunaan Kombinasi Anti Tukak peptik Dengan Antasida pada Pasien Tukak Peptik di Ruang Rawat Inap SMF Penyakit Dalam RSAM Bukit Tinggi. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi*, 2007, 12: 24-33.

Nwali B.U., Okaka A.N.C., Ibiam U.A., & Aja P. M. Phytochemical composition of Bryophyllum pinnatum leaves. *International Journal of Advanced Biological Research*, 2012, *2*(4): 614-616.

Okwu, D. E. Evaluation of the Chemical Composition of Indigeneous Spices and Flavouring Agents. *Journal of Science, 2004, 7*: 455-459

Ozolua R.I., Idogun S.E., & Tafamel G.E. Acute and sub-acute toxicological assessment of aqueous leaf extract of Bryophyllum pinnatum (Lam.) in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2010, 5(3): 145-51.

Pal S., & Chaudhuri A.N. Studies on the anti-ulcer activity of a Bryophyllum pinnatum leaf extract in experimental animals. *Journal of ethnopharmacology*, 1991, 33(1): 97-102.

Rashmi A., Jain A., Kaushal P., Sangeeta S., Bhatia D., & Malik D.K. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Kalanchoe pinnata Against Pathogens. *Journal of Pharmacy Research Vol*, 2012, *5*(10): 5062-5063.

Ribeiro D., Freitas M., Tomé S.M., Silva A.M., Laufer S., Lima J.L., *et al*. Flavonoids Inhibit COX-1 and COX-2 Enzymes and Cytokine/Chemokine Production in Human Whole Blood. *Inflammation*, 2015, 38(2): 858-870.

Sabiu S., Garuba T., Sunmonu T., Ajani E., Sulyman A., Nurain I., & Balogun A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of Spondias mombin and Ficus exasperata. *Toxicology Reports*, 2015, *2*: 261-267.

Sherwood L., 2013. *Introduction to Human Physiology*, Pendit Brahm U. (penerjemah), 2014, ECG, Jakarta, hal. 451.

Sitaraman S.V., Friedman L.S., 2012. *Essentials of Gastroenterology,* First Edition, Wiley Blackwell, United Kingdom, p. 32-34.

Sobreira F., Hernandes L. S., Vetore-Neto A., Díaz I. E. C., Santana F. C. D., Mancini-Filho J., & Bacchi E. M. Gastroprotective activity of the hydroethanolic extract and ethyl acetate fraction from Kalanchoe pinnata (Lam.) Pers. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 53(1).

Souza S. M. C., Aquino L. C. M., Jr, A. M., Bandeira M. A. M., Nobre M. E. P., & Viana G. S. B. Antiinflammatory and antiulcer properties of tannins from Myracrodruon urundeuva Allemão (Anacardiaceae) in rodents. *Phytotherapy Research*, 2007, 21(3): 220-225.

Sunil K., Amandeep K., Robin S., & Ramica S. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. *International Research Journal of Pharmacy*, 2012, 3(6): 34-38.