



**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH
PADA TIKUS *WISTAR* JANTAN YANG
DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

SKRIPSI

Oleh
Awalya Rahma Putri
NIM 162010101063

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH
PADA TIKUS *WISTAR* JANTAN YANG
DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

SKRIPSI

Disusun sebagai tugas akhir mahasiswa program strata-1 pendidikan dokter di
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Tahun Ajaran 2019/2020

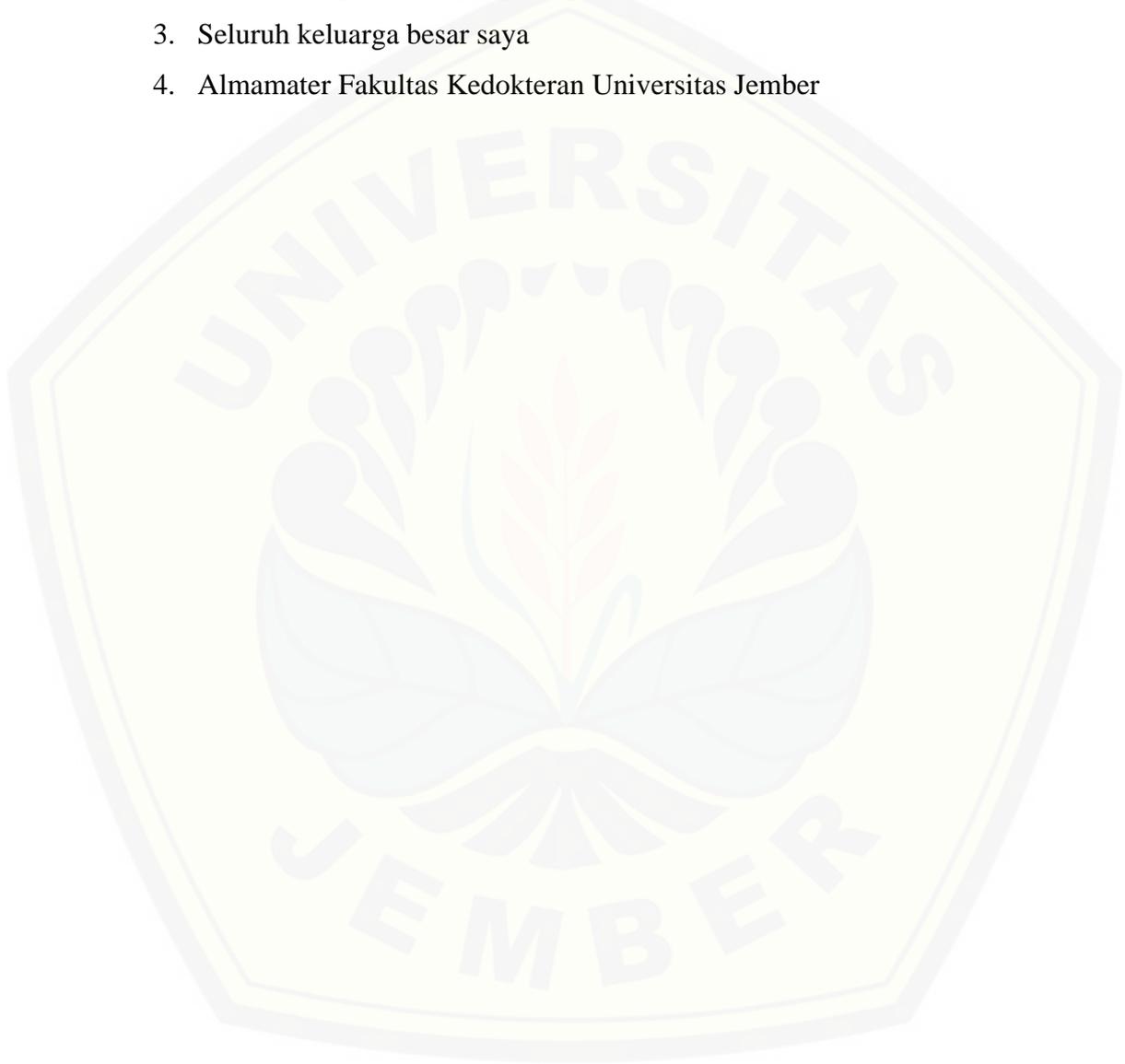
Oleh
Awalya Rahma Putri
NIM 162010101063

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Diri sendiri
2. Kedua orang tua tersayang, Nugroho, drs. dan Lilik Ekowati
3. Seluruh keluarga besar saya
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember



MOTTO

“May all beings be free from suffering and the cause of suffering”

-Buddha



PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

nama : Awalya Rahma Putri

NIM : 162010101063

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah berjudul “Efek Gastroprotektif Ekstrak Kulit Bawang Merah pada Tikus *Wistar* Jantan yang Diinduksi Asam Mefenamat” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 18 Februari 2020

Yang menyatakan,

Awalya Rahma Putri

NIM 162010101063

SKRIPSI

**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH
PADA TIKUS *WISTAR* JANTAN YANG
DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

Oleh

Awalya Rahma Putri
NIM 162010101063

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes
Dosen Pembimbing Anggota : dr. Nindya Shinta R., M.Ked., Sp.THT-KL

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Gastroprotektif Ekstrak Kulit Bawang Merah pada Tikus *Wistar Jantan* yang Diinduksi Asam Mefenamat” karya Awalya Rahma Putri telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 26 Februari 2020

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I

dr. Desie Dwi W, M.Biomed
NIP. 19821211200812 2 002

dr. Irawan Fajar Kusuma, M.Sc., Sp. PD
NIP. 19810303200604 1 003

Anggota II

Anggota III

Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes
NIP. 19741104200012 2 001

dr. Nindya Shinta R., M.Ked., Sp.THT-KL
NIP. 19780831200501 2 001

Mengesahkan
Dekan,

dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA
NIP 19730424199903 1 002

RINGKASAN

Efek Gastroprotektif Ekstrak Kulit Bawang Merah pada Tikus *Wistar* yang Diinduksi Asam Mefenamat; Awalya Rahma Putri, 162010101063, 2020, 89 halaman; Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Gastritis merupakan kondisi peradangan mukosa lambung yang ditandai dengan nyeri epigastrium, sendawa, mual, muntah, perdarahan dan hematemesis. Salah satu penyebab gastritis yaitu penggunaan NSAID (*non-steroidal anti inflammatory drug*). Bawang merah mengandung banyak antioksidan salah satunya yaitu flavonoid. Kulit bawang merah banyak ditinggalkan sebagai limbah. Kandungan flavonoid pada kulit bawang merah tiga hingga lima kali lipat lebih tinggi daripada bagian yang biasa dikonsumsi. Flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang mampu memperbaiki kondisi gastritis.

Tujuan penelitian ini yaitu menguji efek gastroprotektif ekstrak kulit bawang merah pada tikus *wistar* jantan yang diinduksi asam mefenamat. Sampel pada penelitian ini yaitu 28 ekor tikus *wistar* jantan yang terbagi dalam 4 kelompok yaitu, kelompok K0 (normal), kelompok K1 (penyembuhan fisiologis), kelompok P1 (ekstrak kulit bawang merah dosis 600 mg/kgBB/hari), dan kelompok P2 (ekstrak kulit bawang merah dosis 1200 mg/kgBB/hari). Dosis asam mefenamat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 23,25 mg/ekor/hari per sonde. Induksi asam mefenamat dilakukan pada hari ke-1 sampai hari ke-7 kemudian dilanjutkan pemberian ekstrak kulit bawang merah pada hari ke-8 sampai hari ke-14. Analisis data yang digunakan yaitu uji *Kruskall Wallis* lalu dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

Uji *Kruskall Wallis* menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok. Uji *Mann Whitney* antara kelompok K0 dan K1 menunjukkan adanya perbedaan signifikan yang berarti bahwa asam mefenamat 23,25 mg/ekor/hari menyebabkan kondisi gastritis. Hambatan pada COX-1 dan COX-2 menyebabkan penurunan sekresi prostaglandin yang berfungsi melindungi mukosa lambung. Prostaglandin yang menurun mengakibatkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, peningkatan sekresi HCl, dan stasis pembuluh darah mukosa lambung sehingga terjadi inflamasi mukosa lambung. Uji *Mann Whitney* antara kelompok K1 dengan P1 dan K1 dengan P2 menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$) yang berarti ekstrak kulit bawang merah mampu memperbaiki kondisi gastritis lebih baik daripada penyembuhan fisiologis. Flavonoid mampu menghambat sekresi H^+ dan meningkatkan produksi prostaglandin. Uji *Mann Whitney* antara kelompok K0 dan P2 menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit bawang merah dosis 1200 mg/kgBB/hari mampu memperbaiki kondisi lambung tikus kelompok P2 hingga mencapai kondisi yang sama dengan kelompok K0 (normal).

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Gastroprotektif Ekstrak Kulit Bawang Merah pada Tikus *Wistar* Jantan yang Diinduksi Asam Mefenamat”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua saya Papa Nugroho, drs. dan Mama Lilik Ekowati yang telah memberikan doa dan dukungan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
2. dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. dr. Rena Normasari, M. Biomed. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan arahan dan nasehat kepada saya selama menjadi mahasiswa;
4. Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes selaku dosen pembimbing utama dan dr. Nindya Shinta Rumastika, M. Ked., Sp.THT-KL selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing saya selama penulisan skripsi ini;
5. dr. Desie Dwi Wisudanti, M. Biomed selaku dosen penguji I dan dr. Irawan Fajar Kusuma, M.Sc., Sp.PD selaku dosen penguji II yang telah memberikan saran dan masukan sehingga naskah skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
6. Guru-guru saya di jenjang SD, SMP, dan SMA, serta dosen-dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah memberikan ilmu terbaiknya selama ini;
7. Analis laboratorium farmakologi, biokimia, dan patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember;

8. Sahabat saya Titis Putri Wulandari dan Bella Saphira Evani yang selalu membantu dan mendukung saya dalam keadaan apapun;
9. Sahabat masa kecil saya, Muhammad Dzaky Akbar yang selalu memberikan dukungan jarak jauh;
10. Sahabat saya Yunita Anggraeni, Maulydia Evaginanti, dan Almas Fahrana yang selalu mendukung dan mendengarkan keluh kesah saya selama penulisan skripsi ini;
11. Teman-teman kelompok penelitian ini, Titis, Bagas, Sidha, dan Rafi yang selalu memberikan dukungan selama penelitian;
12. Rekan-rekan sejawat Ligamen, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember angkatan 2016;
13. Adik - adik angkatan 2017, 2018, dan 2019 yang telah membantu proses penelitian serta memberikan semangat dan dukungan selama menempuh penelitian;
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi banyak kalangan.

Jember, Februari 2020

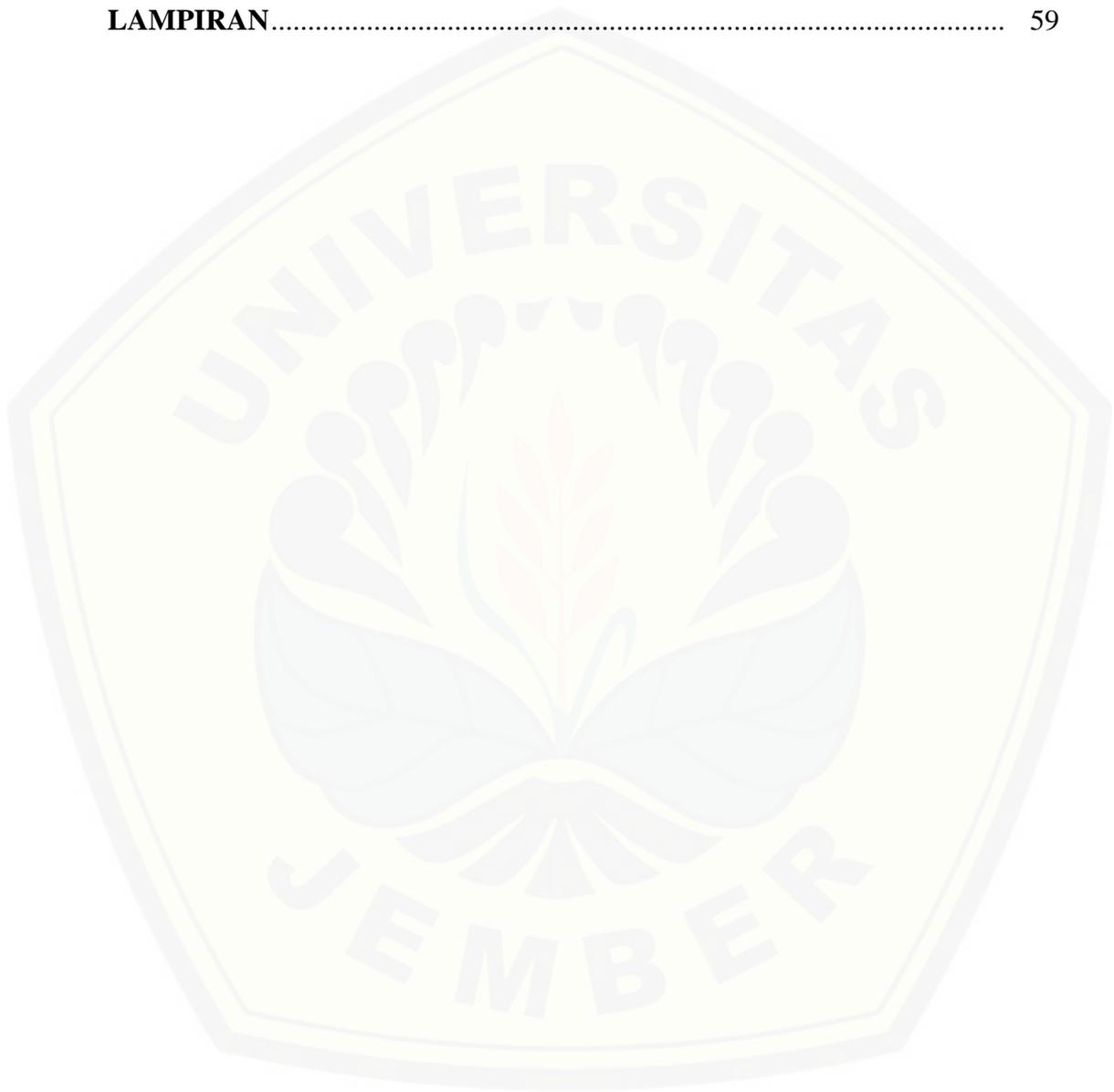
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
HALAMAN PRAKATA	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. DASAR TEORI	4
2.1 Gastritis	4
2.2 Patogenesis Gastritis Akibat NSAID	6
2.3 Anatomi Lambung	8
2.4 Histologi Lambung	10
2.5 Fisiologi Lambung	14
2.6 Terapi Farmakologi Gastritis	17
2.7 Asam Mefenamat	22
2.7.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Asam Mefenamat	22
2.7.2 Efek Samping	

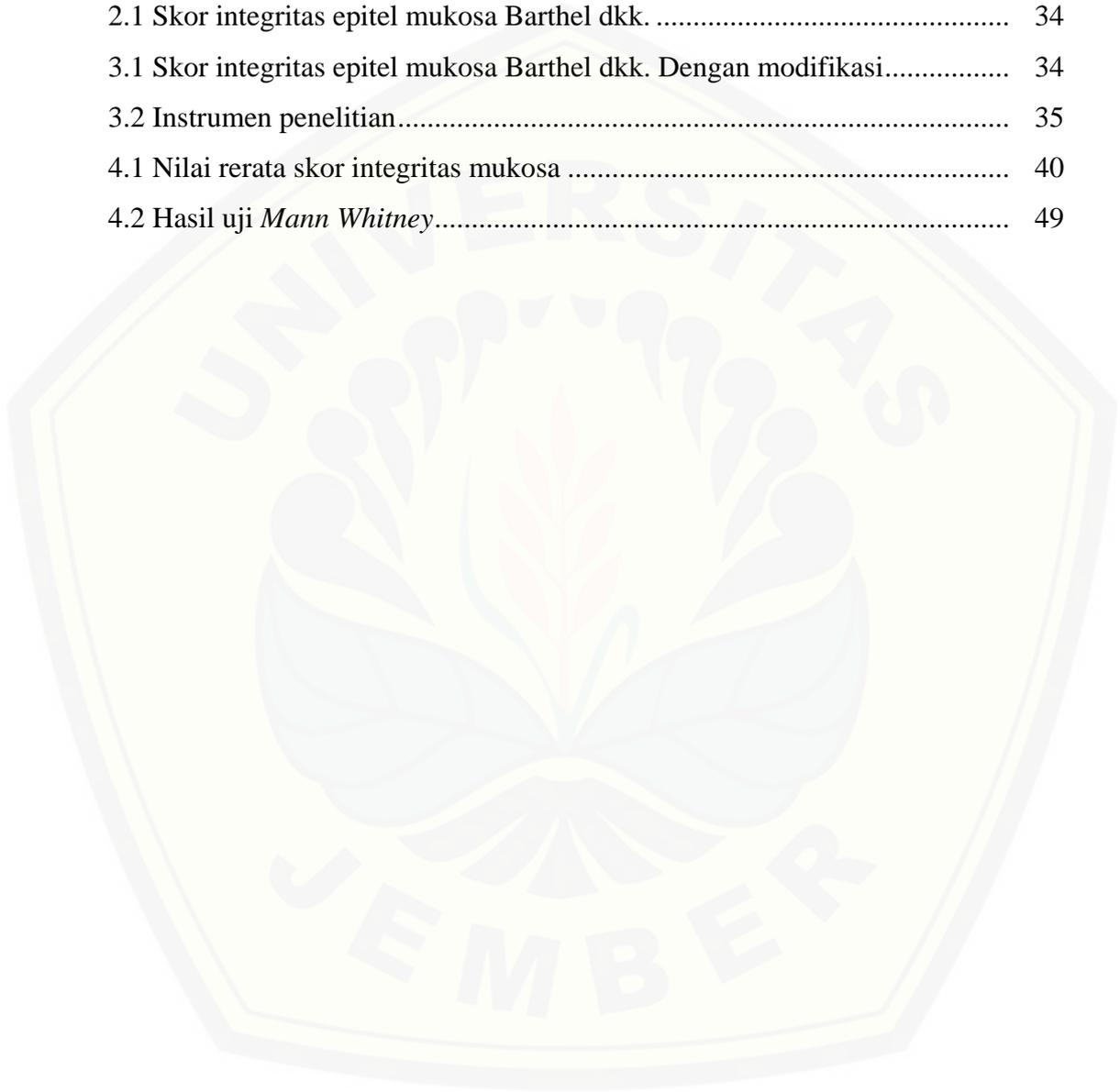
Asam Mefenamat terhadap Lambung	23
2.8 Bawang Merah	23
2.8.1 Kandungan Zat Aktif Kulit Bawang Merah	24
2.9 Pengaruh Kulit Bawang Merah pada Gastritis	25
2.10 Kerangka Konsep.....	28
2.11 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB 3. METODE PENELITIAN	30
3.1 Jenis Penelitian.....	30
3.2 Rancangan Penelitian	30
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.4.1 Populasi.....	32
3.4.2 Sampel	32
3.4.3 Besar Sampel	32
3.5 Jenis dan Sumber Data.....	33
3.6 Variabel Penelitian.....	33
3.7 Definisi Operasional.....	33
3.8 Instrumen Penelitian	34
3.9 Prosedur Penelitian.....	36
3.9.1 Uji Kelayakan Etik.....	36
3.9.2 Ekstraksi Kulit Bawang Merah.....	36
3.9.3 Perlakuan Hewan Coba.....	37
3.9.4 Pembuatan Preparat Histopatologi.....	37
3.10 Analisis Data.....	38
3.11 Alur Penelitian	39
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Data Hasil Pengamatan Histopatologi Lambung.....	40
4.2 Analisis Data.....	48
4.3 Efek Gastroprotektif Ekstrak Kulit Bawang Merah terhadap Histopatologi Lambung Tikus <i>Wistar</i>	
.....	49

BAB 5 PENUTUP	54
5.1 Kesimpulan	54
5.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	59



DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Skor integritas epitel mukosa Barthel dkk.	34
3.1 Skor integritas epitel mukosa Barthel dkk. Dengan modifikasi.....	34
3.2 Instrumen penelitian.....	35
4.1 Nilai rerata skor integritas mukosa	40
4.2 Hasil uji <i>Mann Whitney</i>	49



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Histopatologi gastritis akibat asam mefenamat	6
2.2 Histologi mukosa lambung bagian korpus	10
2.3 <i>Gastric Pit</i>	14
2.4 Hubungan keseimbangan fisiologi lambung dengan cedera mukosa.....	17
2.5 Struktur kimia asam mefenamat	22
2.6 Kerangka konsep	28
3.1 Rancangan penelitian.....	30
3.2 Alur penelitian	39
4.1 Gambaran histopatologi kelompok K0 pembesaran 40X.....	41
4.2 Gambaran histopatologi kelompok K0 pembesaran 100X.....	42
4.3 Gambaran histopatologi kelompok K0 pembesaran 400X.....	42
4.4 Gambaran histopatologi kelompok K1 pembesaran 40X.....	43
4.5 Gambaran histopatologi kelompok K1 pembesaran 100X.....	43
4.6 Gambaran histopatologi kelompok K1 pembesaran 400X.....	44
4.7 Gambaran histopatologi kelompok P1 pembesaran 40X.....	45
4.8 Gambaran histopatologi kelompok P1 pembesaran 100X.....	45
4.9 Gambaran histopatologi kelompok P1 pembesaran 400X.....	46
4.10 Gambaran histopatologi kelompok P2 pembesaran 40X.....	47
4.11 Gambaran histopatologi kelompok P2 pembesaran 100X.....	47
4.12 Gambaran histopatologi kelompok P2 pembesaran 400X.....	48

BAB 1. PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Gastritis merupakan kondisi peradangan mukosa lambung yang ditandai dengan nyeri epigastrium, sendawa, mual, muntah, perdarahan, dan hematemesis. Data WHO pada tahun 2015 menunjukkan angka kejadian gastritis global yaitu 4.910.693 kasus. Angka tersebut menjadikan gastritis sebagai kasus terbanyak dalam kategori penyakit pencernaan. Gastritis dapat bersifat akut, kronis, difus, atau lokal (Shafira dkk., 2016). Gastritis dapat disebabkan oleh berbagai hal, salah satunya NSAID (*non-steroidal anti inflammatory drug*). Efek utama NSAID terhadap gastritis yaitu hambatan terhadap enzim COX (*cyclooxygenase*). Penghambatan ini mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin yang berguna dalam perlindungan mukosa lambung. Pada gastritis akibat NSAID dapat ditemui adanya infiltrasi limfosit dan PMN (*Polymorphonuclear neutrophils*), edema lamina propria, dan pelebaran kapiler darah (Pasaribu dkk., 2013). Asam mefenamat merupakan salah satu jenis NSAID yang sering digunakan masyarakat luas. Data profil penggunaan NSAID di Indonesia pada tahun 2018 menunjukkan bahwa penggunaan asam mefenamat tanpa resep dokter yaitu sebesar 62,40%. Penggunaan NSAID tanpa resep dilakukan masyarakat dalam jangka waktu lebih dari satu bulan untuk mengatasi nyeri (Soleha, 2018).

Asam mefenamat tergolong dalam kelompok NSAID non-selektif. Asam mefenamat mampu menghambat COX-1 dan COX-2 (Shafira dkk., 2016). Penghambatan ini menyebabkan tidak terbentuknya prostaglandin yang bersifat sebagai sitoprotektif terhadap mukosa lambung. Penurunan produksi prostaglandin akan meningkatkan probabilitas terjadinya cedera sel pada mukosa lambung. Pemberian asam mefenamat 23,25 mg/hari selama 7 hari pada tikus *wistar* menyebabkan kondisi gastritis (Sembiring dkk., 2017).

Bawang merah merupakan produk hortikultura terbesar kedua setelah tomat (Arshad dkk., 2017). Bawang merah mengandung banyak antioksidan yang mengalami penurunan aktivitas seiring dalamnya lapisan (Dalimunthe, 2018). Kulit bawang merah mengandung flavonoid yang dapat memperbaiki kerusakan

lambung akibat gastritis. Senyawa fenolik dan *quercetin* yang diisolasi dari kulit bawang merah 3-5 kali lebih banyak daripada bagian yang biasa dikonsumsi (Skerget dkk., 2009). Flavonoid dapat meningkatkan produksi prostaglandin pada mukosa lambung yang akan menurunkan sekresi ion H^+ dan meningkatkan produksi mukus (Pasaribu dkk., 2013). Aktivitas flavonoid yang telah disebutkan sebelumnya diharapkan dapat menurunkan peradangan lambung, respons cedera sel, dan jumlah infiltrasi sel radang pada mukosa lambung. Flavonoid dalam bahan lain mampu memperbaiki kondisi gastritis pada tikus yang diinduksi asam mefenamat. Flavonoid dalam lengkuas mampu memperbaiki kerusakan mukosa lambung tikus yang diinduksi asam mefenamat ditandai dengan jumlah sel radang PMN yang lebih sedikit (Pasaribu dkk., 2013). Sari buah nenas yang mengandung flavonoid dapat memperbaiki kondisi gastritis akut pada tikus yang diinduksi asam mefenamat (Sembiring dkk., 2017). Flavonoid yang terdapat pada Madu Manuka dilaporkan mampu melindungi mukosa lambung tikus dari kerusakan histopatologis akibat induksi etanol (Almasaudi dkk., 2016). Flavonoid dalam bawang merah mampu memperbaiki kerusakan lambung tikus yang diinduksi oleh *indomethacin*. Perbaikan kerusakan lambung tersebut ditandai dengan penurunan indeks ulkus lambung sebesar 75% yang mengindikasikan efek gastroprotektif pemberian bawang merah (Alqasoumi, 2015). Mukosa lambung tikus yang diinduksi *indomethacin* lalu diberikan *quercetin* menunjukkan gambaran histopatologi mendekati normal (Khaleel dkk., 2015)

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa asam mefenamat memicu peradangan lambung (Pasaribu dkk., 2013, Shafira dkk., 2016, dan Sembiring dkk., 2017). Penggunaan asam mefenamat secara berlebihan dapat memicu terjadinya gastritis. Jumlah penelitian tentang pemanfaatan kulit bawang merah yang masih rendah memberikan inspirasi peneliti dalam penelitian ini. Oleh karena itu peneliti ingin membuktikan bahwa ekstrak etanol kulit bawang merah dapat memperbaiki kondisi gastritis yang diinduksi oleh asam mefenamat melalui gambaran histopatologi lambung tikus *wistar*.

1. 2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah terdapat efek gastroprotektif ekstrak kulit bawang merah pada tikus *wistar* jantan yang diinduksi asam mefenamat ?

1. 3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian dalam penelitian ini yaitu menguji efek gastroprotektif ekstrak kulit bawang merah pada tikus *wistar* jantan yang diinduksi asam mefenamat.

1. 4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu sebagai berikut:

- a. Bagi peneliti, meningkatkan kemampuan dalam penulisan karya ilmiah dan membuktikan adanya efek gastroprotektif ekstrak kulit bawang merah pada tikus *wistar* jantan yang diinduksi asam mefenamat.
- b. Bagi masyarakat, sebagai tambahan pengetahuan mengenai alternatif bahan makanan yang memiliki efek gastroprotektif terhadap gastritis.
- c. Bagi peneliti selanjutnya, menambah referensi dan inspirasi untuk pengembangan penelitian lebih lanjut tentang penentuan dosis efektif dan dosis efektif maksimum ekstrak kulit bawang merah terhadap gastritis.

BAB 2. DASAR TEORI

2.1 Gastritis

Gastritis adalah proses inflamasi yang terjadi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Diagnosis gastritis paling sering ditegakkan hanya dengan melihat kondisi klinis pasien. Penyebab gastritis antara lain infeksi bakteri *Helicobacter pylori*, penggunaan antibiotik, autoimun, virus, dan konsumsi NSAID. Manifestasi klinis gastritis tidak khas. Namun, pada pasien gastritis dapat ditemui keluhan berupa dispepsia, nyeri *epigastrium*, sendawa, serta mual. Gastritis diklasifikasikan menjadi gastritis akut dan gastritis kronik. Gastritis akut merupakan proses peradangan mukosa lambung sementara. Gastritis akut pada umumnya tidak menimbulkan gejala, tetapi dapat dijumpai berbagai derajat nyeri *epigastrium*, mual, dan muntah (Kasper dkk., 2015). Pada kasus berat, dapat terjadi erosi mukosa, ulkus, perdarahan, hematemesis, dan melena (Sembiring dkk., 2017). Gastritis kronis biasanya lebih ringan daripada gastritis akut tetapi gejalanya berlangsung lebih lama. Mual serta perasaan tidak nyaman pada abdomen bagian atas dapat terjadi disertai muntah. Namun kejadian hematemesis pada gastritis kronik jarang terjadi. Penyebab tersering gastritis kronis yaitu infeksi bakteri *Helicobacter pylori*. Penyebab lain yang lebih jarang terjadi yaitu autoimun, cedera radiasi dan refluks empedu kronik (Kumar dkk., 2018).

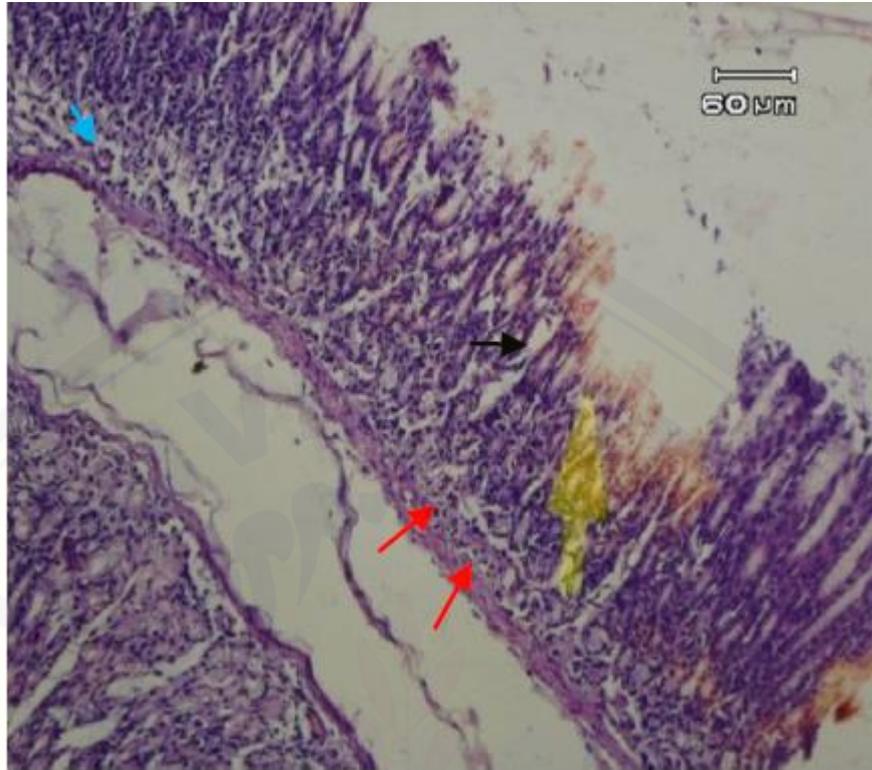
Pada gastritis kronis, penyebab paling sering yaitu infeksi *Helicobacter pylori*. Patofisiologi gastritis akibat *H.pylori* dibagi menjadi dua yaitu gastritis kronis non atrofi predominasi antrum dan gastritis kronis atrofi multifokal. Ciri khas gastritis kronis non atrofi predominasi antrum antara lain terdapat inflamasi moderat pada mukosa antrum, inflamasi ringan di korpus atau tanpa inflamasi di korpus. Regio antrum tidak ditemukan atrofi maupun metaplasia. Kondisi klinis pasien biasanya asimtomatis, namun memiliki risiko perjalanan penyakit berlanjut pada tukak duodenum. Gastritis kronis atrofi multifokal memiliki karakteristik berupa inflamasi pada hampir seluruh mukosa. Inflamasi yang terjadi biasanya sangat berat hingga ditemukan atrofi atau metaplasia pada regio antrum dan

korpus. Gastritis kronis atropi multifokal merupakan faktor risiko utama displasia epitel mukosa lambung dan karsinoma lambung (Setiati dkk., 2011).

Gastritis akibat NSAID memiliki patofisiologi yang berbeda dari gastritis jenis lainnya yang telah disebutkan. NSAID terdapat berbagai macam kelompok dan memiliki tingkat keparahan efek samping terhadap saluran pencernaan yang berbeda. Asam mefenamat merupakan NSAID golongan non-selektif. Hambatan secara sistemik terhadap enzim COX-1 dan COX-2 oleh asam mefenamat mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin (Setiati dkk., 2011). Pada saluran pencernaan, prostaglandin berperan sebagai agen pelindung mukosa lambung (Setiati dkk., 2011; Kasper dkk., 2015). Prostaglandin berfungsi menghambat sekresi asam lambung, memicu sekresi ion HCO_3^- serta mukus, dan menjaga aliran darah mukosa (Kasper dkk., 2015). Penghambatan produksi prostaglandin dan penurunan produksi ion bikarbonat akibat NSAID menyebabkan kekuatan pelindung lambung akan turun sehingga mukosa lambung lebih rentan terhadap cedera. Risiko peradangan mukosa lambung akibat NSAID bergantung pada dosis, durasi serta tipe NSAID yang digunakan. Faktor lain yang memengaruhi inflamasi mukosa lambung akibat NSAID yaitu, usia, riwayat perdarahan gastrointestinal sebelumnya, dan penggunaan steroid (Setiati dkk., 2011). Penurunan sekresi mukus dan bikarbonat diprediksi menjadi penyebab kenaikan risiko gastritis pada orang dewasa dengan usia lebih tua (Kumar dkk., 2018).

Kerusakan jaringan lokal juga dapat terjadi akibat asam mefenamat. NSAID bersifat asam serta memiliki pKa lebih rendah daripada pH lambung (Silbernagl dan Lang, 2000). pKa yang rendah mengindikasikan suatu zat merupakan asam kuat. Semakin rendah pKa maka semakin tinggi kelarutannya dalam air. Hal ini menyebabkan NSAID dapat berdifusi non-ionik ke dalam sel-sel mukosa sehingga kerusakan jaringan lokal dapat terjadi (Silbernagl dan Lang, 2000).

2.2 Patogenesis Gastritis Akibat NSAID



Gambar 2.1 Histopatologi gastritis akibat asam mefenamat (Sumber: Sembiring dkk., 2017)

Gastritis akut ringan sulit dikenali secara histologis karena edema lamina propria hanya sebatas edema moderat dengan kongesti vaskular ringan. Permukaan epitel tetap utuh disertai beberapa neutrofil yang tersebar. Adanya neutrofil pada seluruh bagian saluran cerna merupakan kondisi abnormal yang menandakan adanya peradangan aktif. Semakin parah derajat kerusakan mukosa, dapat pula ditemui erosi atau hilangnya epitel superfisial seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2.1. Hal ini menyebabkan terbentuknya infiltrat neutrofil mukosa dan eksudat purulen. Bercak gelap diantara mukosa hiperemis juga dapat ditemui sebagai manifestasi dari perdarahan (Kumar dkk., 2018). Secara histologis, kondisi gastritis akut ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang PMN, edema lamina propria, hiperemia mukosa hingga erosi mukosa (Kasper dkk., 2018; Kumar dkk., 2018; Pasaribu dkk., 2013).

Pada kondisi peradangan sistemik, membran fosfolipid akan menghasilkan asam arakidonat yang dikatalisis oleh enzim fosfolipase A₂. Asam arakidonat dibantu enzim COX-1 dan COX-2 akan menghasilkan tromboksan A₂, prostaglandin, dan prostasiklin. Mediator inflamasi tersebut diperlukan tubuh untuk memberi sinyal inflamasi. Asam mefenamat sebagai salah satu obat golongan NSAID akan menghambat kerja COX-1 dan COX-2 sehingga respons inflamasi tidak terbentuk. Penghambatan COX-1 menyebabkan penurunan proteksi mukosa lambung (Greenberger dkk., 2016). Meskipun peran COX-1 dalam proteksi mukosa lambung lebih besar daripada COX-2, kedua isoenzim ini berkontribusi penting dalam perlindungan mukosa lambung. Risiko inflamasi mukosa lambung tertinggi terdapat pada konsumsi NSAID non-selektif. NSAID menghambat aktivitas prostaglandin *synthase* yang kemudian menghambat produksi prostaglandin di saluran pencernaan sehingga terjadi akumulasi asam arakidonat intrasel. Agen selektif COX-2 tetap memiliki efek gastropati atau gastritis (Greenberger dkk., 2016). Konsumsi NSAID akan menurunkan produksi prostaglandin secara sistemik. Pada saluran cerna, prostaglandin dan prostasiklin berperan sebagai faktor pertahanan mukosa lambung dari efek korosif HCl. Prostaglandin pada mukosa lambung berfungsi menghambat sekresi HCl oleh sel parietal, meningkatkan produksi mukus dan ion bikarbonat, serta menjaga aliran darah mukosa. Penurunan produksi prostaglandin menyebabkan peningkatan sekresi HCl, penurunan sekresi *mucin* dan ion bikarbonat, dan penurunan tingkat proliferasi sel epitel (Kasper dkk., 2015). Penghambatan terhadap prostaglandin oleh NSAID akan menyebabkan penurunan laju aliran darah mukosa lambung. Stasis aliran darah mukosa menyebabkan adhesi neutrofil pada endotel pembuluh darah mukosa kemudian memicu cedera sel. Keberadaan neutrofil tersebut akan memicu respons imunologis lebih lanjut. Radikal bebas dan protease yang dihasilkan dari respons imunologis akan merusak mukosa lambung secara langsung (Kasper dkk., 2015).

Senyawa NSAID dapat menyebabkan inflamasi mukosa lambung melalui efek topikal secara langsung. Aspirin dan NSAID lainnya merupakan golongan asam lemah yang akan tetap dalam bentuk *nonionized* dan lipofilik dalam cairan

lambung. Sifat lipofilik tersebut akan memudahkan NSAID bermigrasi ke dalam sel epitel melewati membran fosfolipid. Di dalam sel epitel, NSAID akan terionisasi dan memicu cedera sel. NSAID dapat memicu difusi kembali ion hidrogen ke dalam sel epitel mukosa lambung sehingga terjadi cedera sel. NSAID secara topikal dapat mengubah susunan lapisan mukus permukaan sehingga mampu menyebabkan ion H^+ dan pepsin berdifusi kembali ke dalam sel. Hal ini akan menyebabkan cedera sel lebih lanjut (Silbernagl dan Lang, 2000).

Peneliti menggunakan skor integritas epitel mukosa oleh Barthel dkk. (2003) sebagai dasar penilaian histopatologi lambung tikus yang diinduksi asam mefenamat. Sumber tersebut digunakan karena dua alasan yaitu sistem skoring dianggap sangat umum untuk menggambarkan kondisi perubahan mukosa dan tidak adanya sistem skoring maupun *grading* untuk kondisi gastritis lainnya yang dapat digunakan oleh peneliti sesuai kemampuannya. Tabel skor integritas epitel mukosa yang dimaksud dapat dilihat pada Tabel 2.1. Sistem skoring oleh Barthel dkk. (2003) ternyata kurang menggambarkan hasil penelitian ini sehingga peneliti melakukan modifikasi terhadap sistem tersebut yang dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 2.1 Skor integritas epitel mukosa Barthel, dkk. (2003)

Skor	Integritas Epitel Mukosa
0	tidak ada perubahan patologis
1	deskuamasi epitel
2	erosi epitel superfisial (gap 1-10 sel epitel/lesi)
3	ulserasi epitel (gap >10 sel epitel/lesi)

2.3 Anatomi Lambung

Lambung (gaster) merupakan bagian *tractus gastrointestinalis* yang memiliki kemampuan dilatasi paling besar dan berbentuk seperti huruf J. Lambung terletak diantara *esophagus pars abdominalis* dan *intestinum tenue*. Lambung berada pada regio *epigastrium*, *umbilicalis*, dan *hypocondriacum sinistra abdomen*. (Drake dkk., 2012). Pembagian regio lambung terdiri atas 4 regio, yaitu *pars cardiaca*, *fundus gastricus*, *corpus gastricum*, dan *pars pylorica*. *Pars cardiaca* di sebelah kanan fundus merupakan bagian yang mengelilingi lubang *esophagus* yang masuk ke dalam lambung. *Fundus gastricus* merupakan

area yang terletak di atas *ostium cardiacum*. *Corpus gastricum* merupakan daerah terbesar dan terluar lambung. *Pars pylorica* merupakan regio paling distal dari lambung yang terbagi menjadi *antrum pyloricum* yang lebar dan *canalis pyloricum* yang sempit. Bagian paling distal dari *pars pylorica gaster* yaitu *pylorus*. Lapisan otot sirkular pada *pylorus* mengalami penebalan dan kontriksi kuat sehingga membentuk *Musculus sphincter pylori* secara fungsional. Penebalan cincin *musculorum* atau *sphincter pyloricum* mengelilingi lubang distal lambung, yaitu *ostium pyloricum* (Schünke dkk., 2011). Kontraksi otot yang kuat pada *pylorus* menyebabkan *canalis pyloricum* menjadi sempit. *Curvatura gastrica major* memiliki lengkungan yang mencapai lien. Dari sisi ventral, sebagian besar permukaan lambung tertutup lobus kiri hepar yang mencapai abdomen atas kiri. *Curvatura gastrica major* merupakan letak perlekatan *ligamentum gastrosplenicum*. *Bursa omentalis* terletak di belakang lambung sebagai celah peritoneal yang sempit dengan pankreas sebagai dinding belakang. Lambung dibungkus peritoneum sehingga dapat bergeser dengan baik terhadap organ-organ di sekitarnya. Hal ini sangat penting dalam mempertahankan fungsi peristaltik. *Curvatura minor* merupakan tempat perlekatan *omentum minus* pada sisi kanan lambung (Drake dkk., 2012).

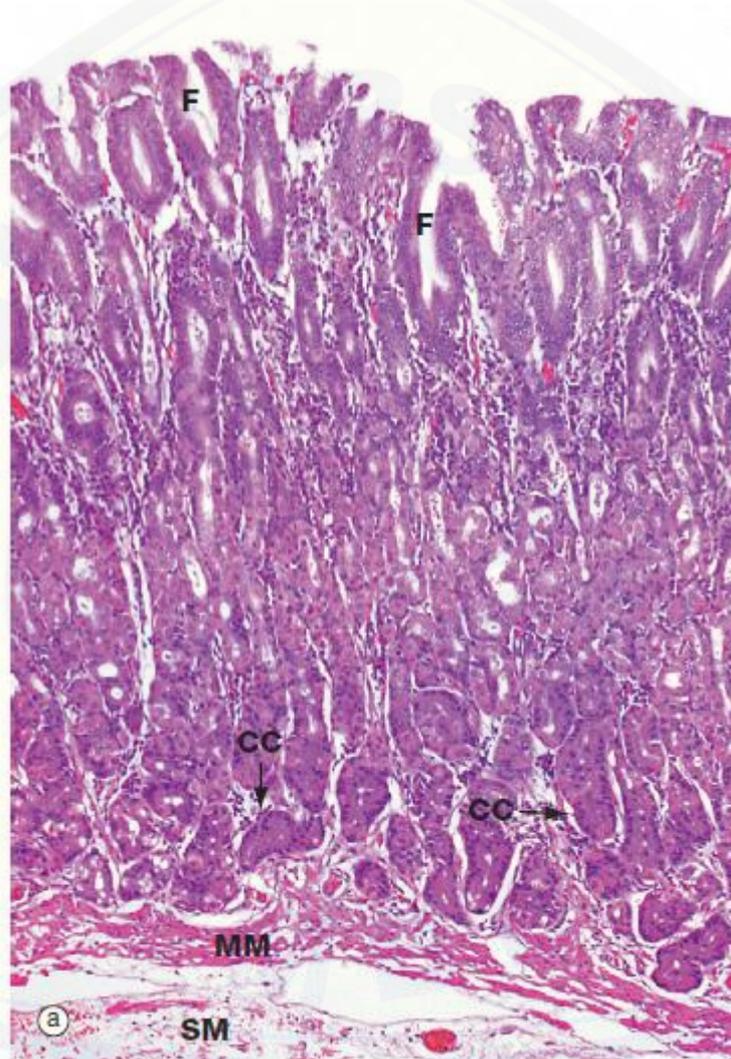
Dinding keseluruhan lambung memiliki tebal sekitar 3-10 mm. Lapisan *tunica muscularis* lambung terdiri dari 3 lapis otot yaitu:

1. lapisan otot longitudinal (*stratum longitudinale*) yang dominan di *curvatura gastrica major*;
2. lapisan otot melingkar dalam (*stratum circulare*) yang mencolok di *corpus gastricum* dan paling kuat di *canalis pyloricum*;
3. lapisan otot oblik paling dalam (*fibrae obliquae*) yang terbentuk dari *stratum circulare* dan dapat diamati dengan baik di *corpus*.

Tiga lapis otot pada lambung berfungsi mendukung gerakan mengguncang (Schünke dkk., 2011). Gerakan mengguncang dengan kuat menyebabkan komponen makanan padat dalam cairan lambung dapat bertumbukan dengan dinding lambung. Hentakan yang kuat antara komponen makanan dengan dinding lambung memungkinkan makanan dihancurkan hingga berukuran sekitar 1 mm.

Campuran komponen makanan yang telah hancur diharapkan mampu melewati *ostium pylorus* tanpa hambatan. Lipatan-lipatan memanjang, *plicae gastricae*, tersusun membentuk *canalis gastricus* yang dapat mengarahkan cairan lambung dari pintu masuk lambung menuju ke *pylorus* dengan cepat (Drake dkk., 2012).

2.4 Histologi Lambung



Gambar 2.2 Histologi mukosa lambung bagian korpus. CC: *chief cells*; MM: muskularis mukosa; SM: submukosa; F: Foveola (Sumber: Young dkk., 2014)

Secara histologis lambung terdiri atas 5 lapisan yaitu mukosa, lamina muskularis mukosa, submukosa, tunika muskularis eksterna, dan tunika serosa yang dapat dilihat pada Gambar 2.2. Lapisan mukosa terdiri atas epitel

permukaan, kelenjar lambung, lamina propria, dan pembuluh darah. Lapisan submukosa merupakan jaringan ikat padat yang berisi pembuluh darah dan saraf. Lapisan muskularis mukosa memiliki 2 lapis otot yaitu otot polos sirkular di dalam dan otot polos longitudinal di luar. Tunika muskularis eksterna terdiri atas tiga lapis otot yang arah seratnya berbeda, yaitu *oblique*, sirkular, dan longitudinal. Tunika serosa terdiri atas jaringan ikat dan peritoneum viseral (Eroschenko, 2013).

Seluruh regio lambung menampakkan struktur ruggae. Lapisan mukosa dan submukosa yang berlipat secara longitudinal mengakibatkan terbentuknya ruggae pada lambung. Ruggae terbentuk ketika otot polos pada muskularis mukosa berkontraksi. Lipatan tersebut bersifat sementara yang terlihat jelas saat lambung kosong. Ketika lambung meregang akibat adanya makanan, ruggae akan menghilang sehingga terlihat lapisan mukosa yang halus. Lubang-lubang kecil atau *gastric pit* terlihat pada permukaan lumen lambung. *Gastric pit* merupakan lipatan epitel permukaan ke dalam jaringan ikat lamina propria di bawahnya (Eroschenko, 2013).

Kelenjar lambung tubular terletak di bawah epitel lumen dan bermuara langsung ke dalam *gastric pit*. Letak muara kelenjar lambung dalam *gastric pit* memungkinkan kelenjar untuk menyalurkan sekresi ke dalam lumen lambung secara langsung. Kelenjar lambung turun melalui lamina propria ke dalam muskularis mukosa. Sel penyusun kelenjar lambung yaitu *mucous neck cell*, sel parietal, dan *chief cell*. *Mucous neck cell* berada tepat di bawah *gastric pit* dan diselingi oleh sel parietal di daerah leher kelenjar. Nukleus pada *mucous neck cell* berbentuk bundar dan berada pada regio basal. Sel parietal berukuran besar berbentuk piramid dengan nukleus bundar dan sitoplasma berwarna merah muda (asidofilik). Sel parietal merupakan sel yang paling jelas terlihat dan berada pada bagian atas kelenjar. Sel parietal banyak terdapat pada sepertiga hingga setengah bagian atas kelenjar lambung. *Chief cell* tampak basofilik dan berada pada setengah bagian bawah kelenjar lambung. *Chief cell* mengandung granula sekretorik yang berisi pepsinogen. Pepsinogen merupakan hasil sekresi *chief cell* yang akan berubah menjadi pepsin akibat suasana asam dalam lambung. Fungsi

utama pepsin yaitu memecah molekul besar protein menjadi peptida yang lebih kecil. Setiap kelenjar lambung memiliki 3 regio yaitu ismus, leher, dan fundus. Ismus kelenjar berada pada pertemuan kelenjar lambung dan *gastric pit* yang dilapisi oleh sel epitel dan sel parietal. Leher kelenjar berada di bawah ismus dan terdiri atas *mucous neck cell* serta beberapa sel parietal. Fundus kelenjar berada pada bagian dalam dan terdiri atas *chief cell* serta beberapa sel parietal. Kelenjar kardia yang terbatas pada regio kardia lambung berfungsi menetralkan refluks lambung dan melindungi dinding esofagus. Kelenjar pada regio ini terutama disusun oleh sel mukosa. Komponen utama sekret lambung yaitu pepsinogen, asam hidroklorida, mukus, faktor intrinsik, air, lisozim, dan elektrolit. *Mucous neck cell* dan sel epitel permukaan mengeluarkan lapisan kental mukus yang berguna untuk melindungi, menutupi, dan melumasi permukaan dalam lambung dari efek korosif getah lambung (Eroschenko, 2013).

Pada pertemuan antara esofagus dan lambung, epitel skuamosa berubah menjadi epitel silindris selapis. Sel epitel silindris tersebut merupakan penghasil mukus dalam jumlah besar. Mukus yang dihasilkan akan menempel pada epitel permukaan sehingga mampu membentuk lapisan protektif. Getah lambung yang korosif bagi dinding lambung bagian dalam dapat dicegah oleh mukus. Fundus dan korpus menempati porsi 2/3 ukuran lambung. Kedua regio tersebut memiliki struktur histologi yang mirip. Pembagian regio lambung secara histologis yaitu kardia, fundus/korpus, dan *pylorus* (Eroschenko, 2013).

Pada epitel permukaan mukosa lambung, jenis sel penyusun di tiap regio tetap sama. Lapisan mukosa terdiri atas epitel permukaan, lamina propria, dan muskularis mukosa. Permukaan dalam lambung dilapisi oleh sel epitel silindris selapis. Sel epitel juga melapisi sepanjang struktur *gastric pit* hingga ke dasar. Sel epitel permukaan memiliki nukleus berbentuk oval yang terdapat pada regio basal. Sitoplasma sel epitel permukaan mengandung butir musigen sehingga tampak pucat. Lamina propria merupakan jaringan ikat longgar yang mengisi ruang-ruang diantara kelenjar lambung di bawah epitel hingga muskularis mukosa. Lamina propria terdiri atas serat kolagen dan retikular halus. Nukleus fibroblas, nodulus limfatik, limfosit, pembuluh darah dan sel jaringan ikat longgar tersebar dalam

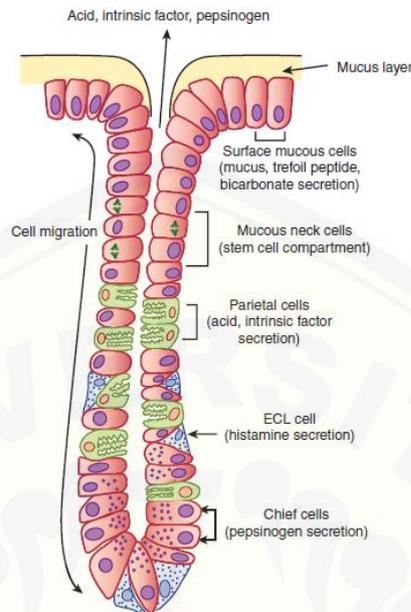
lamina propria. Lapisan muskularis mukosa merupakan batas luar dari lapisan mukosa. Muskularis mukosa memiliki berkas otot polos sirkular di bagian dalam dan longitudinal di bagian luar. Berkas otot polos meluas ke dalam lamina propria dan berjalan diantara kelenjar menuju epitel permukaan (Eroschenko, 2013).

Lapisan submukosa dengan jaringan yang lebih padat berada di bawah muskularis mukosa. Pada kondisi lambung kosong, lapisan submukosa dapat meluas masuk ke dalam rugae. Pada lapisan ini terdapat jaringan padat *irregular* dan banyak serat kolagen. Pembuluh limfe juga dapat dijumpai pada lapisan submukosa. Pembuluh darah berupa kapiler, arteriol besar, dan venula menempati lapisan ini. Kelompok-kelompok ganglion parasimpatis pleksus saraf submukosa (Meissner) dapat ditemukan di bagian dalam lapisan submukosa (Eroschenko, 2013).

Muskularis eksterna terdiri atas tiga lapis otot polos yaitu oblique di bagian dalam, sirkular di bagian tengah, dan longitudinal di bagian luar. Pleksus saraf mienterikus (Auerbach) berada diantara lapisan otot sirkular dan longitudinal. Di bawah lapisan muskularis eksterna terdapat lapisan serosa. Lapisan serosa terdiri atas lapisan tipis jaringan ikat yang melapisi muskularis eksterna. Mesotelium skuamosa dari peritoneum viseral menutupi lapisan muskularis eksterna (Eroschenko, 2013).

Pada regio pylorus, *gastric pit* masuk lebih dalam daripada *gastric pit* pada korpus atau fundus. Epitel mukosa kolumnar selapis yang juga melapisi *gastric pit*. Kelenjar pylorus bermuara ke dasar *gastric pit*. Sekresi mukus oleh kelenjar pylorus berfungsi untuk melindungi mukosa pylorus. Enzim lisozim dalam sekret kelenjar pylorus berguna untuk menghancurkan bakteri di lambung. Kelenjar pylorus merupakan kelenjar tubular sehingga memiliki percabangan bergulung yang mengandung sekret mukus. Sel pada kelenjar pylorus merupakan sel kolumnar tinggi dengan musigen sehingga terlihat pucat. Nukleus sel kelenjar pylorus terdapat pada bagian basal. Lamina propria mukosa pylorus berisi jaringan limfatik difus serta nodulus limfatik. Otot polos muskularis mukosa terletak di bawah nodulus limfatik (Eroschenko, 2013).

2.5 Fisiologi Lambung



Gambar 2.3 *Gastric pit* (Sumber: Barret dkk., 2016)

Mukosa gaster memiliki banyak kelenjar dengan berbagai sekret. Kelenjar pada regio kardia dan pilorus menghasilkan mukus sebagai pelindung mukosa lambung. Pada fundus dan korpus, kelenjar-kelenjar lambung mengandung sel parietal (oxyntic) yang mensekresikan HCl (asam hidroklorida). Sel lain pada kelenjar fundus dan korpus yaitu *chief cell* yang memproduksi pepsinogen. Sekret-sekret ini kemudian bercampur dengan mukus yang dihasilkan oleh *mucous neck cells* yang terdapat pada leher kelenjar. Beberapa kelenjar bermuara pada *gastric pit* seperti pada Gambar 2.3 yang terbuka pada mukosa. Mukus juga dihasilkan bersama dengan HCO_3^- (ion bikarbonat) oleh sel epitel permukaan yang berada diantara kelenjar-kelenjar (Barret dkk., 2016).

Lambung memiliki banyak pasokan darah dan limfe. Pasokan saraf parasimpatik berasal dari nervus vagus dan pasokan saraf simpatik berasal dari *celiac plexus*. Lambung menambahkan getah pencernaan dalam volume signifikan ke dalam makanan yang masuk. Sebelum makanan masuk mulut, lambung telah mempersiapkan dirinya untuk mencerna makanan. Fase sebelum makanan masuk ini disebut *cephalic phase* yang dapat dipengaruhi oleh preferensi

makanan. Setelah *cephalic phase*, terdapat *gastric phase* yang ditandai dengan adanya sekresi yang signifikan secara kuantitatif. Fase terakhir yaitu *intestinal phase* yang terjadi ketika makanan telah meninggalkan lambung. Setiap fase lambung erat kaitannya dengan stimulasi lokal maupun sistemik.

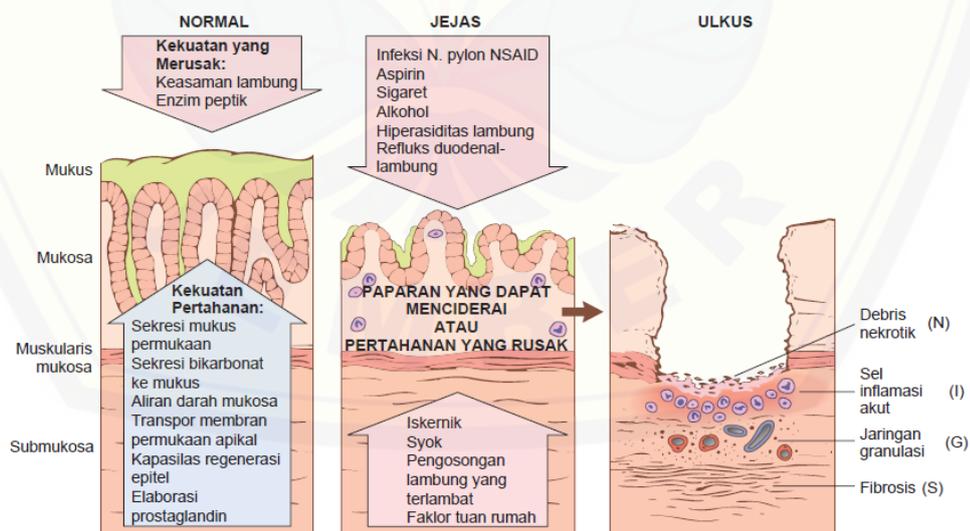
Sekresi lambung berasal dari kelenjar di dalam dinding lambung yang bermuara pada lumen. Sel epitel permukaan merupakan lokasi lain dari sekret lambung. Sel epitel permukaan memproduksi utamanya mukus dan bikarbonat untuk melindungi lambung dari getah lambung yang korosif. Sekret lain yaitu trefoil peptida yang akan menjaga stabilitas lapisan mukus-bikarbonat. Sekret kelenjar lambung menghasilkan zat berbeda-beda di tiap regio. Perbedaan paling terlihat yaitu pada kelenjar di regio fundus. Kelenjar di fundus memiliki sel parietal yang menghasilkan HCl (asam hidroklorida) dan faktor-faktor intrinsik. *Chief cells* juga dapat ditemukan pada kelenjar di regio fundus. *Chief cells* menghasilkan pepsinogen dan *gastric lipase*. Asam yang disekresikan oleh sel parietal berfungsi untuk sterilisasi makanan dan inisiasi hidrolisis dari berbagai makromolekul. Faktor intrinsik penting untuk absorbs vitamin B₁₂ atau kobalamin. Pepsinogen merupakan precursor dari pepsin yang akan menginisiasi pencernaan protein. Lipase lambung (*gastric lipase*) akan menginisiasi pencernaan lemak (Barret dkk., 2016).

Terdapat tiga stimulus primer dari sekresi lambung yang memiliki peran spesifik masing-masing dalam memenuhi fungsi lambung. Gastrin merupakan hormon yang disekresikan oleh *G cells* di regio antrum sebagai respons neurotransmitter spesifik yang disekresikan dari ujung-ujung saraf enterik, yaitu GRP (*gastrin-releasing peptide*). Stimulus lain yang menjadi pemicu sekresi gastrin yaitu keberadaan oligopeptida di dalam lumen lambung. Gastrin kemudian disalurkan melalui aliran darah menuju kelenjar di fundus untuk selanjutnya berikatan dengan reseptor pada sel parietal, *chief cells*, dan sel ECL (*enterochromaffin-like cells*) dan mengaktifasi sekresi. ECL kemudian mengeluarkan histamin yang menjadi pemicu sekresi sel parietal melalui ikatan pada reseptor H₂. Stimulasi terakhir bagi sel parietal dan *chief cells* yaitu asetilkolin yang dilepaskan dari ujung-ujung saraf enterik di fundus.

Sekresi lambung yang terjadi selama *cephalic phase* teraktivasi oleh nervus vagus yang berasal dari area di otak yang disebut *dorsal vagal complex*. Stimulus dari nervus vagus ke lambung menyebabkan pelepasan GRP dan asetilkolin sehingga memicu fungsi sekretorik. Ketika makanan ditelan, unsur-unsur dalam makanan akan merangsang sekresi gastrin dalam jumlah banyak. Keberadaan fisik makanan akan menimbulkan distensi lambung sehingga merangsang “vago-vagal” dan refleks lokal yang semakin meningkatkan sekresi selama *gastric phase*. Makanan berperan sebagai buffer keasaman lambung sehingga mampu bertindak sebagai *feedback inhibitory signal* yang akan menghentikan sekresi melalui jalur pelepasan somatostatin. Somatostatin menghambat sekresi *G cells*, sel ECL, dan sel parietal. Hal ini menjelaskan alasan sekresi lambung berhenti ketika makanan telah meninggalkan lambung menuju usus halus (Barret dkk., 2016).

Sel parietal lambung merupakan sel yang memiliki karakteristik khusus untuk memenuhi fungsi sebagai penghasil asam. Sel parietal dilengkapi mitokondria sebagai penghasil energi untuk menjalankan H^+ , K^+ -ATPase, atau pompa proton yang bertugas memindahkan ion H^+ keluar dari sel parietal melawan gradien konsentrasi sebesar lebih dari satu juta kali lipat. Pada posisi istirahat, pompa proton terisolasi di dalam kompartemen membran sel parietal yang disebut tubulovesikel. Tubulovesikel akan berfusi dengan invaginasi membran apikal (kanalikuli) ketika sel parietal memulai aktivitas sekresinya. Fungsi dari kanalikuli yaitu memperluas area membran apikal dan memposisikan pompa proton untuk memulai aktivitas sekresi HCl. Membran apikal memiliki kanal lain yaitu kanal potasium, yang bertugas menyediakan ion K^+ untuk bertukar dengan H^+ . Kanal Cl^- pada membran apikal sel parietal yang berfungsi menyediakan *counterion* bagi sekresi HCl. Sekresi proton disertai dengan pelepasan ion bikarbonat dengan jumlah ekuivalen ke dalam pembuluh darah. Ion bikarbonat akan menetralkan suasana asam dalam lambung agar mencapai tingkat keasaman yang optimal (Barret dkk., 2016).

Tiga agen agonis sel parietal berikatan dengan reseptor yang berbeda pada membran basolateral. Agonis-agonis yang dimaksud yaitu gastrin, histamin, dan asetilkolin. Gastrin dan asetilkolin mendukung sekresi HCl dengan cara meningkatkan konsentrasi kalsium bebas di sitosol. Histamin meningkatkan sekresi HCl dengan meningkatkan cAMP (*cyclic adenosine 3',5'-monophosphate*) intrasel. Efek dari *second messenger* yang akan terjadi yaitu modulasi transpor dan morfologi dari sel parietal. Dua jalur aktivasi yang berbeda tersebut bekerja secara sinergistik sehingga efek yang terjadi akan lebih besar jika terdapat stimulus dari histamin dan gastrin atau asetilkolin, atau tiga jalur stimulus bekerja sekaligus. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat sekresi yang tinggi dapat dipicu oleh perubahan yang relatif kecil dari kemampuan setiap jalur stimulus tersebut. Sinergisme kerja *second messenger* ini berguna dalam terapi karena sekresi HCl dapat diinhibisi secara signifikan dengan melakukan penghambatan terhadap salah satu dari 3 jalur agonis tersebut. Jalur yang paling banyak dihambat dalam proses terapi farmakologis yaitu jalur histamin. Penghambatan ini dilakukan menggunakan agen antagonis reseptor H₂ untuk menangani efek sekresi HCl yang berlebihan (Barret dkk., 2016).



Gambar 2.4 Hubungan keseimbangan fisiologi lambung dengan cedera mukosa (Sumber: Kumar dkk., 2018).

2.6 Terapi Farmakologi Gastritis

Terapi farmakologi gastritis dapat ditempuh melalui beberapa jalur yaitu supresi asam lambung, penggunaan analog prostaglandin, dan antasida.

1. Obat-obat *suppressor* asam lambung

Obat golongan ini bertujuan mengurangi produksi asam lambung sehingga diharapkan tingkat keasaman lambung dapat menurun. Golongan ini memiliki 2 jenis obat yaitu inhibitor pompa proton dan antagonis reseptor histamin H₂.

a. Inhibitor pompa proton (PPI)

PPI (*Proton Pump Inhibitor*) merupakan *suppresor* sekresi asam lambung paling efektif. Obat ini bekerja melalui penghambatannya terhadap pompa H⁺, K⁺-ATPase lambung (pompa proton). Beberapa obat yang termasuk golongan ini yaitu omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, dan pantoprazol. Obat-obat tersebut merupakan alfa-piridilmetilsulfinil benzimidazol yang memiliki substituen berbeda pada gugus piridin atau benzimidazol. PPI membutuhkan suasana asam untuk aktivasi senyawanya. Senyawa ini masuk ke dalam sel parietal melalui aliran darah. PPI bersifat sebagai basa lemah sehingga berakumulasi dalam kanalikuli sel parietal. Aktivasi senyawa ini melibatkan proton sebagai katalisator dengan produk akhir berupa sulfenamida tiofilat atau asam sulfenat yang terjadi di sel parietal. Senyawa yang teraktivasi ini kemudian membentuk ikatan kovalen dengan gugus sulfhidril dari sistein di bagian ekstrasel dari pompa H⁺, K⁺-ATPase. Ikatan dengan sistein 813 sangat penting dalam penghambatan sekresi asam. Produksi asam harian dapat berkurang hingga 95% atau bahkan lebih dengan pemberian PPI dosis cukup. Level normal sekresi asam akan kembali tercapai setelah molekul pompa baru masuk ke dalam lumen. PPI tidak stabil pada pH rendah. Granul tersebut terlindungi dalam cangkang gelatin atau tablet salut enterik. Granul dalam sediaan oral akan larut pada pH basa sehingga obat tidak akan diurai di esofagus dan lambung. PPI mengalami absorpsi yang berlangsung cepat dan banyak terikat pada protein. Metabolisme obat ini terjadi di hati oleh sistem sitokrom P450. Metabolit

sulfat dari obat ini akan diekskresikan melalui urin atau feses. PPI memiliki waktu paruh selama 2 jam namun durasi kerjanya lebih panjang. Penurunan dosis *lansoprazole* pada pasien dengan penyakit hati perlu dipertimbangkan karena bersihan berkurang secara signifikan. Bersihan obat lain dapat turun akibat penghambatan PPI pada beberapa enzim sitokrom P450 di hati. Beberapa obat yang mengalami penurunan bersihan yaitu *benzodiazepine*, warfarin, dan fenitoin. Efek samping PPI yaitu mual, nyeri abdomen konstipasi, flatulensi, dan diare. Penggunaan *omeprazole* jangka panjang akan menurunkan kemampuan absorpsi vitamin B12. Penggunaan terapeutik PPI ditujukan untuk meningkatkan proses penyembuhan ulkus lambung dan duodenum, serta mengobati GERD (*Gastro-Esophageal Reflux Disease*). PPI merupakan terapi utama pada sindrom Zollinger-Ellison (Goodman dan Gilman, 2001).

b. Antagonis reseptor histamin H₂

Antagonis reseptor H₂ bekerja sebagai kompetitor reversibel histamin untuk berikatan pada reseptor H₂ di membran basolateral sel parietal. Beberapa obat golongan ini yaitu simetidin, ranitidin, famotidin, dan nizatidin. Efek utama dari antagonis reseptor H₂ yaitu penurunan sekresi asam basal dan produksi asam yang distimulasi. Obat golongan ini efektif dalam menurunkan produksi asam di malam hari (nokturnal) yang dipengaruhi aktivitas basal sel parietal. Relevansi klinis dari hal ini yaitu tingkat keasaman nokturnal merupakan faktor utama dalam penyembuhan ulkus duodenum. Penyembuhan ulkus duodenum dapat dicapai dengan pemberian antagonis H₂ sekali sehari di antara waktu makan malam dan tidur. Antagonis reseptor H₂ dapat berguna bagi penderita GERD yang mendapat terapi PPI karena di malam hari masih terdapat sekresi asam. Antagonis reseptor H₂ mengalami absorpsi segera setelah pemberian oral. Konsentrasi puncak dicapai setelah 1-3 jam. Jumlah obat ini yang berikatan dengan protein hanyalah sebagian kecil. Sebanyak 10-35% obat ini dimetabolisme di hati. Ekskresi obat ini terjadi di ginjal melalui proses filtrasi dan sekresi tubular. Dosis obat antagonis

reseptor H₂ harus diturunkan pada pasien dengan penurunan bersihan kreatinin. Keempat jenis obat ini memiliki sediaan oral. Simetidin, ranitin, dan famotidine tersedia dalam bentuk intravena. Pemberian intravena mampu mencapai kadar terapeutik dengan segera yang dipertahankan selama beberapa jam. Efek samping yang terjadi umumnya ringan seperti diare, sakit kepala, mengantuk, kelelahan, nyeri otot, dan konstipasi. Antagonis reseptor H₂ mampu menembus *barrier* plasenta dan dieksresikan dalam air susu ibu. Semua obat yang menghambat sekresi asam lambung dapat mengubah kecepatan absorpsi antagonis reseptor H₂ sehingga memengaruhi bioavailabilitasnya. Simetidin memiliki daya hambat terhadap sitokrom P450 terbesar dalam golongan obat ini. Hal ini dapat meningkatkan kadar obat-obat lain yang merupakan substrat dari sitokrom P450. Obat-obat ini antara lain warfarin, fenitoin, beberapa benzodiazepine, antidepresan trisiklik, dan karbamazepin. Indikasi terapeutik utama untuk antagonis reseptor H₂ yaitu mempercepat penyembuhan ulkus lambung dan duodenum, pengobatan GERD tanpa komplikasi, dan profilaksis ulkus akibat stress (Goodman dan Gilman, 2001).

2. Analog prostaglandin

Prostaglandin PGE₂ dan PGI₂ adalah prostaglandin yang diproduksi mukosa lambung dan berfungsi menghambat produksi asam melalui pengikatan reseptor EP₃ pada sel parietal. Pengikatan prostaglandin terhadap reseptor EP₃ menyebabkan penghambatan adenilil siklase dan penurunan kadar AMP siklik intrasel. PGE mampu mencegah terjadinya ulkus lambung karena bersifat sitoprotektif. Sifat sitoprotektif ini meliputi stimulasi sekresi musin dan bikarbonat serta peningkatan aliran darah mukosa. NSAID menghambat prostaglandin sehingga prostaglandin sintetik diperlukan untuk mengurangi kerusakan mukosa akibat NSAID. Misoprostol adalah analog prostaglandin E₁ dengan tambahan gugus metal ester pada C₁. Hal ini menyebabkan misoprostol memiliki potensi serta durasi antisekretori yang lebih tinggi. Pemindahan gugus hidroksi dari C₁₅ ke C₁₆ disertai penambahan satu gugus

metal menghasilkan peningkatan aktivitas jika diberikan secara oral, peningkatan durasi kerja, dan perbaikan profil keamanan obat. Tingkat penghambatan sekresi asam lambung oleh misoprostol bergantung pada dosis. Dosis oral 100-200 μ g menyebabkan penghambatan signifikan pada sekresi asam basal sebesar 85-95%. Dosis yang sama menghasilkan hambatan sekresi asam distimulasi sebesar 75-85%. Misoprostol diabsorpsi dengan cepat dan mengalami metabolisme ekstensif membentuk asam misoprostol. Metabolit utama obat ini yang bersifat aktif yaitu asam misoprostol. Perubahan bentuk ini terjadi di sel parietal. Penghambatan produksi asam tercapai 30 menit setelah pemberian dosis tunggal. Waktu puncak obat ini yaitu 60 sampai 90 menit dan mampu bertahan hingga 3 jam. Makanan dan antasida menurunkan kecepatan absorpsi misoprostol. Waktu paruh eliminasi asam bebas misoprostol yaitu 20-40 menit. Sebagian besar asam misoprostol diekskresikan melalui urin. Efek samping misoprostol paling sering dijumpai yaitu diare. Misoprostol dapat menyebabkan eksaserbasi klinis pada pasien penderita radang usus sehingga penggunaannya harus dihindari. Misoprostol dikontraindikasikan selama kehamilan karena menyebabkan abortus akibat peningkatan kontraksi uterus. Indikasi utama misoprostol yaitu pencegahan ulkus mukosa lambung akibat NSAID (Goodman dan Gilman, 2001).

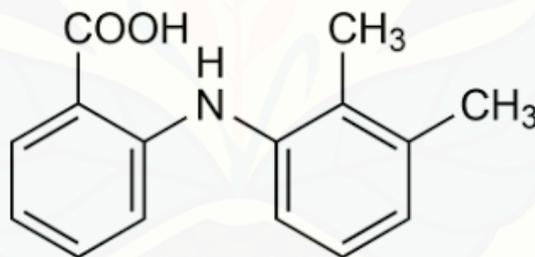
3. Antasida

Efektivitas antasida bergantung pada laju disolusi bentuk sediaan, reaktivitas terhadap asam, efek fisiologi kation, kelarutan dalam air, serta keberadaan makanan dalam lambung. Keberadaan makanan dapat meningkatkan pH lambung hingga mencapai 5 dan memperpanjang efek netralisasi antasida selama 2 jam. Isi lambung yang mengalami alkalinisasi memicu peningkatan motilitas lambung melalui kerja gastrin. Antasida dibersihkan dari lambung kosong dalam waktu 30 menit. Antasida yang mengandung aluminium, kalsium, atau magnesium tingkat absorpsinya kurang sempurna dibandingkan antasida yang mengandung NaHCO_3 . Absorpsi senyawa ini yang tidak ternetralisasi akan menyebabkan alkalosis. Gangguan asam basa akibat antasida bersifat sementara dan secara klinis tidak signifikan pada individu

dengan fungsi ginjal normal. Kemampuan mengubah pH lambung dan urin yang dimiliki antasida menyebabkan perubahan laju disolusi, absorpsi, bioavailabilitas, serta eliminasi ginjal sejumlah obat (Goodman dan Gilman, 2001).

2.7 Asam Mefenamat

Asam mefenamat merupakan golongan NSAID turunan asam *N*-fenilanranilat. Aktivitas biologis golongan obat ini telah ditemukan pada tahun 1950-an. Penggunaan asam mefenamat diindikasikan hanya untuk analgesia dan untuk meredakan gejala dismenorhea primer. Asam mefenamat telah digunakan untuk meredakan nyeri rematik, cedera jaringan lunak, nyeri pada otot rangka, serta dismenorhea. Obat ini tidak dianjurkan untuk anak-anak dan wanita hamil. Asam mefenamat merupakan asam fenilantranilat yang mengalami *N*-substitusi (Goodman dan Gilman, 2001).



Gambar 2.5 Struktur kimia asam mefenamat (Sumber: Goodman dan Gilman, 2001)

2.7.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Asam Mefenamat

Asam mefenamat memiliki kemampuan antiradang, antipiretik, dan analgesik. Asam mefenamat menunjukkan kerja pusat dan perifer pada uji analgesia. Senyawa ini mendapat sifat-sifat tersebut terutama karena hambatannya pada enzim COX (*cyclooxygenase*). Asam mefenamat termasuk NSAID non-selektif yang berarti mampu menghambat COX-1 dan COX-2. Konsentrasi puncak di dalam plasma akan dicapai dalam 2 sampai 4 jam. Waktu paruh asam mefenamat yaitu antara 2 sampai 4 jam. Sekitar 50% dosis asam mefenamat

diekskresi dalam urin sebagai metabolit 3-hidroksimetil terkonjugasi dan metabolit 3-karboksil serta konjugatnya. Sebanyak 20% dosis obat ini ditemukan dalam feses sebagai metabolit 3-karboksil tidak terkonjugasi (Goodman dan Gilman, 2001).

2.7.2 Efek Samping Asam Mefenamat terhadap Lambung

Efek samping yang paling umum terjadi melibatkan sistem saluran pencernaan. Efek samping biasanya dirasakan berupa dispepsia dan diare. Gangguan pencernaan ini diduga akibat hambatan terhadap COX-1 dan COX-2 sehingga sekresi prostaglandin menurun. Prostaglandin diperlukan sebagai inhibitor sekresi asam lambung serta memicu sekresi ion bikarbonat. Penghambatan produksi prostaglandin akan meningkatkan kerentanan lambung terhadap cedera mukosa. Sistem pertahanan mukosa lambung terhadap asam lambung menurun. NSAID dapat mengubah susunan lapisan mukus permukaan sehingga ion H^+ dan pepsin dapat berdifusi kembali ke dalam mukosa dan menimbulkan cedera sel. Beberapa jenis NSAID merupakan asam lemah yang dapat berdifusi ke dalam sel epitel mukosa lambung secara non-ionik (Silbernagl dan Lang, 2000). Kemampuan difusi tersebut dicapai akibat NSAID tidak terionisasi di dalam suasana asam lambung sehingga bersifat lipofilik. Hal ini menyebabkan mukosa lambung mengalami peradangan yang ditandai dengan mukosa hiperemis, infiltrasi PMN dan sel limfosit, edema lamina propria, serta pelebaran pembuluh darah kapiler (Kasper dkk., 2018; Kumar dkk., 2018; Pasaribu dkk., 2013).

2.8 Bawang Merah

Bawang merah (*Allium cepa* var. *ascalonicum*) merupakan salah satu hasil pertanian terbanyak di Indonesia. Bawang merah banyak dimanfaatkan sebagai bumbu penyedap makanan serta bahan obat tradisional. Bawang merah merupakan tanaman sempurna yang hidup semusim dan banyak tersebar di Indonesia. Akar tanaman bawang merah terdiri dari akar pokok, akar adventif, dan bulu akar. Akar bawang merah berwarna putih dan dapat tumbuh sedalam 30 cm.

Batang tanaman ini berbentuk seperti cakram (batang sejati) dan beruas-ruas. Tempat tumbuh akar tepat berada di bawah cakram. Bagian atas batang sejati merupakan umbi lapis yang terbentuk dari modifikasi pangkal daun. Buah bawang merah merupakan umbi lapis berbentuk bulat berwarna merah keunguan (Pitojo, 2003).

Bawang merah dalam taksonomi termasuk dalam kingdom Plantae, divisi Spermatophyta, Subdivisi Angiospermae. Tumbuhan ini masuk kedalam kelas Monocotyledonae, yaitu tumbuhan berbiji dengan 1 kotiledon. Ordo tumbuhan ini merupakan Liliales dengan famili Liliaceae. Famili Liliaceae memiliki tulang daun yang tersusun sejajar dan akar serabut. Genus bawang merah yaitu *Allium*. Nama spesies bawang merah yaitu *Allium cepa* var. *ascalonicum* (Pitojo, 2003).

Bawang merah merupakan salah satu sumber flavonoid dan bioaktif lain yang dapat dikonsumsi. Flavonoid dalam bawang merah terbukti menurunkan kadar MDA (*malondialdehyde*) ulkus lambung tikus yang diinduksi etanol 80% dan menurunkan indeks ulkus lambung tikus sebesar 75% pada tikus yang diinduksi indomethacin (Alqasoumi, 2015). Efek perbaikan ini berasal dari modulasi pembentukan prostaglandin yang dimediasi enzim *cyclooxygenase* (Al-Fayez dkk., 2006). Perasan bawang merah dilaporkan mampu memperbaiki topografi mukosa lambung tikus melalui penurunan infiltrasi sel radang (Ige dkk., 2016). Pemberian ekstrak bawang merah sebelum induksi etanol mampu memperbaiki status peroksidasi lipid plasma dengan meningkatkan level SOD (*superoxide dismutase*) dan menurunkan kadar MDA secara signifikan. Penurunan kadar MDA merupakan *marker* peran bawang merah dalam inhibisi peroksidasi lipid lambung (Ige dkk., 2016).

2.8.1 Kandungan Zat Aktif Kulit Bawang Merah

Bagian kulit dari bawang merah mengandung banyak antioksidan. Aktivitas antioksidan umbi bawang merah mengalami penurunan signifikan seiring dalamnya lapisan. Kulit bawang merah memiliki potensi sebagai agen antikanker karena kandungan senyawa fitokimia di dalamnya (Elsyana dan Tutik, 2018). Kadar flavonoid yang tinggi dalam kulit bawang merah berperan sebagai

antioksidan, anti-inflmasi, peningkatan imun, dan antikanker. Flavonoid memiliki efek anti-inflamasi pada kaki tikus yang diinduksi karagenan (Ghosh dkk., 2019). Pada penelitian oleh Elberry dkk. (2014), ekstrak *methanol* kulit bawang merah terbukti memperbaiki kondisi *hyperplasia* pada tikus *wistar* model APH (*athypical prostatic hyperplasia*). Kemampuan proteksi tersebut diduga akibat potensi antiinflamasi dan efek imunomodulasi dalam kulit bawang merah. Hasil penelitian oleh Elsyana dan Tutik (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit bawang merah positif mengandung flavonoid, saponin, dan tannin. Penelitian tersebut juga menunjukkan adanya toksisitas ekstrak etanol kulit bawang merah terhadap larva udang *Artemia salina Leach* dengan nilai LC_{50} sebesar 248,86 $\mu\text{g/ml}$. Kulit bawang merah berpotensi memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker secara *in vitro*. Pada penelitian lain oleh Siti Rahayu dkk. (2015), fraksi air ekstrak kulit bawang merah positif mengandung flavonoid, polifenol, saponin, terpenoid, dan alkaloid. Fraksi *n*-heksana dalam penelitian tersebut menunjukkan kulit bawang merah positif mengandung saponin, steroid, dan terpenoid. Fraksi etil asetat dalam penelitian yang sama menunjukkan kulit bawang merah positif mengandung flavonoid, polifenol, dan alkaloid. Ekstrak etanol kulit bawang merah pada dosis 600 mg/kgBB dilaporkan mampu melindungi sel hepar dari kerusakan oleh parasetamol (Dalimunthe, 2018).

Manfaat bawang merah dalam berbagai hal diduga akibat kadungan flavonoid di dalamnya. Kadar flavonoid dalam bawang merah paling banyak ditemukan pada kulit daripada umbinya (Dalimunthe, 2018 dan Lee dkk., 2014). Flavonoid yang terdapat dalam kulit bawang merah merupakan golongan flavonol. Flavonol yang utamanya terdeteksi sebagai glikosida dari quecetin dan kempferol dalam bawang merah, telah teridentifikasi sebagai komponen utama dalam aktivitas antioksidan. Flavonoid utama dalam kulit bawang merah yaitu quercetin dalam bentuk terkonjugasinya. *Quercetin* dilaporkan mampu menurunkan volume sekresi lambung, konsentrasi pepsin, serta meningkatkan pH lambung pada tikus yang diinduksi *indomethacin* (Shakeerabanu dkk., 2011).

2.9 Pengaruh Kulit Bawang Merah pada Gastritis

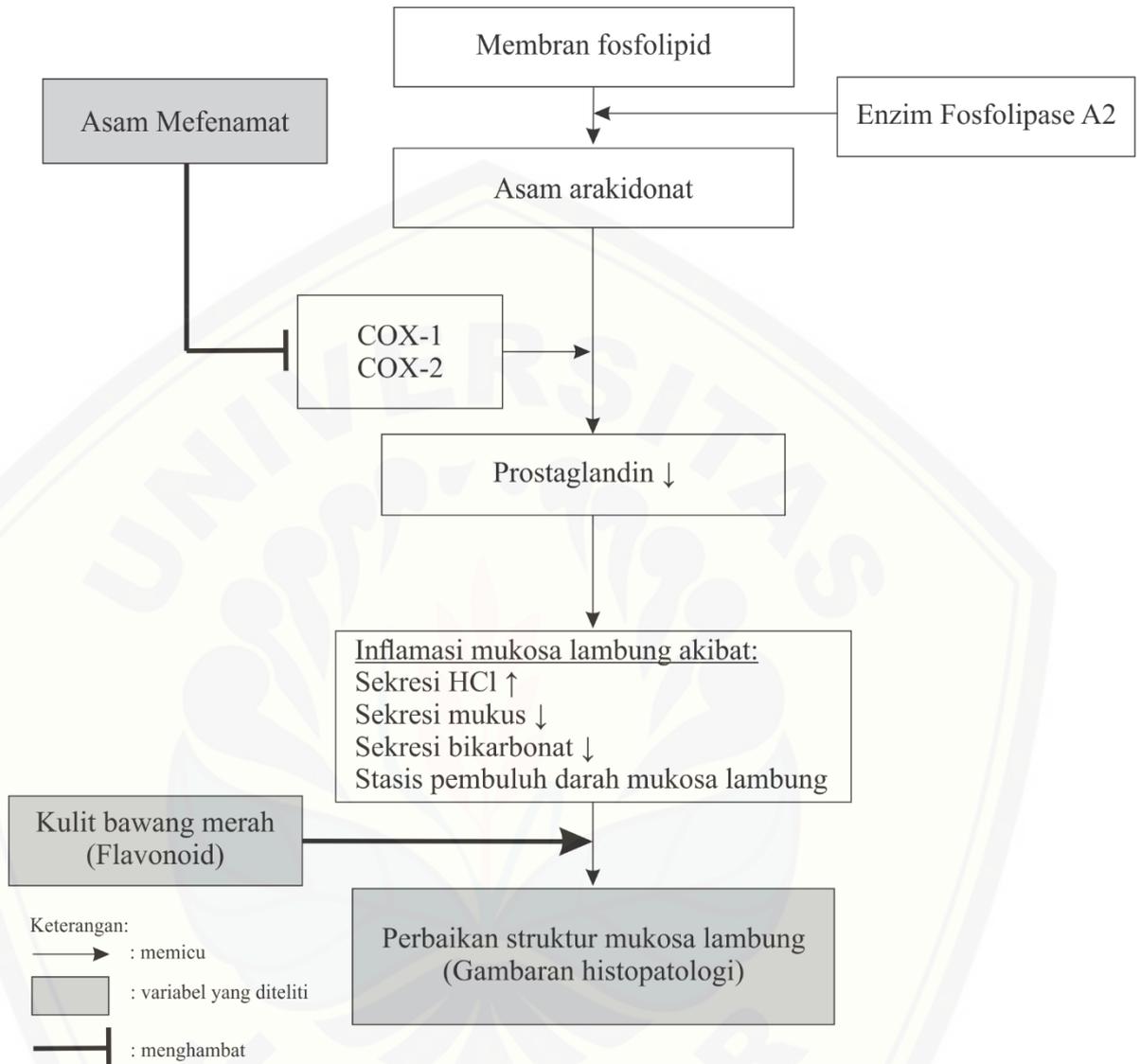
Flavonoid dalam kulit bawang merah dapat memperbaiki kerusakan mukosa lambung. Penelitian oleh Saleh Alqasoumi (2015) menunjukkan bahwa flavonoid dalam bawang merah mampu memperbaiki kerusakan lambung tikus yang diinduksi oleh *indomethacin*. Perbaikan kerusakan lambung tersebut ditandai dengan penurunan indeks ulkus lambung sebesar 75% yang mengindikasikan efek gastroprotektif pemberian bawang merah. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan perbaikan kerusakan mukosa lambung pada tikus yang diberi suspensi bawang merah sebelum induksi etanol 80%. Flavonoid mampu menurunkan produksi histamin oleh sel mast melalui inhibisi *histidine decarboxylase* (Borelli dan Izzo, 2000).

Penelitian lain oleh Almasaudi dkk. (2016), flavonoid dalam Madu Manuka mampu meningkatkan produksi glikoprotein pada tikus model ulkus yang diinduksi etanol. Flavonoid dilaporkan mampu mempertahankan level *glutathione* pada mukosa lambung serta menurunkan kadar MDA. Mukus lambung dan *glutathione* bertindak sebagai molekul pelindung melawan kerusakan mukosa lambung (Cnubben dkk., 2011). Mekanisme paling penting dari flavonoid sebagai agen anti-ulkus yaitu aktivitas antioksidan, seperti yang terlihat pada *garcinol*, rutin, dan *quercetin* (Mota dkk., 2009). Aktivitas antioksidan dari flavonoid meliputi pembersihan ROS, kelasi ion logam transisi, peningkatan antioksidan enzimatik dan nonenzimatik, dan reduksi degradasi oksidatif lemak. Rutin yang merupakan salah satu golongan flavonoid telah menunjukkan potensi antigastritis melalui kapasitas netralisasi asam dan stimulasi sekresi mukus pada tikus yang diinduksi HCl/etanol (Jeong, 2009). Cedera sel dan jaringan mukosa lambung akibat gastritis disebabkan oleh toksisitas ROS. Lipid peroksidasi dan radikal bebas diduga kuat sebagai patogen pada cedera lambung tikus. ROS juga berperan dalam patogenesis iskemia mukosa gastrointestinal pada tikus model yang diinduksi NSAID maupun etanol. Cedera sel akibat radikal bebas melibatkan proses peroksidasi lipid yang mampu menghancurkan membran sel melalui pelepasan komponen-komponen intrasel seperti enzim lisosom sehingga mengakibatkan kerusakan lebih lanjut. Radikal bebas memicu kerusakan mukosa

melalui degradasi komponen membran basal epitel, perubahan metabolisme sel, dan kerusakan DNA. Kadar MDA (*malondialdehyde*) yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid menggambarkan kerusakan membran sel akibat radikal bebas pada gastritis. Rutin diduga memiliki efek inhibisi terhadap peroksidasi lipid dan efek proteksi melalui pembersihan radikal bebas (Jeong, 2009). Metode ekstraksi dengan pelarut etanol akan meningkatkan kadar fenolik total dan kadar flavonoid dari ekstrak kulit bawang merah (Lee dkk., 2014). Ekstrak etanol kulit bawang merah menunjukkan aktivitas bersihan radikal bebas dan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi pada pemeriksaan *ferric thiocyanate assay* daripada metode ekstraksi menggunakan air panas dan *subcritical water*.

Penelitian oleh Jiin dkk. (2014) menunjukkan bahwa flavonoid dalam jus wortel mampu menurunkan konsentrasi HCl pada tikus model yang diinduksi aspirin. Flavonoid menurunkan konsentrasi HCl melalui dua jalur yaitu inhibisi sekresi ion H^+ dan peningkatan produksi prostaglandin. Prostaglandin yang meningkat akan menstimulasi produksi mukus dan bikarbonat, mempertahankan aliran darah mukosa lambung, dan memperbaiki sel mukosa. Bikarbonat yang disekresikan akan berikatan dengan asam bebas dan mentralkan asam sehingga konsentrasi HCl menurun. Inhibisi sekresi ion H^+ akan memicu penurunan konsentrasi asam lambung lebih lanjut. Suasana alkali pada lumen lambung penting untuk perbaikan area mukosa yang rusak. Penurunan konsentrasi asam lambung diduga berperan dalam perbaikan sel epitel lambung.

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka konsep

Membran fosfolipid sel epitel mukosa lambung secara fisiologis akan menghasilkan asam arakidonat untuk membentuk prostaglandin sebagai agen pelindung mukosa. Keberadaan asam mefenamat sebagai obat antiinflamasi di lokasi lain memiliki efek penurunan sekresi prostaglandin epitel mukosa lambung melalui hambatan pada COX-1 dan COX-2. Prostaglandin yang menurun mengakibatkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, peningkatan sekresi HCl, dan stasis pembuluh darah mukosa lambung sehingga terjadi inflamasi mukosa lambung. Sekresi HCl akan meningkat akibat tidak adanya

inhibisi oleh prostaglandin. Sekresi mukus dan ion bikarbonat akan menurun akibat tidak adanya stimulus dari prostaglandin serta stasis pembuluh darah akan terjadi. Saat keseimbangan integritas mukosa lambung tidak tercapai, HCl akan lebih mudah menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung yang ditandai dengan adanya inflamasi mukosa. Konsumsi ekstrak kulit bawang merah yang mengandung flavonoid diharapkan mampu memperbaiki kondisi inflamasi mukosa lambung akibat asam mefenamat.

2.11 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu ekstrak kulit bawang merah memiliki efek gastroprotektif pada tikus *wistar* jantan yang diinduksi asam mefenamat.

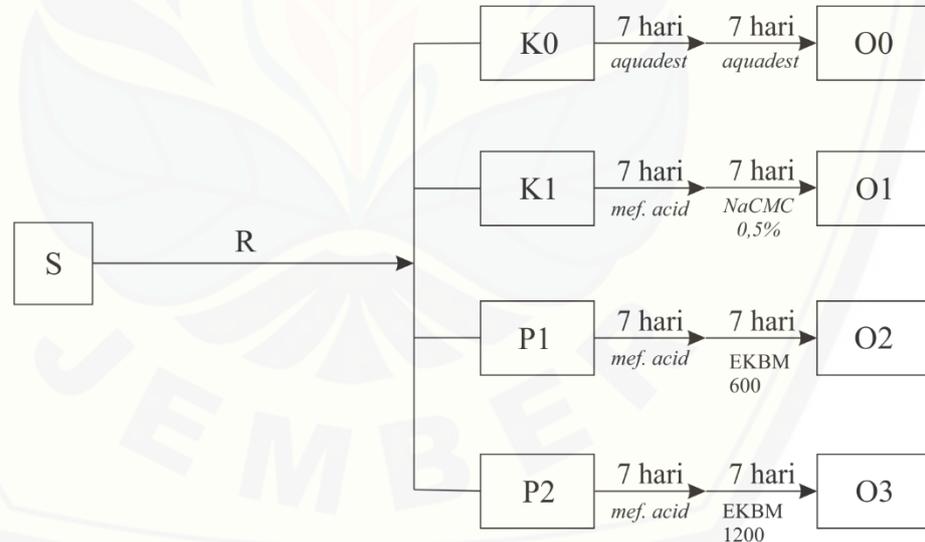
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini yaitu *true experimental*. Penelitian dilakukan di lingkungan laboratorium dengan tujuan untuk mengetahui suatu pengaruh yang timbul akibat adanya perlakuan terhadap subjek penelitian. Hasil intervensi kelompok perlakuan kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol.

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan yaitu *post test only control group design* secara *in vivo*. Pengukuran hanya dilakukan setelah perlakuan diberikan (*post test*) tanpa melakukan pengukuran sebelum perlakuan (*pre test*). Berikut skema rancangan penelitian ini:



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

Keterangan:

- P : Populasi
- S : Sampel
- R : Randomisasi
- K0 : Kelompok kontrol yang diberi *aquadest* 2 ml/ekor/hari per sonde

- K1 : Kelompok kontrol yang diberi asam mefenamat 23,25 mg/ekor/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7, kemudian diberi NaCMC 0,5% 5 ml/kgBB per sonde pada hari ke-8 sampai hari ke-14
- P1 : Kelompok perlakuan yang diberi asam mefenamat 23,25 mg/ekor/hari per sonde, kemudian diberi ekstrak etanol 600mg/kgBB/hari per sonde pada hari ke-8 sampai hari ke-14
- P2 : Kelompok perlakuan yang diberi asam mefenamat 23,25 mg/ekor/hari per sonde, kemudian diberi ekstrak etanol 1200 mg/kgBB/hari per sonde pada hari ke-8 sampai hari ke-14
- EKBM 600 : Ekstrak kulit bawang merah 600 mg/kgBB/hari
- EKBM 1200 : Ekstrak kulit bawang merah 1200 mg/kgBB/hari
- O0 : Analisis data kelompok K0
- O1 : Analisis data kelompok K1
- O2 : Analisis data kelompok P1
- O3 : Analisis data kelompok P2

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bulan November 2019 hingga Januari 2020, di beberapa tempat sebagai berikut:

- Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, untuk pemeliharaan dan perlakuan hewan coba.
- Praktek mandiri dokter spesialis patologi anatomi di Kabupaten Jember, untuk pembuatan preparat histopatologi oleh ahli.
- Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, untuk pengamatan preparat histopatologi.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini yaitu tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan dengan rentang usia 2-3 bulan dan berat badan antara 150-200 gram.

3.4.2 Sampel

Sampel pada penelitian merupakan tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan yang telah dinyatakan memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan *drop out* sebagai berikut:

- Kriteria inklusi sampel penelitian yaitu:

1. tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan;
 2. tikus sehat yang ditandai dengan kemampuan bergerak aktif;
 3. usia 2-3 bulan;
 4. berat badan 150-200 gram.
- b. Kriteria eksklusi sampel penelitian yaitu:
1. tikus yang sakit ketika proses pengambilan sampel yang ditandai dengan gerakan lemah atau kurang aktif.
 2. tikus yang mengalami diare ketika proses pengambilan sampel.
- c. Kriteria *drop out* sampel penelitian yaitu:
1. tikus yang sakit saat masa penelitian yang ditandai dengan gerakan kurang aktif serta diare;
 2. tikus yang mati saat masa penelitian.

3.4.3 Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian ini dapat dihitung menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut:

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

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

$$3r \geq 15 + 3$$

$$r \geq 6$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

r = jumlah replikasi

Penelitian ini membagi sampel ke dalam 4 kelompok yaitu K0, K1, K2, dan P1. Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus *Federer*, jumlah sampel tiap kelompok yaitu 6 ekor tikus. Faktor koreksi digunakan atas pertimbangan *drop out* sebesar 10% pada setiap kelompok sehingga total sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 28 ekor tikus. Pembagian tikus kedalam kelompok berdasarkan pada teknik *simple random sampling*.

3.5 Jenis dan Sumber Data

Jenis data pada variabel yang diukur dalam penelitian ini yaitu data primer dan bersifat semi kuantitatif. Data yang diperoleh berupa data rasio. Data primer adalah data berupa angka yang diperoleh dari hasil penilaian skor integritas mukosa berdasarkan kriteria integritas epitel mukosa Manja Barthel (2003) dengan modifikasi.

3.6 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu pemberian ekstrak etanol kulit bawang merah. Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu skor integritas mukosa lambung tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan. Variabel terkontrol dalam penelitian ini yaitu *strain*, jenis kelamin, berat badan hewan coba, lingkungan hidup hewan coba, dan teknik pembuatan ekstrak etanol kulit bawang merah.

3.7 Definisi Operasional

- a. Pemberian asam mefenamat dalam penelitian ini adalah pemberian asam mefenamat per sonde dengan dosis 23,25 mg/ekor/hari pada hari ke-1 sampai hari ke-7. Asam mefenamat digunakan sebagai faktor pemicu gastritis pada hewan coba (Sembiring dkk., 2017).
- b. Ekstrak kulit bawang merah dalam penelitian ini adalah ekstrak yang didapatkan dari kulit bawang merah melalui metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% (Marelli dkk., 2019 dan Lee dkk., 2014). Kulit bawang merah didapatkan dari limbah produksi bawang merah goreng yang telah dibersihkan dari pengotor. Dosis yang digunakan untuk pengobatan tikus yang diinduksi asam mefenamat yaitu 600 mg/kgBB/hari dan 1200 mg/kgBB/hari diberikan sehari sekali selama tujuh hari sejak hari ke-8 sampai hari ke-14 (Dalimunthe, 2018 dan Sembiring dkk., 2017).
- c. Histopatologi mukosa lambung dalam penelitian ini adalah pengamatan secara mikroskopik mukosa lambung hewan coba dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Pengamatan dilakukan terhadap perubahan struktur epitel mukosa lambung tikus *wistar* dengan mikroskop cahaya

pembesaran 100x pada 10 lapangan pandang oleh 2 pembaca dengan masing-masing pembaca 5 lapangan pandang. Histopatologi mukosa lambung dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol berdasarkan hasil penilaian skor integritas epitel mukosa oleh Barthel, dkk. (2003) dengan modifikasi. Derajat integritas epitel mukosa dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Skor integritas epitel mukosa Barthel, dkk. (2003) dengan modifikasi

Skor	Integritas Epitel Mukosa
0	tidak ada perubahan patologis
1	deskuamasi epitel
2	erosi epitel superfisial (gap 1-10 sel epitel/lesi)
3	edema epitel
4	ulserasi mukosa (gap >10 sel epitel/lesi)

3.8 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan yaitu instrumen laboratorium yang digunakan dalam prosedur ekstraksi kulit bawang merah, pemeliharaan hewan coba, perlakuan hewan coba, pembuatan preparat histopatologi, dan pengamatan histopatologi. Instrumen laboratorium yang digunakan dijelaskan dalam Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Instrumen penelitian

Prosedur	Instrumen Laboratorium
Ekstraksi kulit bawang merah	botol kaca <i>blender</i> kertas saring Whatman No.2 corong <i>Buchner</i> batang pengaduk oven <i>water bath</i>
Pemeliharaan hewan coba	bak plastik penutup kawat tempat minum
Perlakuan hewan coba	sprit sonde sarung tangan <i>tissue</i> gelas beker
Pembuatan preparat histopatologi	toples kapas <i>minor set</i> <i>handscoon</i> plastik mikrotom <i>object glass</i> <i>paraffin</i> <i>cover glass</i>
Pengamatan histopatologi	mikroskop <i>Olympus</i> BX53 kamera <i>Olympus</i> DP-21

3.9 Prosedur Penelitian

Rangkaian prosedur penelitian dalam penelitian ini meliputi ekstraksi kulit bawang merah, perlakuan hewan coba, pembuatan preparat histopatologi, dan pengukuran hasil.

3.9.1 Uji Kelayakan Etik

Tikus *wistar* jantan sebagai subjek penelitian ini harus mendapat surat kelayakan etik sehingga perlu diajukan kepada komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Prosedur ini bertujuan untuk menjamin keamanan bagi peneliti maupun hewan coba, melindungi hewan coba, dan memperjelas tujuan serta kewajiban peneliti.

3.9.2 Ekstraksi Kulit Bawang Merah

Proses ekstraksi kulit bawang merah dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Kulit bawang merah didapatkan dari limbah produksi bawang merah goreng yang berlokasi di Kelurahan Gebang, Kecamatan Gebang, Kabupaten Jember. Limbah kulit bawang merah kemudian dilakukan pencucian dengan cara direndam air garam lalu dibilas air mengalir untuk membersihkan tanah dan pestisida (Fitriadi dan Putri, 2016). Peneliti memisahkan kulit bawang merah dari pengotor yang tidak diperlukan selama proses pencucian kulit bawang merah. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi. Pelarut yang digunakan yaitu etanol 70% (Marelli dkk., 2019 dan Lee dkk., 2014). Kulit bawang merah yang telah dicuci kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari menggunakan alas berupa loyang logam. Kulit bawang merah kering dihancurkan menggunakan *blender*. Ekstrak etanol dibuat dengan cara merendam 500 gram dengan etanol 70% sampai volume 2,5 liter selama 24 jam dan sesekali diaduk. Proses ekstraksi dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali dengan pelarut baru. Ekstrak yang dihasilkan disaring menggunakan kertas saring Whatman No.2 untuk memisahkan antara filtrat dan residu (Lee dkk., 2014). Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan pada suhu 50°C untuk mendapatkan ekstrak kental.

3.9.3 Perlakuan Hewan Coba

Sebanyak 28 ekor tikus *wistar* jantan ditempatkan dalam kandang untuk proses aklimatisasi hewan coba. Tikus diberikan makan dan minum standar selama 7 hari, kemudian tikus dibagi menjadi 4 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri atas enam ekor tikus utama dan satu ekor tikus sebagai faktor koreksi. Kemudian, perlakuan dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- Induksi Asam Mefenamat

Dosis asam mefenamat yang diberikan pada kelompok K1, P1, dan P2 yaitu 23,25 mg/ekor/hari. Asam mefenamat sebelumnya dilarutkan dalam *aquadest* 2 ml. Pemberian asam mefenamat dilakukan secara peroral

menggunakan sonde. Kelompok K0 diberikan *aquadest* 2 ml peroral menggunakan sonde untuk menyamakan tingkat *stress* yang diterima tikus. Pemberian asam mefenamat dilakukan pada hari ke-1 sampai hari ke-7.

b. Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Pembuatan sediaan ekstrak etanol kulit bawang merah dicapai dengan cara melarutkan ekstrak kulit bawang merah ke dalam 5 ml Na-CMC 0,5% untuk setiap 1 kg berat badan tikus. Volume pelarut dipilih dengan pertimbangan volume lambung tikus yaitu antara 4-5 ml. Dosis ekstrak kulit bawang merah yang diberikan pada kelompok P1 yaitu 600 mg/kgBB/hari (Dalimunthe, 2018). Peneliti menggunakan dosis kedua yaitu sebesar 1200 mg/kgBB/hari untuk kelompok P2. Pemberian ekstrak kulit bawang merah dilakukan peroral menggunakan sonde selama tujuh hari sejak hari ke-8 sampai hari ke-14.

3.9.4 Pembuatan Preparat Histopatologi

Seluruh kelompok tikus diterminasi menggunakan eter pada hari ke-15. Pengambilan organ lambung dilakukan pada hari yang sama dengan hari tikus dikorbankan. Metode yang digunakan dalam pembuatan preparat histopatologi yaitu metode paraffin dan pewarnaan HE. Setiap tikus *wistar* dibuat satu preparat jaringan lambung bagian korpus. Pada setiap preparat dilakukan pengamatan pada 10 lapangan pandang, yaitu pada mukosa dinding lumen. Hasil pembacaan preparat dari 10 lapang pandang didapatkan rerata derajat integritas epitel mukosa untuk penilaian satu tikus. Metode baku histologis pemeriksaan jaringan terdapat pada Lampiran 1.

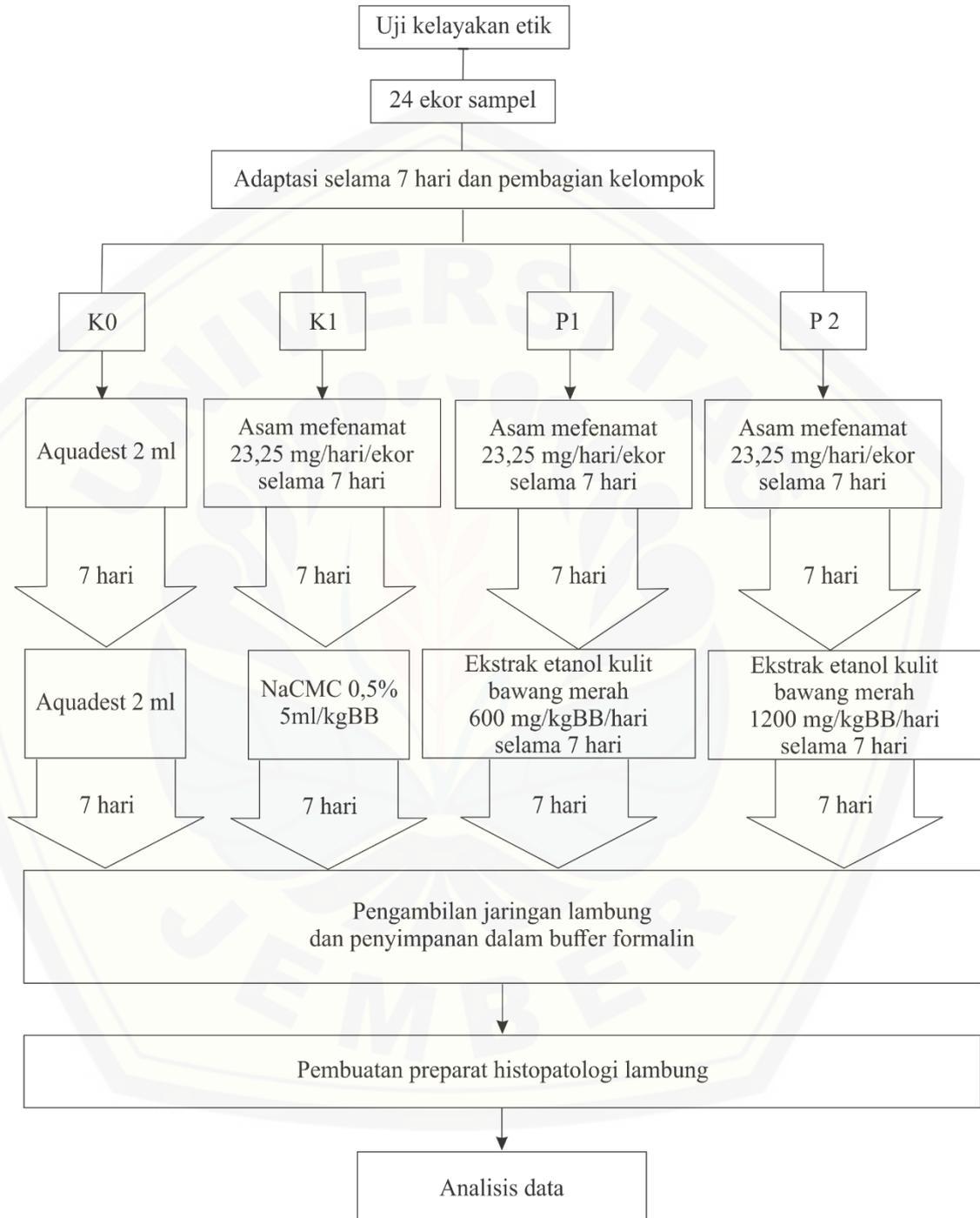
3.10 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program SPSS. Data yang diperoleh berupa data rasio. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data dengan uji *Saphiro Wilk*. Uji homogenitas dilakukan dengan uji *Lavene test*. Jika data tidak normal atau tidak homogen, maka digunakan analisis data nonparametrik yaitu uji *Kruskal Wallis*. Jika hasil uji *Kruskal Wallis*

menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$), maka dilakukan uji *Mann Whitney* untuk melihat kelompok mana saja yang berbeda signifikan.



3.11 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Fayez, M., H. Cai, R. Tunstall, W.P. Steward, A.J. Gescher. 2006. Differential modulation of cyclooxygenase-mediated prostaglandin production by the putative cancer chemopreventive flavonoids tricetin, apigenin and quercetin. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 58(6): 816-25.
- Almasaudi, S.B., N.A. El-Shitany, A.T. Abbas, U.A. Abdel-dayem, S.S. Ali, S.K. Al Jaouni, dan S. Harakeh. 2016. Antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer potential of manuka honey against gastric ulcer in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Alqasoumi, S. 2015. The use of onion (*Allium cepa* L.) treatment can mitigate gastric mucosal injury in rats. *Biological Sciences and Pharmaceutical Research*. 3(10): 107-14.
- Arshad, M.S., M. Sohaib, M. Nadeem, F. Saeed, A. Imran, A. Javed, Z. Amjad, dan S.M. Batool. 2017. Status and trends of nutraceuticals from onion and onion by-products: A critical review. *Congen Food & Agriculture*.
- Barret, K. E., S.M. Barman, S. Boitano, dan H.L. Brooks. 2016. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25th edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Barthel, M., S. Hapfelmeier, L. Quintanilla-Martinez, M. Kremer, M. Rohde, M. Hogardt, K. Pfeffer, H. Rüssmann, W. Hardt. 2003. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. *Infection and Immunity*. 71(5): 2839-58.
- Borelli, F. dan A.A. Izzo. 2000. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res*. 14: 581-91.
- Cnubben N.H.P., I.M.C.M. Rietjens, H. Wortelboer, J.P.J. Van Zanden, dan P.J. Van Bladeren. 2011. The interplay of glutathione related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 10(4): 141-52.
- Dalimunthe, A. 2018. Aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium cepa* L. Corium) terhadap mencit jantan yang diinduksi parasetamol. *TALENTA Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 1(3): 1-6.
- Drake, R.L., A.W. Vogl, dan A.W.M. Mitchell. 2014. *Gray's Basic Anatomy*. 1st edition. Singapore: ELSEVIER.

- Elberry, A.A., S. Mufti, J. Al-Maghrabi, E.A. Sattar, S.A. Ghareib, H.A. Mosli, dan S.A. Gabr. 2014. Immunomodulatory effect of red onion (*Allium cepa* Linn) scale extract on experimentally induced atypical prostatic hyperplasia in wistar rats. *Mediators of Inflammation*.
- Elsyana, V., dan Tutik. 2018. Penapisan fitokimia dan skrining toksisitas ekstrak etanol kulit bawang merah. *Jurnal Farmasian Malahayati*. 1(2): 107-14.
- Eroschenko, V.P. 2013. *diFiore's Atlas of Histology With Functional Correlations*. 12th edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Terjemahan oleh dr. Brahm U. Pendit. *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*. Edisi 12. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ghosh, A.K., M. Banerjee, dan N.K. Bhattacharyya. 2019. Anti-inflammatory activity of root of *Alpinia galanga* wild. *Chronicles Young Scientists*. 2(3): 139-43.
- Goodman, L.S. dan A. Gilman. 2001. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basics of Therapeutics*. 10th edition. Connecticut: The McGraw-Hill Companies, Inc. Terjemahan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. *Goodman & Gillman Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Greenberger, N.J., R.S. Blumberg, dan R. Burakoff. 2016. *Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Hendrawati. 2009. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* Linn.) terhadap Larva *Artemia salina* Leach dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BST). *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Ige, S.F., Oguntade, dan T. Olantuji. 2016. *Allium cepa* ameliorates ethanol-induced gastric injury in rats via reduction in gastric neutrophils infiltration. *Nigerian Journal of Basic and Applied Science*. 24(2): 1-8.
- Jeong, C.S. 2009. Evaluation for protective effect of rutin, a natural flavonoid, against HCl/ethanol-induced gastric lesions. *Biomolecules & Therapeutics*. 17(2): 199-204.
- Jiin, W.H., E.M. Hidayat, dan K. Lukman. 2014. Gastroprotective effect of carrot (*Daucus carota* L.) juice in rat models. *Althea Medical Journal*. 1(1): 35-9.

- Kasper, D.L., A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, dan J. Loscalzo. 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Khaleel, E.F., D.G. Mostafa, dan G.A. Abdel-Aleem. 2015. Gastroprotective effect of flavonoid quercetin and coenzyme Q10 in indomethacin-induced gastric ulcers in normal and diabetic rats. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 14(12): 58-71.
- Kumar, V., A.K. Abbas, dan J.C. Aster. 2018. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition. Canada: ELSEVIER.
- Lee, K.A., K.T. Kim, H.J. Kim, M.S. Chung, P.S. Chang, H. Park, dan H.D. Paik. 2014. Antioxidant activities of onion (*Allium cepa* L.) peel extracts produced by ethanol, hot water, and subcritical water extraction. *Food Science Biotechnology*. 23(2): 615-21.
- Marelli, M., V. Amodeo, G. Statti, dan F. Conforti. 2019. Biological properties and bioactive components of *Allium Cepa* L.: focus on potential benefits in the treatment of obesity and related comorbidities. *Molecules*. 24(119).
- Mota, K.S.L., G.E.N. Dias, M.E.F. Pinto, A. Luiz-Ferreira, A.R.M. Souza-Brito, C.A. Hiruma-Lima, J.M. Barbosa-Filho, dan L.M. Batista. 2009. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*. 14: 979-1012.
- Pasaribu, J., L. Loho, dan P. Lintong. 2013. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus Noergicus*) yang diberikan lengkuas (*Alpinia galanga* Willd) setelah diinduksi oleh asam mefenamat. *Jurnal e-Biomedik*. 1(1): 402-7.
- Pitojo, S. 2003. *Seri Penangkaran Benih: Bawang Merah*. Yogyakarta: Kanisius.
- Fitriadi, B.R, dan A.C. Putri. 2016. Metode-metode pengurangan residu pestisida pada hasil pertanian. *Jurnal Rekayasa Kimia dan Lingkungan*. 11(2): 61-71.
- Rahayu, S., N. Kurniasih., dan V. Amalia. 2015. Ekstraksi dan identifikasi senyawa flavonoid dari limbah kulit bawang merah sebagai antioksidan alami. *Al Kimiya*. 2(1): 1-8.
- Saebani. 2017. Pengaruh pemberian ranitidine terhadap gambaran histopatologi paru dan lambung tikus wistar pada pemberian methanol dosis bertingkat. *Media Medika Muda*. 2(1): 75-82.
- Schünke, M., E. Schulte, dan U. Schumacher. 2011. *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Innere Organe*. 3rd edition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Terjemahan oleh Dr. med. dr. Ayu W. Budi Santoso, A.I.F dan Dr. med.

- Abraham Simatupang, dr., M.Kes. *Atlas Anatomi Manusia Prometheus: Organ Dalam*. Edisi 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sembiring, R., C. Kairupan, dan L. L. Loho. 2017. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diberi sari buah nenas (*Ananas comosus* (L.) Merr) setelah induksi asam mefenamat. *Jurnal e-Biomedik*. 5(1).
- Setiati, S., I. Alwi, A.W. Sudoyo, M. Simadibrata, B. Setiyohadi, A.F. Syam. 2014 *Buku Ajar Penyakit Dalam*. Edisi 6. Jakarta: Interna Publishing.
- Setiawan, T., N. Susilaningsih, dan F. Saktini. 2018. Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera* L.) dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis gaster tikus wistar jantan yang diinduksi formalin. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.7(2): 1358-68.
- Shafira, A. N., C. F. Kairupan, dan M. F. Durry. 2016. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi asam mefenamat dan diberi susu kental manis. *Jurnal e-Biomedik*. 4(2).
- Shakeerabanu, M., K. Sujatha., C.P. Rajneesh, dan A. Manimaran. 2011. The defensive effect of quercetin on indomethacin induced gastric damage in rats. *Advances in Biological Research*. 5(1): 65-70.
- Silbernagl, S. dan F. Lang. 2000. *Color Atlas of Pathophysiology*. New York: Thieme.
- Soleha, M., A. Isnawati, N. Fitri, R. Adelina, H.T. Sobia, dan Winarsih. 2018. Profil penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 8(2): 109-117.
- Tandi, O.G., J. Paulus, dan A. Pinaria. 2015. Pertumbuhan dan produksi bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) berbasis aplikasi biourine sapi. *Eugenia*. 21(3): 142-50.
- Wahab, R.A. 2012. Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologis Duodenum Tikus Wistar. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Young, B.,P. Woodford, dan G. O'Dowd. 2014. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. Philadelphia: ELSEVIER.

LAMPIRAN 1. METODE BAKU HISTOLOGIS PEMERIKSAAN JARINGAN

A. Cara pengambilan jaringan dan fiksasi

1. Mengambil jaringan segera setelah tikus diterminasi (maksimal 2 jam) dengan ukuran $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$
2. Kemudian memasukkan ke dalam larutan fiksasi dengan urutan sebagai berikut:
 - a. Fiksasi dalam larutan formalin 10%
 - b. Dehidrasi dengan alkohol 30% selama 20 menit I, 20 menit II, dan 20 menit III. Lalu dilanjutkan dengan alkohol 40%, 50%, 70%, 80%, 90%, 96% masing-masing selama 1 jam. Alkohol 70% dan 80% dapat ditunda hingga keesokan harinya.
 - c. Larutan xylol alkohol 1:1 Dengan waktu kurang lebih 24 jam.
 - d. *Clearing* dengan larutan cylvol 1,2,3 dengan waktu masing-masing 20 menit, sehingga jaringan terlihat tembus pandang.
 - e. Xylol paraffin 1:1 selama 20 menit/24 jam dengan dipanaskan dalam oven 60°C .
 - f. *Embedding* dan *blocking*: paraffin 1,2,3 selama 20 menit lalu jaringan dicetak blok paraffin, kemudian didinginkan, sehingga cetakan dapat dibuka.
 - g. *Trimming*: memotong balok-balok paraffin sehingga jaringan mudah dipotong.

B. Cara pemotongan blok (*sectioning*)

1. Menyiapkan kaca objek bersih.
2. Kaca objek diberi albumin di bagian tengah.
3. Blok yang sudah disiapkan dipotong dengan ketebalan 5 mikron, lalu dimasukkan dalam air panas kurang lebih 60°C . Setelah jaringan mengembang, jaringan diambil dengan kaca objek yang sudah diberi albumin.
4. Keringkan.

5. Paraffin yang ada pada kaca objek atau jaringan dihilangkan dengan cara dipanaskan dalam oven 60⁰ C atau dengan tungku.

C. Pewarnaan

Slide jaringan dimasukkan dalam:

1. *Xylol* 1, *xylol* 2, *xylol* 3 masing-masing 10 menit.
2. Rehidrasi dengan alkohol *xylol* selama 5 menit.
3. Bilas alkohol 30-96% masing-masing kurang lebih 30 menit.
4. Bilas *aquadest* satu kali kurang lebih 10 menit.
5. Rendam dalam hematoksilin kurang lebih 10 menit.
6. Bilas dengan air mengalir sampai bersih.
7. Bilas *aquadest*, lalu *acid alcohol* (alkohol+NACl 0.9%).
8. Bilas alkohol 50-96%.
9. Eosin kurang lebih 2-58 menit.
10. Bilas alkohol 96% sebanyak dua kali.
11. Bilas alkohol *xylol*.
12. Keringkan dengan ketas saring, langsung dibersihkan kotoran-kotoran yang ada di sekitar jaringan.
13. *Xylol* 1(15 menit), *xylol* 2 (5 menit), tetesi asam Canada, langsung ditutup kaca penutup.
14. Preparat siap digunakan.

LAMPIRAN 2. PERHITUNGAN DOSIS ASAM MEFENAMAT DAN EKSTRAK ETANOL KULIT BAWANG MERAH UNTUK MASING-MASING KELOMPOK

Kelompok K1

Perbandingan : 600 mg = 5 ml = 1 kgBB

Nomor tikus	BB (gram)	Dosis ekstrak (mg)	Larutan (ml)
K0.1	200	0	1
K0.2	180	0	0,9
K0.3	160	0	0,8
K0.4	200	0	1
K0.5	180	0	0,9
K0.6	170	0	0,85
K0.7	190	0	0,95

Kelompok P1

Perbandingan : 600 mg = 5 ml = 1 kgBB

Nomor tikus	BB (gram)	Dosis ekstrak (mg)	Larutan (ml)
P1.1	150	90	0,75
P1.2	200	240	1
P1.3	180	108	0,9
P1.4	170	102	0,85
P1.5	160	96	0,8
P1.6	200	240	1
P1.7	200	240	1

Kelompok P2

Perbandingan : 1200 mg = 5 ml = 1 kgBB

Nomor tikus	BB (gram)	Dosis ekstrak (mg)	Larutan (ml)
P2.1	200	240	1
P2.2	160	192	0,8
P2.3	160	192	0,8
P2.4	160	192	0,8
P2.5	170	204	0,85
P2.6	180	216	0,9
P2.7	180	216	0,9

LAMPIRAN 3. DATA SKOR INTEGRITAS MUKOSA

Kelompok K0

No	Pembaca 1					Pembaca 2					Mean
	LP1	LP2	LP3	LP4	LP5	LP6	LP7	LP8	LP9	LP10	
K0.1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0,5
K0.2	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0,3
K0.3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0,6
K0.4	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0,5
K0.5	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0,3
K0.6	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0,5
K0.7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,2

Kelompok K1

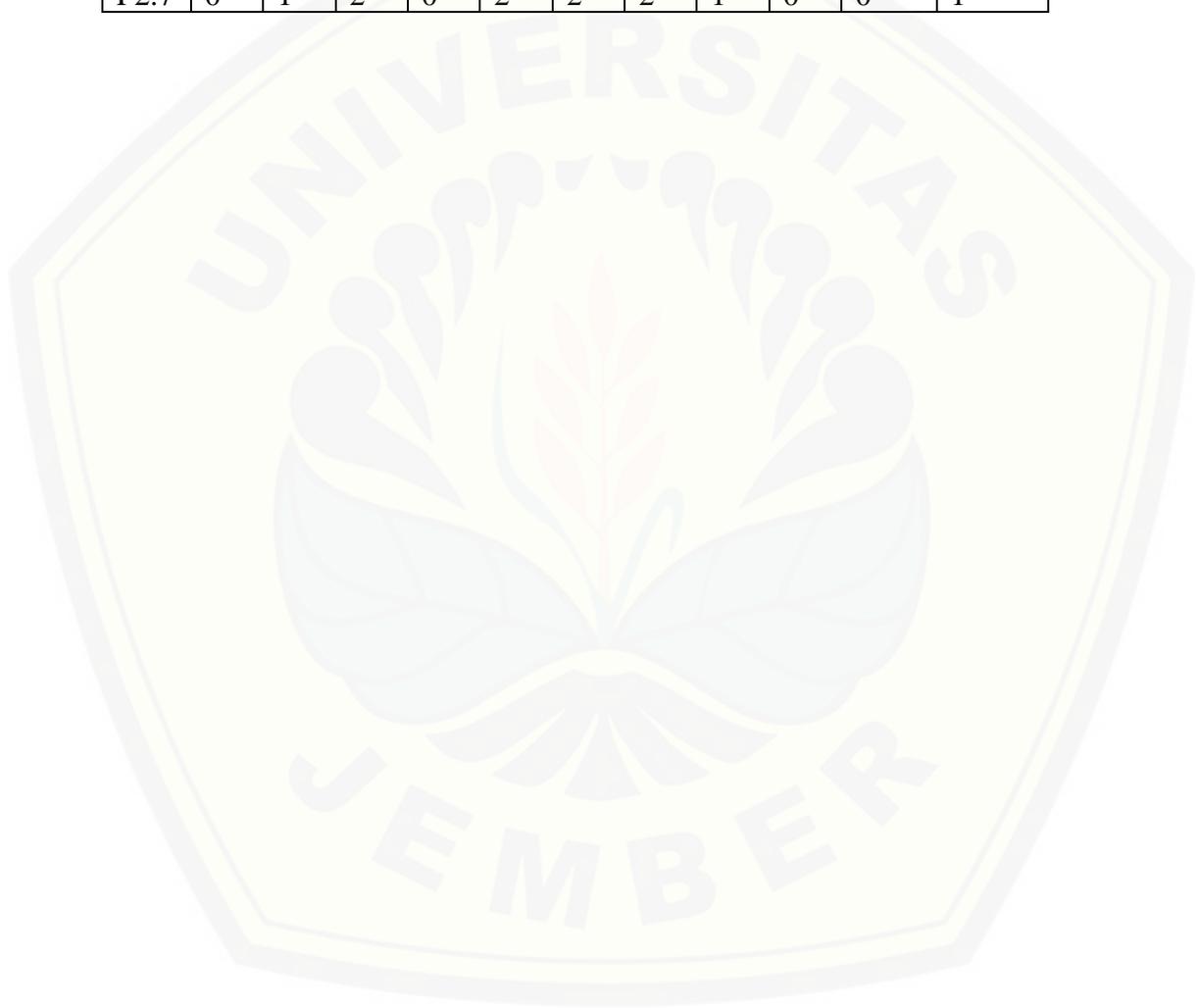
No	Pembaca 2					Pembaca 2					Mean
	LP1	LP2	LP3	LP4	LP5	LP6	LP7	LP8	LP9	LP10	
K1.1	1	1	1	1	4	4	4	1	4	1	2,2
K1.2	0	1	0	1	4	0	1	4	1	1	1,3
K1.3	1	1	0	1	1	1	1	1	4	4	1,5
K1.4	1	1	0	4	0	0	2	1	2	1	1,2
K1.5	2	1	1	2	4	4	2	1	1	2	2
K1.6	1	1	1	0	2	1	1	1	2	1	1,1
K1.7	2	1	2	1	2	4	2	1	1	4	2

Kelompok P1

No	Pembaca 1					Pembaca 2					Mean
	LP1	LP2	LP3	LP4	LP5	LP6	LP7	LP8	LP9	LP10	
P1.1	0	0	0	1	0	1	1	0	3	1	0,7
P1.2	0	1	4	3	3	1	2	0	0	1	1,5
P1.3	4	4	0	0	0	1	1	1	1	2	1,4
P1.4	2	1	0	1	1	0	1	2	1	1	1
P1.5	3	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
P1.6	1	1	0	1	0	0	0	1	1	3	0,8
P1.7	1	1	3	0	0	1	1	3	0	0	1

Kelompok P2

No	Pembaca 1					Pembaca 2					Mean
	LP1	LP2	LP3	LP4	LP5	LP6	LP7	LP8	LP9	LP10	
P2.1	2	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0,9
P2.2	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0,5
P2.3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0,3
P2.4	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0,5
P2.5	0	1	0	1	1	1	2	0	0	0	0,6
P2.6	2	1	0	1	2	2	1	1	0	1	1,1
P2.7	0	1	2	0	2	2	2	1	0	0	1



LAMPIRAN 4. HASIL UJI STATISTIK

A. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Skor Integritas Mukosa	K0	.292	7	.072	.889	7	.269
	K1	.235	7	.200 [*]	.887	7	.258
	P1	.291	7	.074	.895	7	.301
	P2	.202	7	.200 [*]	.924	7	.503

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

a. Lilliefors Significance Correction

B. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances						
		Levene Statistic		df1	df2	Sig.
		Statistic	df			
Skor Integritas Mukosa	Based on Mean	4.962	3	24	.008	
	Based on Median	2.243	3	24	.109	
	Based on Median and with adjusted df	2.243	3	20.825	.113	
	Based on trimmed mean	4.837	3	24	.009	

C. Uji Kruskal Wallis

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank
Skor Integritas Mukosa	K0	7	5.50
	K1	7	24.00
	P1	7	17.43
	P2	7	11.07
	Total	28	

Test Statistics^{a,b}

	Skor Integritas Mukosa
Kruskal-Wallis H	20.027
df	3
Asymp. Sig.	.000

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable: Kelompok

D. Uji Mann Whitney Kelompok K0 dan K1

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Integritas Mukosa	K0	7	4.00	28.00
	K1	7	11.00	77.00
	Total	14		

Test Statistics^a

	Skor Integritas Mukosa
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.151
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^b

- a. Grouping Variable: Kelompok
- b. Not corrected for ties.

E. Uji Mann Whitney Kelompok K0 dan P1

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Integritas Mukosa	K0	7	4.00	28.00
	P1	7	11.00	77.00
	Total	14		

Test Statistics^a

	Skor Integritas Mukosa
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.162
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

F. Uji Mann Whitney Kelompok K0 dan P2

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Integritas Mukosa	K0	7	5.50	38.50
	P2	7	9.50	66.50
	Total	14		

Test Statistics^a

	Skor Integritas Mukosa
Mann-Whitney U	10.500
Wilcoxon W	38.500
Z	-1.840
Asymp. Sig. (2-tailed)	.066
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.073 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

G. Uji Mann Whitney Kelompok K1 dan P1

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Integritas Mukosa	K1	7	10.07	70.50
	P1	7	4.93	34.50
	Total	14		

Test Statistics^a

	Skor Integritas Mukosa
Mann-Whitney U	6.500
Wilcoxon W	34.500
Z	-2.315
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.017 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

H. Uji Mann Whitney Kelompok K1 dan P2

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Integritas Mukosa	K1	7	10.93	76.50
	P2	7	4.07	28.50
	Total	14		

Test Statistics^a

	Skor Integritas Mukosa
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	28.500
Z	-3.077
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

I. Uji Mann Whitney Kelompok P1 dan P2

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Integritas Mukosa	P1	7	9.50	66.50
	P2	7	5.50	38.50
	Total	14		

Test Statistics^a

	Skor Integritas Mukosa
Mann-Whitney U	10.500
Wilcoxon W	38.500
Z	-1.811
Asymp. Sig. (2-tailed)	.070
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.073 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

LAMPIRAN 5. DOKUMENTASI PENELITIAN

A. Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah



B. Perlakuan Hewan Coba



C. Pembacaan Preparat Histopatologi Lambung Tikus *Wistar*



LAMPIRAN 6. PERSETUJUAN ETIK



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA

Nomor : 1323 /H25.1.11/KE/2019

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KULIT BAWANG MERAH
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

Nama Peneliti Utama : Awalya Rahma Putri
Name of the principal investigator

NIM : 162010101063

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 25-11-2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK


Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan memperhatikan :

- Pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan dan pemusnahan hewan coba mengacu pada buku pedoman etik penelitian kesehatan (penggunaan hewan coba dengan prinsip 3R: *Replacement, Reduce, Refinement*).
- Meminimalisir rasa nyeri
- Memperhatikan post terminasi.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 19 November 2019
Reviewer



dr. Kristianningrum Dian Sofiana, M.Biomed

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

1. Mohon diperhatikan, untuk penelitian hewan coba menjunjung tinggi prinsip perlakuan hewan coba dengan prinsip 3R.
2. Mohon dilakukan determinasi bawang merah yang akan digunakan untuk penelitian.
3. Untuk terminasi hewan coba dilakukan oleh tenaga yang kompeten.
4. Pembuatan dan penyimpanan preparat dilakukan dengan baik di laboratorium yang relevan dan memadai.
5. Asam mefenamat yang digunakan dicek kadaluarsanya, masa berlaku obat sebelum digunakan.
6. Pembacaan preparat dilakukan oleh tenaga kompeten untuk mengurangi bias dalam penelitian.
7. Mohon diperhatikan oleh peneliti, pengolahan dan pembuangan limbah medis dan B3 agar tidak mencemari lingkungan.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 20 November 2019
Reviewer



dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed

LAMPIRAN 7. UJI DETERMINASI BAWANG MERAH



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
 Jln. Kalimantan 37 Kampus Tegalboto Kotak Pos 159 Jember 68121
 Telp. (0331) 334293 Fax (0331) 330225

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI

No. 01 /2020

Ketua Laboratorium Botani Jurusan Biologi dengan ini menerangkan bahwa material tanaman yang dibawa oleh:

Nama : Awalya Rahma Putri
 NIP/NRP/NIK/NIM : 162010101063
 Institusi asal : Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

telah diidentifikasi/determinasi pada tanggal 14 Januari 2020 berdasarkan Flora of Java, karangan C.A. Backer dan R.C. Bakhuizen Van Den Brink Jr. (1968), Volume III, halaman 128-131 adalah:

No.	Genus	Species	Famili
1.	Allium	<i>Allium cepa</i> var. <i>ascalonicum</i> (L.) Back.	Amaryllidaceae

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 15 Januari 2020
 Ketua Laboratorium Botani

Dra. Dwi Setyati, M.Si.
 NIP. 196404171991032001

Determined by Dra. Dwi Setyati, M.Si