

SKRIPSI

UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*) TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS (*Rattus norvegicus*)

ACUTE TOXICITY TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON GASTRIC HISTOPATHOLOGY STRUCTURE OF RATS (*Rattus norvegicus*)

Disusun dan diajukan oleh

NURFAUZIYAH BAKHTIAR

N111 16 306



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS (*Rattus
norvegicus*)**

**ACUTE TOXICITY TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON
GASTRIC HISTOPATHOLOGY STRUCTURE OF RATS (*Rattus
norvegicus*)**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

NURFAUZIYAH BAKHTIAR

N11116306

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS (*Rattus
norvegicus*)**

NURFAUZIYAH BAKHTIAR

N11116306



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Yulia Yusrini Diabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. NIP. 19780728 200212 2 003

Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. NIP. 19820610 200801 1 012

Pada Tanggal, 15 Juli..... 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS (*Rattus*
norvegicus)

ACUTE TOXICITY TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON
GASTRIC HISTOPATHOLOGY STRUCTURE OF RATS (*Rattus*
norvegicus)

Disusun dan diajukan oleh

NURFAUZIYAH BAKHTIAR
N11116306

telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 16 Jun 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusrini Diabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19780728 200212 2 003


Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt
NIP. 19820610 200801 1 012



Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama : Nurfauziyah Bakhtiar
Nim : N11116306
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul Uji Toksisitas Akut Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap Struktur Histopatologi Lambung Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah karya tulisan saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi..

Makassar, 15 Juli 2021

Yang menyatakan,



Nurfauziyah Bakhtiar

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, alhamdulillah robbil alamin puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar S1 pada program studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis juga menyadari bahwa pada penyusunan skripsi ini, banyak masalah dan kendala yang dihadapi, namun dengan adanya doa dan dukungan dari berbagai pihak maka skripsi tidak akan dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, perkenankan penulis menyampaikan dengan tulus dan penuh rasa hormat banyak terima kasih kepada :

1. Kepada Bapak Dekan dan Wakil-wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu, tenaga dan nasihat serta banyak pengalaman yang telah diberikan selama penulis menjalani perkuliahan ini dan juga untuk seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengurusan administrasi selama perkuliahan hingga penulis akan meraih gelar sarjana.
3. Ibu Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt selaku pembimbing kedua yang dengan ikhlas telah

meluangkan waktu, memberikan petunjuk dan kesabaran didalam membimbing dan pengarahan kepada penulis mulai dari awal rencana penelitian, penulisan skripsi hingga sampai penulis menyelesaikan skripsi ini.

4. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. dan bapak Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud, Apt. selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi penulis hingga dapat meraih gelar sarjana.
5. Dosen pembimbing akademik, ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt., yang telah meluangkan waktunya dalam membimbing dan memberikan nasehat akademik yang membangun kepada penulis selama proses perkuliahan berlangsung.
6. Teman-teman Korps Asisten Farmasi Klinik yang senantiasa mendukung dan memberikan semangat dan motivasi penulis dalam mengerjakan penelitian ini.
7. Winardi Rudyanto yang mendukung dan memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua penulis, Ibu Nursiah Ismail dan Bapak Bakhtiar Condeng yang senantiasa terus mendoakan, membantu dan memberi saran, dukungan moral maupun batin selama penelitian berlangsung hingga penyusunan dan penulisan skripsi ini selesai. Kepada saudara-saudara penulis yang tersayang Nurfarahdillah Bakhtiar dan Nurfatimah Bakhtiar, serta seluruh

besar penulis yang selalu memberikan semangat, dan dukungan agar penulis bisa menyelesaikan pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kesalahan yang tidak disadari oleh penulis. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang telah diberikan dan semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembangunan dan pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang Farmasi. Aamiin.

Makassar, 15 Juli 2021



Nurfauziyah Bakhtiar

ABSTRAK

NURFAUZIYAH BAKHTIAR. Uji Toksisitas Akut Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) Terhadap Struktur Histopatologi Lambung Tikus (*Rattus norvegicus*). Dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Firzan Nainu.

Minyak cengkeh merupakan salah satu bahan alam yang memiliki banyak manfaat, seperti antioksidan, antiseptik, antimikroba, dan antiinflamasi. Namun untuk penggunaan minyak cengkeh secara luas maka diperlukan bukti ilmiah mengenai keamanannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) pada dosis tinggi terhadap histopatologi lambung tikus. Sebanyak 24 ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok yang diberi minyak cengkeh dosis 1 g/kgBB, 2 g/kgBB, dan 5 g/kgBB secara oral. Pengamatan terhadap hewan uji dilakukan selama 7 hari, kemudian dilakukan pembedahan untuk mengambil organ lambung tikus. Lambung tikus kemudian dibuat menjadi preparat histopatologi dan diamati di bawah mikroskop cahaya. Hasil penelitian menunjukkan dosis 1 g/kgBB menyebabkan erosi epitel dan edema submukosa dengan skala minimal, pada pemberian dosis 2 g/kgBB menyebabkan erosi epitel, edema submukosa, kongesti dan infiltrasi sel inflamasi dengan skala sedang. Pada dosis 5 g/kgBB menyebabkan erosi epitel, edema submukosa, kongesti dan infiltrasi sel inflamasi dengan skala parah pada jaringan lambung tikus. Disimpulkan bahwa pemberian minyak cengkeh dosis diatas 1 g/kgBB dapat menyebabkan perubahan histopatologi lambung tikus. Semakin tinggi dosis minyak cengkeh yang diberikan maka semakin tinggi pula tingkat kerusakan jaringan lambung yang disebabkan.

Kata Kunci : Minyak cengkeh, tikus, histopatologi lambung, toksisitas akut.

ABSTRACT

NURFAUZIYAH BAKHTIAR. Acute Toxicity Test of Clove Oil (*Oleum caryophylli*) on Gastric Histopathology Structure of Rats (*Rattus norvegicus*). Supervised by Yulia Yusrini Djabir dan Firzan Nainu.

Clove oil is a natural ingredient that has many benefits, such as antioxidants, antiseptics, antimicrobials and anti-inflammatory properties. However, it is important to conduct a study to ensure the safety use of clove oil. This study aimed to determine the acute toxicity of clove oil (*Oleum caryophylli*) at high doses on rat gastric histopathology. A total of 24 rats were divided into 4 groups, namely the control group and the group that received clove oil at a dose of 1 g/kgBW, 2 g/kgBW, and 5 g/kgBW orally. Observation of clinical signs in the animals was carried out for 7 days. The stomach of the rats were removed, prepared as histopathological slides, and observed under a light microscope. The results showed a dose of 1 g/kgBW of clove oil caused epithelial erosion and submucosal edema with a minimal scale, at a dose of 2 g/kgBW it caused epithelium erosion, submucosal edema, congestion and infiltration of inflammatory cells with a moderate-scale, and at a dose of 5 g/kgBW it caused erosion. epithelium, submucosal edema, congestion and infiltration of inflammatory cells on a severe scale in the gastric tissue of rats. It was concluded that the administration of clove oil at doses above 1 g/kgBW could cause histopathological changes in the rats' stomachs. The higher the clove oil dose given, the higher the level of gastric tissue damage caused.

Keywords : Clove Oil, Rat, Gastric Histopathology, Acute Toxicity.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRAK	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	1
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II.....	5
II.1 Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i> L.).....	5
II.1.1 Morfologi.....	6
II.1.2 Klasifikasi	6
II.1.3 Nama Daerah	5
II.1.4 Kandungan	6
II.1.5 Manfaat	7

II.2 Uji Toksisitas.....	7
II.2.1 Uji Toksisitas Akut	100
II.2.2 Uji Toksisitas Subkronik	102
II.2.3 Uji Toksisitas Kronik	103
II.3 Lambung.....	9
II.3.1 Anatomi Lambung	14
II.3.2 Fisiologi Lambung	Error! Bookmark not defined.
II.3.2.1 Sekresi	18
II.3.3 Histopatologi Lambung	21
II.3.3.1 Infiltrasi Sel Inflamasi.....	Error! Bookmark not defined.
II.3.3.2 Edema Mukosa dan Submukosa...	Error! Bookmark not defined.
II.3.3.3 Kongesti Vaskular.....	Error! Bookmark not defined.
II.3.3.4 Erosi Epitel	Error! Bookmark not defined.
II.3.3.5 Hiperplasia Foveolar.....	26
II.4 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	27
II.4.1 Klasifikasi	27
II.4.2 Fisiologi	28
BAB III.....	29
III.1 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	29
III.2 Alat dan Bahan	29

III.3 Hewan Uji	29
III.4 Metode Penelitian	30
III.4.1 Penyiapan Minyak Cengkeh.....	30
III.4.2 Penyiapan Hewan Uji	30
III.4.3 Perlakuan Hewan Uji	30
III.4.4 Pengujian Toksisitas Akut	31
III.4.5 Penanganan Spesimen	31
III.4.6 Pembuatan Preparat Histopatologi Lambung Tikus	32
III.4.7 Analisis Histopatologi Lambung Tikus.....	Error! Bookmark not defined.
III.4.8 Pengumpulan Data.....	Error! Bookmark not defined.
III.4.9 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan.....	29
BAB IV	36
BAB V	46
V.1 Kesimpulan.....	46
V.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Tabel Klasifikasi toksisitas menurut LD50	11
2. Tabel data fisiologis tikus putih	28
3. Tabel pengaturan waktu pada tahap Processing dan Embedding	32
4. Tabel tahap pewarnaan Mayers Hematoxylin Eosin	33
5. Tabel hasil observasi intensitas kerusakan jaringan lambung menggunakan mikroskop cahaya	36
6. Tabel persentase hewan yang mengalami kerusakan histologi lambung	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Tanaman Cengkeh	6
2. Lambung	14
3. Kelenjar Lambung	19
4. Infiltrasi Sel Radang	23
5. Infiltrasi eosinophil pada peradangan	23
6. Vasodilatasi ringan dan kongesti	24
7. Erosi epitel	26
8. Gastropati reaktif	27
9. Tikus putih	27
10. Histopatologi lambung tikus kelompok kontrol sehat	38
11. Histopatologi lambung tikus kelompok minyak cengkeh 10%	39
12. Histopatologi lambung tikus kelompok minyak cengkeh 20%	40
13. Histopatologi lambung tikus kelompok minyak cengkeh 50%	42
14. Proses pemberian pakan pada tikus	60
15. Minyak cengkeh (sampel)	60
16. Minyak jagung (pembawa)	60
17. Pemberian larutan stok minyak cengkeh	60
18. Pengukuran BB tikus putih	61
19. Proses pembedahan tikus putih	61
20. Preparat histopatologi lambung tikus	61
21. Proses pengamatan preparate histopatologi	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	54
2. Sertifikat Analisis Minyak Cengkeh	55
3. Skema Kerja Penelitian	56
4. Perhitungan Penyiapan Minyak Cengkeh	58
5. Dokumentasi Penelitian	60

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang terletak di wilayah tropis dan memiliki sangat banyak keanekaragaman tumbuhan. Tumbuhan sering dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional baik dalam bentuk ramuan kemasan maupun ramuan buatan sendiri. Sebanyak 48,0% masyarakat Indonesia menggunakan ramuan jadi atau kemasan dan sebanyak 31,8% masyarakat Indonesia menggunakan ramuan buatan sendiri sebagai pengobatan tradisional (RISKESDAS, 2019).

Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) merupakan tanaman yang berasal dari Maluku dan tergolong ke dalam keluarga tanaman Myrtaceae pada ordo Myrtales (Razafimamonjison *et al.*, 2014). Pemanfaatan cengkeh telah lama dikenal oleh masyarakat sebagai pengobatan herbal dan telah lama digunakan di negara-negara Asia dan Timur Tengah (Dehghani *et al.*, 2012). Cengkeh dimanfaatkan sebagai obat tradisional dalam penyembuhan berbagai macam penyakit, penyedap masakan dan minuman, bahan campuran dalam industri rokok, hingga parfum (Nurdjannah, 2016).

Cengkeh mengandung senyawa aktif seperti minyak atsiri, *eugenol*, asam oleanolat, asam galotانات, fenilin, kariofilin, resin dan gom (Poernomo *et al.*, 2018). Minyak cengkeh mempunyai efek farmakologis

yang dapat berfungsi sebagai anestetik, antimikroba, antiseptik (Nurhidayati and Sulistiowati, 2013), antioksidan (Dibazar et al., 2014), dan immunomodulator (Dehghani et al., 2012). Kandungan utama minyak cengkeh berupa eugenol menyebabkan minyak cengkeh sejak dahulu sering digunakan sebagai analgesik alami pada sakit gigi (Poernomo et al., 2018). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian oral minyak cengkeh dosis 10 mg/kgBB mampu mengurangi toksisitas obat antituberkulosis pada organ hati dan ginjal (Djabir, 2020; Nurwahidah, 2019), serta mampu menurunkan biomarker peroksidasi lipid (malondialdehid) sistemik (Agustiah, 2018).

Namun untuk penggunaan minyak cengkeh secara luas dalam industri farmasi memerlukan bukti ilmiah mengenai khasiat dan keamanannya. Pengujian terhadap cengkeh perlu dilakukan baik pada tahap prelinik maupun klinik untuk melihat efek uji *in-vitro* dan uji *in-vivo* mencari profil farmakokinetik, farmakodinamik, dan toksisitas (Siswanto, 2013). Sebelumnya telah diketahui melalui uji toksisitas akut bahwa LD50 minyak cengkeh adalah 3.597,5 mg/kg (Vijayasteltar *et. al.*, 2016).

Pengujian toksisitas akut tidak hanya berfokus pada penentuan LD50, namun dapat juga untuk melihat toksisitas senyawa pada dosis tinggi pada organ tertentu untuk menentukan dosis maksimal senyawa yang masih dapat ditolerir oleh organ tertentu (PerKaBPOM 7/2014). Uji toksisitas oral akut merupakan uji efek samping yang terjadi dalam waktu singkat melalui pemberian tunggal per oral ataupun dengan dosis

berulang dalam waktu 24 jam. Hasil uji ini memberikan informasi bahaya yang ditimbulkan zat terhadap kesehatan apabila langsung masuk ke dalam traktus gastrointestinal (Hayes, 2014).

Ada beberapa jalur utama suatu zat masuk ke dalam tubuh, salah satunya yaitu melalui saluran pencernaan. Rute per oral melalui traktus gastrointestinal merupakan rute masuknya makanan sehingga sangat memungkinkan paparan suatu zat yang bisa membahayakan tubuh. Gaster merupakan organ pencernaan yang dilalui makanan setelah esofagus. Pada gaster terjadi proses pencernaan berupa motilitas, sekresi dan digesti. Proses digesti di gaster dibantu oleh berbagai sekresi gaster. Gaster mensekresikan hidrogen klorida dari sel parietal yang merupakan faktor penting untuk menginisiasi dan mengoptimalkan kerja enzim pepsinogen serta prokimosin. Senyawa yang masuk per oral dapat mengganggu fungsi sekretorik gaster sehingga berdampak pada fungsi sekresi dan pengosongan gaster (Hayes, 2014). Selain itu, beberapa senyawa juga dapat menimbulkan efek toksik terhadap lambung seperti asam oksalat yang secara alami terkandung dalam tumbuhan, seperti bayam bila dikonsumsi dalam jumlah yang banyak dapat mengiritasi lambung (BPOM, 2006). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penggunaan asam asetil salisilat atau aspirin yang merupakan golongan OAINS yang berfungsi sebagai antiinflamasi, antipiretik, antiplatelet, serta analgesik juga dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung (Parhan *et. al.*, 2019).

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek toksisitas akut minyak cengkeh terhadap perubahan struktur histopatologi lambung pada tikus.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah minyak cengkeh dosis tinggi secara akut dapat memberikan efek toksik terhadap histopatologi lambung tikus (*Rattus novergicus*) ?

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek toksisitas akut minyak cengkeh dosis 1 g/kg, 2 g/kg dan 5 g/kg terhadap histopatologi lambung tikus (*Rattus novergicus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.)

II.1.1 Morfologi

Tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) termasuk jenis tumbuhan perdu yang memiliki batang pohon besar dan berkayu keras. Cengkeh mampu bertahan hidup puluhan bahkan sampai ratusan tahun, tingginya dapat mencapai 20-30 meter (Thomas, 2007). Tajuk tanaman cengkeh umumnya berbentuk kerucut, piramida, atau piramida ganda, dengan batang utama menjulang ke atas. Cabang-cabangnya amat banyak dan rapat, pertumbuhannya agak mendatar dengan ukuran yang relatif kecil jika dibandingkan batang utamanya. Daunnya kaku berwarna hijau atau hijau kemerahan, dan berbentuk elips dengan kedua ujung runcing (Jaelani, 2009).

Bunga dan buah cengkeh akan muncul pada ujung ranting daun dan tangkai pendek serta berdandan. Tangkai buah pada awalnya berwarna hijau dan berwarna merah jika bunga sudah mekar. Pada saat masih muda bunga cengkeh berwarna keungu-unguan, kemudian berubah menjadi kuning kehijau-hijauan dan berubah lagi menjadi merah muda apabila sudah tua. Bunga cengkeh kering akan berwarna coklat kehitaman dan berasa pedas sebab mengandung minyak atsiri. Umumnya cengkeh pertama kali berbuah pada umur 4-7 tahun (Hapsoh, 2011).

Perbanyakan tanaman dapat dilakukan secara vegetatif dan generatif. Tanaman ini tumbuh baik di daerah tropis di ketinggian 600-1.100 meter di atas permukaan laut (dpl) di tanah yang berdrainase baik (Kardinan, 2007).

II.1.2 Klasifikasi

Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Bangsa : Myrtales
 Famili : Myrtaceae
 Marga : Syzygium
 Spesies : *Syzygium aromaticum* L. (Suwanto dkk,2014).



Gambar 1. Tanaman Cengkeh

II.1.3 Nama Daerah

Cengkeh dikenal dengan berbagai nama di beberapa daerah yaitu seperti Cengkeh (Jawa), Wunga Lawang (Bali), Bungeu lawang (Aceh), Sake (Nias), Cangkih (Lampung), Hungolawa (Gorontalo), Canke (Ujung Pandang), Sinke (Flores), Pualawane (Ambon), Gomode (Halmahera dan Tidore) (Thomas, 2007).

II.1.4 Kandungan

Komposisi kimia bunga cengkeh basah yang berasal dari Indonesia yaitu kadar air 75,1%, kadar abu 1,6%, minyak atsiri 5,2%, *fixed oil* dan

resin 0,8%, protein 0,2%, dan serat kasar sebanyak 7,6% (Nurdjannah, 2016). Sedangkan United States Department of Agriculture (USDA) melaporkan bahwa dalam 100 gram cengkeh terkandung beberapa mineral seperti kalsium sebesar 44 mg, 0,231 mg tembaga, 1,28 mg zat besi, 60 mg magnesium, 0,256 mg mangan, dan 90 mg fosfor (Bhowmik D dkk, 2012).

Tanaman cengkeh banyak mengandung rendemen minyak atsiri baik dalam bunga (10–20%), tangkai (5–10%) maupun daun (1–4%) (Nurdjannah, 2016). Selain mengandung minyak atsiri, terdapat pula komponen lain dalam bunga cengkeh seperti glukosida sterol (sitosterol, stigmasterol, dan campesterol), asam crategolic metil ester, asam oleanolic, quercetin, eugeniin, kaempferol, rhamnetin, sekitar 6% protein, 20% lemak, 61% karbohidrat, vitamin, dan lain-lain (Khan, *et. al.*, 2010).

Minyak atsiri dari bunga cengkeh memiliki kualitas terbaik karena hasil rendemennnya tinggi dan mengandung eugenol sebanyak 80–90%. Kandungan minyak atsiri bunga cengkeh didominasi oleh eugenol dengan komposisi eugenol (81,20%), trans- β -kariofilen (3,92%), α -humulene (0,45%), eugenol asetat (12,43%), kariofilen oksida (0,25%) dan trimetoksi asetofenon (0,53%) (Prianto, *et. al.*, 2013).

II.1.5 Manfaat

Cengkeh merupakan tanaman herbal yang mempunyai banyak manfaat. Kandungan kimia pada minyaknya yang sangat bermanfaat membuatnya banyak digunakan sebagai bumbu masakan dan obat

berbagai masalah kesehatan sejak ribuan tahun yang lalu (Rani B dkk, 2012).

Minyak cengkeh juga memiliki banyak efek terapeutik lainnya seperti antibakteri, antijamur, antivirus, analgesik, antiseptik, insektisida, efek antispasmodik, anti-inflamasi, anti diabetes, hipolipidemik dan anti kanker (Vijayasteltas et al., 2016)

Minyak cengkeh dapat digunakan sebagai antiseptik untuk mengurangi infeksi, luka, dan sakit akibat gigitan serangga (Bhowmik et al., 2012). Cengkeh juga bermanfaat sebagai antifungal dalam mengurangi infeksi jamur seperti *athlete's foot*. Ali dkk di Dubai (2009) mengemukakan bahwa kandungan eugenol yang ada pada cengkeh terbukti dapat menghambat perkembangan jamur *Candida albicans*.

Chaiya et al. di Thailand (2013) mengemukakan bahwa kandungan eugenol dalam obat kumur cengkeh dapat menghambat tumbuhnya bakteri *Streptococcus mutans* dan *Streptococcus viridans* yang dapat menyebabkan terjadinya plak gigi. Selain itu, cengkeh juga dapat berfungsi sebagai antikarsinogenik, dimana asam oleanolik yang merupakan salah satu komponen dari etil asetat dalam ekstrak cengkeh berperan dalam aktivitas antitumor dengan menginduksi proses apoptosis (Milind, 2011). Cengkeh dapat melancarkan peredaran darah karena kandungan eugenol dan asetil eugenol yang ada pada cengkeh dapat menghambat agregasi platelet (Mittal et al., 2014).

Cengkeh dapat membantu dalam meredakan masalah pencernaan seperti muntahmuntah, diare, dan perut kembung. Selain itu, mengunyah cengkeh secara teratur setidaknya selama 6 minggu atau lebih dapat membantu mengurangi hipertensi (Rani et al., 2012).

Minyak cengkeh dapat berfungsi sebagai antioksidan yang kuat. USDA (*United States Department of Agriculture*) menetapkan skala yang bernama ORAC (*Oxygen Radical Absorption Capacity*), dimana semakin tinggi skor ORAC, semakin mampu bahan tersebut merusak radikal bebas, dan minyak cengkeh mempunyai skor ORAC tertinggi yaitu 10.786.875 disusul minyak thyme dengan skor 159.500, sehingga cengkeh dikenal sebagai sang juara dari seluruh bahan antioksidan (Milind, 2011).

Selain dalam bidang kesehatan, cengkeh dapat juga dimanfaatkan untuk mengusir nyamuk dan ngengat. Dalam bidang industri pabrik, cengkeh digunakan sebagai bahan dalam pasta gigi, sabun, kosmetik, obat kumur, parfum, dan rokok (Towaha, 2012). Cengkeh juga banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku obat gosok balsam untuk mengurangi rasa sakit karena rematik, dan produk aroma terapi (Jirovets, 2010).

II.2 Uji Toksisitas

Toksisitas adalah kemampuan suatu zat asing dalam menimbulkan kerusakan pada organisme baik saat digunakan atau saat berada dalam lingkungan (Priyanto, 2009). Menurut Wicaksono (2002), toksisitas adalah potensi bahan kimia untuk meracuni tubuh orang yang terpapar.

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu sediaan pada manusia, namun dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan membantu identifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia (PerKaBPOM 7/2014)

II.2.1 Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji. Prinsip uji toksisitas akut yaitu sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian diamati adanya efek toksik dan kematian. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas (PerKaBPOM 7/2014)

Menurut Priyanto (2009), tujuan/kegunaan dilakukan uji toksisitas akut sebenarnya bukan hanya penentuan dosis letal 50%, mengetahui

mekanisme dan target organ dari zat toksik yang diuji, tetapi sangat luas yaitu meliputi :

- a. Untuk menentukan range dosis (interval dosis) pada uji berikutnya (uji farmakologi, toksisitas subakut, subkronis, dan toksisitas jangka panjang).
- b. Untuk mengklasifikasikan zat uji, apakah masuk kategori praktis tidak toksik, supertoksik atau yang lain, sebagaimana tabel dibawah

Tabel 1. Klasifikasi toksisitas menurut LD50

Tingkat Toksisitas	LD50 oral (pada tikus)	Klasifikasi
1	≤ 1 mg/kg	Sangat toksik
2	1 - 50 mg/kg	Toksik
3	50 - 500 mg/kg	Toksik sedang
4	500 – 5000 mg/kg	Toksik ringan
5	5 – 15 g/kg	Praktis tidak toksik
6	≥ 15 g/kg	Relatif tidak membahayakan

Sumber : BPOM (2014) 'Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo', 2(1).

- c. Mengidentifikasi kemungkinan target organ atau sistem fisiologi yang dipengaruhi.
- d. Mengetahui hubungan antara dosis dengan efek yang ditimbulkan seperti perubahan perilaku, koma, dan kematian.
- e. Mengetahui gejala-gejala toksisitas akut sehingga bermanfaat untuk membantu mendiagnosis adanya kasus-kasus keracunan.
- f. Untuk mengetahui persyaratan regulasi, jika zat uji akan dikembangkan menjadi obat.

- g. Mencari zat-zat yang potensial sebagai antikanker, karena jika suatu zat memiliki LD₅₀/LC₅₀ kurang dari 1000 mg/kgBB atau konsentrasi 1000 µg/ml zat ini dianggap potensial sebagai sitotoksik.
- h. Untuk keperluan evaluasi keberbahayaan suatu zat melalui data yang diperoleh seperti nilai slope dari grafik hubungan antara log dosis versus respon, mencari nilai-nilai LD₅₀/LC₅₀, LD₀₁/LC₀₁, LD₁₀₀/LC₁₀₀ jika % respon nilai diprobitkan.
- i. Mengetahui pengaruh umur, jenis kelamin, cara pemberian dan faktor lingkungan terhadap toksisitas suatu zat.
- j. Mengetahui variasi respon antar spesies dan antar strain (hewan mikroba), serta memberikan informasi tentang reaktifitas suatu populasi hewan.

II.2.2 Uji Toksisitas Subkronik

Uji toksisitas subkronik merupakan suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji (OECD, 2008). Tujuan toksisitas subkronik oral adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (OECD, 2008). Serta

bertujuan untuk menentukan organ sasaran (organ yang rentan) (Priyanto, 2009).

Prinsip uji toksisitas subkronik adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari. Selama pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Selama waktu dan pada akhir periode pemberian sediaan uji, hewan yang mati dan masih hidup diotopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (OECD, 2008).

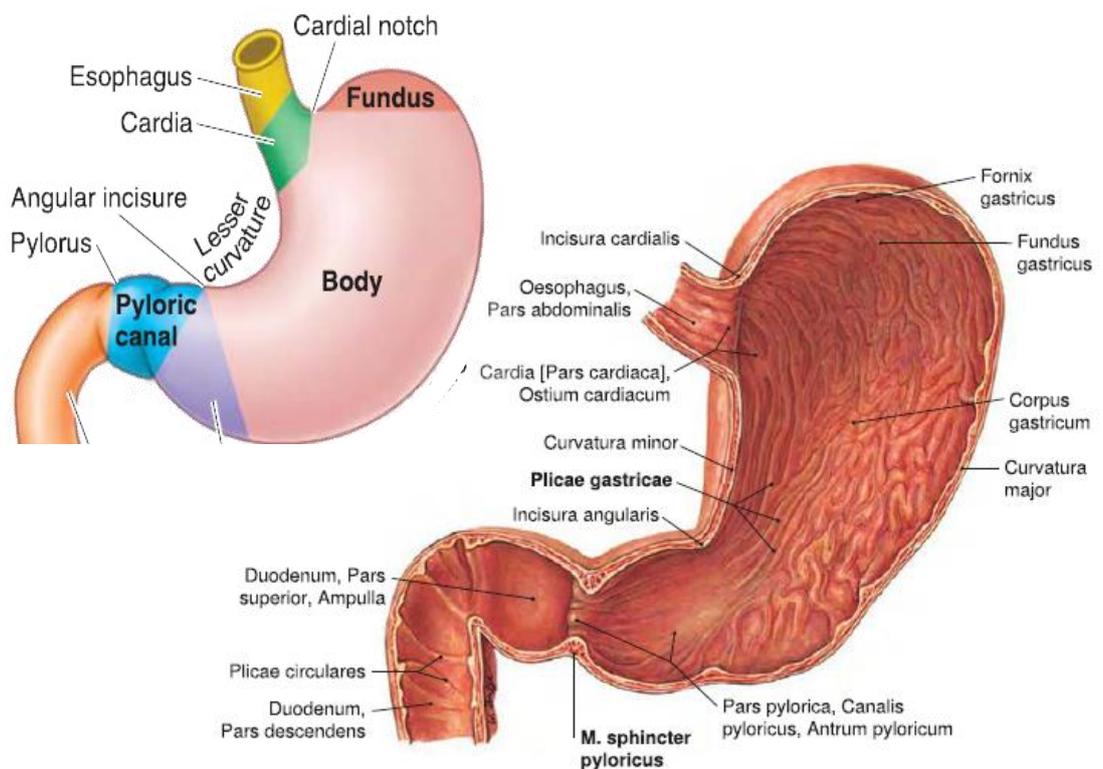
II.2.3 Uji Toksisitas Kronik

Uji toksisitas kronis dilakukan dengan memberikan senyawa uji berulang-ulang selama masa hidup hewan uji atau sebagian besar masa hidupnya (Priyanto, 2009).

Prinsip toksisitas kronik pada umumnya sama dengan uji toksisitas subkronik, hanya sediaan uji yang diberikan lebih lama tidak kurang dari 12 bulan. Pengamatan juga dilakukan secara lengkap seperti gejala toksik, monitoring berat badan dan konsumsi makanan, pemeriksaan hematologi, biokimia klinis, makropatologi, penimbangan organ dan histologi (OECD, 2008).

II.3 Lambung

II.3.1 Anatomi Lambung



Gambar 2. Lambung (Fallis, 2018; Paulsen et al., 2019)

Lambung adalah organ pencernaan yang terletak di bagian atas perut, memanjang dari bawah daerah tepi kosta kiri ke daerah epigastrium dan pusar. Lambung merupakan organ pencernaan yang terletak antara esofagus dan duodenum. Saat keadaan kosong, bentuk lambung seperti huruf J, dan saat penuh, berbentuk buah pir (Wineski, 2019).

Ukuran, bentuk, dan posisi lambung dapat sangat bervariasi pada orang dengan tipe tubuh yang berbeda dan dapat berubah bahkan pada

individu yang sama sebagai akibat dari gerakan diafragma selama pernapasan, isi lambung (kosong vs. makan), dan posisi orang tersebut. Dalam posisi terlentang, lambung umumnya terletak di kuadran kanan dan kiri atas, atau daerah hipokondrium dan panggul epigastrium, umbilikalis, dan kiri. (Fallis, 2018). Lambung memiliki empat bagian:

- a. Cardia : bagian sekitar orificium cardial, orificium superior atau inlet lambung. Dalam posisi terlentang, orificium kardial biasanya terletak di posterior kartilago kosta kiri ke-6 (Fallis, 2018)
- b. Fundus : bagian superior melebar yang berhubungan dengan kubah kiri diafragma, dibatasi secara inferior oleh bidang horizontal lubang cardia.(Fallis, 2018). Biasanya penuh dengan gas (Wineski, 2019).
- c. Corpus : Ini meluas dari tingkat lubang jantung ke tingkat Incllura angularla. takik konstan di bagian bawah kelengkungan yang lebih rendah.
- d. Antrum pilorus : memanjang dari incisura angularis ke pilorus.
- e. Pylorus : Ini adalah bagian paling tubular dari perut. Dinding otot yang tebal disebut sfingter pilorus, dan rongga pilorus disebut kanal pilorus.

Permukaan halus mukosa lambung berwarna coklat kemerahan, kecuali di bagian pilorus yang berwarna merah muda. Lambung ditutupi oleh lapisan mukosa yang terus menerus yang melindungi permukaannya

dari asam lambung yang dikeluarkan oleh kelenjar lambung. Saat berkontraksi, mukosa lambung membentuk kerutan longitudinal yang disebut lipatan lambung (*gastric rugae*). Air liur dan makanan yang dikunyah dan cairan lain dalam jumlah kecil mengalir di sepanjang *canalis* lambung ke *canalis pilorus* saat perut sebagian besar kosong. Lipatan lambung berkurang dan menghilang saat lambung terisi (Fallis, 2018).

Vaskularisasi lambung berasal dari cabang utama *Truncus coeliacus*. *Truncus coeliacus* bercabang menjadi enam arteri lambung. *A. gastrica sinistra*, *A. gastrica dextra*, *A. gastromentalis dextra*, *A. gastromentalis sinistra*, *Aa. gastricae breves*, *A. gastrica posterior*, Vena pada lambung berjalan beriringan dengan dengan arteri (Paulsen et al., 2019).

Lambung dipersarafi secara simpatik dan parasimpatis. Sistem saraf parasimpatis meningkatkan produksi asam lambung serta gerakan peristaltik dan pengosongan lambung. Sistem saraf simpatik bertindak secara antagonis terhadap sistem saraf parasimpatis dengan mengurangi sekresi asam lambung, peristaltik, dan sirkulasi darah serta mencegah pengosongan lambung dengan mengaktifkan *M. sphincter pyloricus* (Paulsen et al., 2019).

Secara histologis, dinding lambung terdiri dari 4 lapisan — serosa, muskularis, submukosa, dan mukosa.

- a. Serosa berasal dari peritoneum yang kekurangan di daerah kelengkungan yang lebih kecil dan lebih besar.

- b. Muscularis terdiri atas 3 lapis serabut otot polos yaitu longitudinal luar, bundar tengah dan oblique bagian dalam. Pleksus saraf dan sel ganglion terdapat di antara lapisan otot longitudinal dan sirkuler. Sfingter pilorus adalah lapisan otot melingkar yang menebal di sambungan gastroduodenal.
- c. Submukosa adalah lapisan jaringan fibrokonektif lepas yang mengikat mukosa ke muskularis secara longgar dan mengandung cabang pembuluh darah, limfatik dan pleksus saraf serta sel ganglion.
- d. Mukosa terdiri dari 2 lapisan — dangkal dan dalam. Di antara kedua lapisan tersebut terdapat lamina propria yang terdiri dari jaringan jaringan fibrokolenik dengan sedikit limfosit, sel plasma, makrofag dan eosinofil. Mukosa secara eksternal dibatasi oleh muskularis mukosa:
 - 1) Lapisan superfisial. Ini terdiri dari satu lapisan epitel permukaan yang terdiri dari sel-sel kolumnar tinggi yang biasa, mensekresi musin, dan dengan inti basal. Pergantian sel-sel ini sangat cepat. Ini mencelupkan di tempat-tempat untuk membentuk kriptus (atau lubang atau foveolae). Mukosa jantung adalah zona transisi antara mukosa skuamosa esofagus dan mukosa oksintik dari fundus dan tubuh yang dengannya secara bertahap bergabung. Garis mukosa oksintik baik fundus lambung maupun tubuh. Mukosa antral melapisi antrum pilorus.

- 2) Lapisan dalam: Terdiri dari kelenjar yang membuka ke bagian bawah kriptus. Bergantung pada strukturnya, kelenjar ini terdiri dari 3 jenis: Kelenjar cardia, Kelenjar fundus tubuh, kelenjar pilorus (Mohan, 2015).

II.3.2 Fisiologi Lambung

Lambung melakukan tiga fungsi utama:

- a. Fungsi lambung yang paling penting adalah menyimpan makanan yang dicerna sampai dapat dikosongkan ke dalam usus kecil dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan penyerapan yang optimal.
- b. Lambung mengeluarkan asam klorida (HCl) dan enzim yang memulai pencernaan protein.
- c. Melalui gerakan pencampuran lambung, makanan yang tertelan dihancurkan dan dicampur dengan sekresi lambung untuk menghasilkan campuran cairan kental yang disebut chyme. Isi lambung harus diubah menjadi chyme sebelum dapat dikosongkan ke dalam duodenum (Sherwood, 2016).

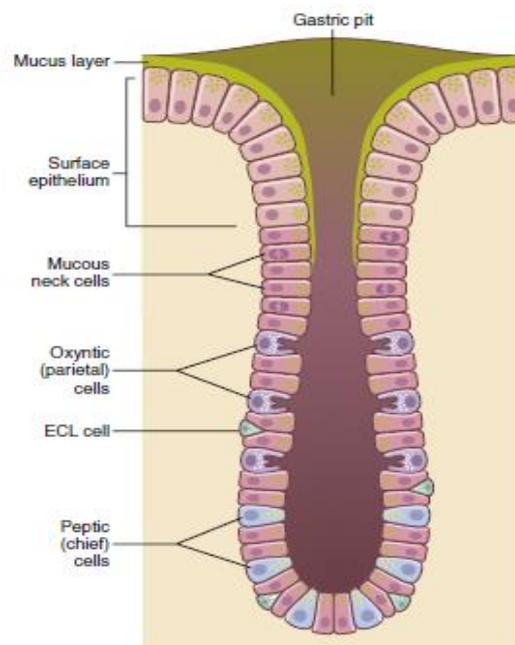
II.3.2.1 Sekresi

Setiap hari, lambung mengeluarkan sekitar 2 liter cairan lambung. Permukaan lumen lambung memiliki kantong yang dalam yang dibentuk oleh lipatan mukosa lambung. Bagian pertama dari invaginasi ini disebut gastric pit, dimana pada dasarnya terletak kelenjar lambung. Sel-sel yang mengeluarkan cairan lambung terletak di mukosa lambung. Sel sekretorik

di lambung yang terbagi menjadi dua tipe berbeda: (1) Sel oksintik, yang terletak di corpus dan fundus, dan (2) area kelenjar pilorus (PGA), yang terletak di antrum (Hall and Hall, 2020).

Terdapat berbagai jenis sel kelenjar baik eksokrin maupun endokrin pada lambung.

- a. Sel mucus, merupakan sel eksokrin yang terletak di gastric pit. Sel mucus berfungsi menghasilkan mucus yang bersifat alkali. Kelenjar mucus terstimulasi oleh rangsangan mekanik untuk menghasilkan mucus. Mucus berfungsi melindungi permukaan mukosa lambung terhadap cedera mekanik, asam lambung dan enzim pepsin.



Gambar 3. Kelenjar Lambung (Oxyntic) pada corpus lambung (Hall and Hall, 2020)

- b. Sel chief / peptic, merupakan sel eksokrin yang terletak di gastric pit. Sel chief berfungsi menghasilkan pepsinogen. Adanya stimuli dari Achetylcholine dan gastrin merangsang sel chief untuk memproduksi

enzim pepsinogen, sebuah bentuk inaktif dari enzim pepsin yang berperan untuk digesti protein

- c. Sel Parietal, merupakan sel eksokrin yang terletak di gastric pit. Sel chief menghasilkan asam lambung (HCl) serta faktor intrinsik. Asam lambung (HCl) diproduksi karena adanya rangsangan acetylcholine, gastrin serta histamin. Asam lambung berfungsi mengaktifkan enzim pepsinogen menjadi pepsin sehingga dapat bekerja untuk digesti protein. Faktor intrinsik merupakan faktor yang diperlukan untuk absorpsi vitamin B12.
- d. Sel Enterochromaffin-like (ECL), merupakan sel endokrin / parakrin yang berfungsi menghasilkan histamin. Adanya acetylcholine dan gastrin merangsang sel ECL memproduksi histamin yang berperan merangsang kerja sel parietal.
- e. Sel G, merupakan sel endokrin / parakrin yang terletak di area pylorus. Sel ini bekerja setelah mendapat rangsangan protein dan acetylcholine untuk menghasilkan gastrin. Gastrin selanjutnya berperan merangsang kerja sel parietal, sel chief dan sel ECL.
- f. Sel D, merupakan sel endokrin / parakrin terletak di area pylorus. Sel ini bekerja setelah mendapat rangsangan kondisi asam dalam lambung. Sel D menghasilkan somatostatin yang akan menghambat kerja sel parietal, sel G dan sel ECL (Sherwood, 2016).

II.3.3 Histopatologi Lambung

Histopatologi, atau yang juga dikenal dengan patologi anatomi, anatomi patologis, atau anatomi morbid, adalah studi mencakup perubahan struktural yang diamati dengan pemeriksaan mata telanjang yang disebut sebagai perubahan kasar atau makroskopik, dan perubahan yang terdeteksi oleh mikroskop cahaya dan elektron yang didukung oleh berbagai metode pewarnaan khusus termasuk teknik histokimia dan imunologi untuk sampai pada diagnosis yang paling akurat. (Hawkey et al., 2012)

Histopatologi lambung merupakan suatu pengamatan mengenai patologi lambung (kerusakan struktur jaringan lambung). Cedera pada mukosa lambung menimbulkan berbagai respons inflamasi dan reaktif yang bergantung pada jenis, lokasi, dan durasi cedera. Berbagai derajat respons jaringan dapat terjadi secara serempak atau metakron. Diagnosis gastritis yang benar terletak pada pengenalan patologis dari jenis respons jaringan, intensitasnya, dan lokasinya (Lash et al., 2015)

II.3.3.1 Infiltrasi Sel Inflamasi

Lamina propria mukosa lambung normal mungkin mengandung beberapa neutrofil yang tersebar. Namun, infiltrasi epitel oleh neutrofil merupakan respons jaringan patologis dan dianggap sebagai komponen aktif gastritis. Fase aktif gastritis yang diinduksi *Helicobacter* mungkin memiliki tingkat neutrofil sedang hingga berat. Gastritis hemoragik akut akibat obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) atau cedera kimia yang

diinduksi alkohol, seringkali hanya menunjukkan infiltrasi neutrofil minimal, kecuali ada ulserasi (Lash et al., 2015)..

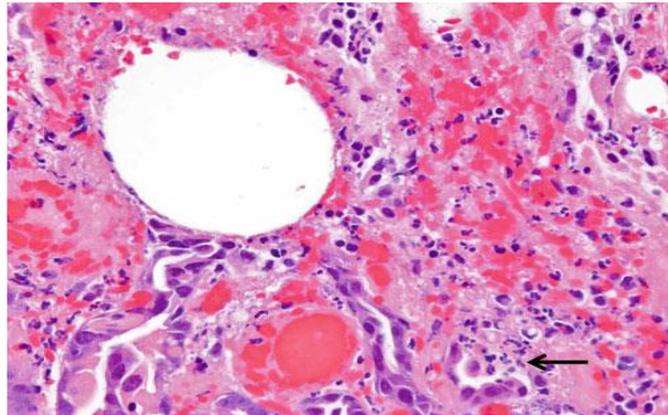
Mukosa antral normal mengandung sedikit sel inflamasi mononuklear, sedangkan mukosa korpus normal hampir tidak mengandung. Namun, kepadatan sel mononuklear (yaitu limfosit dan sel plasma) dalam lamina propria orang normal bervariasi menurut geografi dan etnis mereka. Limfosit dan sel plasma yang tersebar di lamina propria antrum normal pada individu dari sebagian besar negara (Lash et al., 2015)..

Infiltrasi mukosa dengan limfosit, sel plasma, dan sejumlah eosinofil dan sel mast merupakan ciri khas gastritis *H. pylori* kronis. Pada gastritis autoimun, infiltrat sering menyebar, terutama terdiri dari sel plasma dan limfosit, dan biasanya meluas ke bagian dalam mukosa, dan korpus serta fundus lambung terlibat secara selektif (Lash et al., 2015).

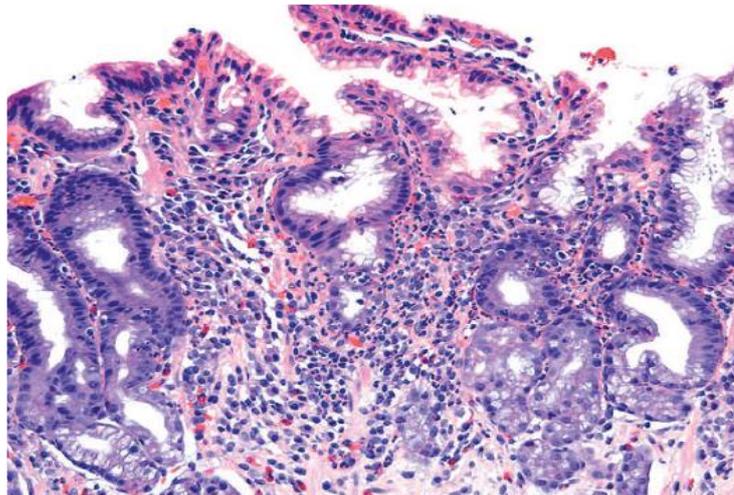
Mukosa lambung yang normal, terutama korpus, kadang-kadang dapat mengandung agregat limfoid kecil ke mukosa muskularis di dasar lamina propria. Sebaliknya, agregat limfoid dengan pusat germinal terdeteksi di hampir semua individu dengan *H. gastritis pylori* (Lash et al., 2015).

Eosinofil yang jarang dan tersebar dapat terlihat pada mukosa lambung pasien normal yang sehat. Infiltrasi eosinofilik yang menonjol biasanya merupakan proses patologis, seperti gastritis eosinofilik atau gastroenteritis. Infiltrasi eosinofil dapat terjadi pada berbagai macam

gangguan, seperti anisakiasis lambung dan infeksi granulomatosa atau parasit lambung lainnya (Lash et al., 2015). Eosinofilia, peningkatan apoptosis, dan gastropati reaktif (RG) menggambarkan diagnosis cedera lambung yang diinduksi AINS (De Petris et al., 2014).



Gambar 4 Kumpulan neutrofil terlihat, bercampur dengan fibrin dan sel darah merah. Beberapa neutrofil infiltrasi ke epitel reaktif (panah)(Owens and Appelman, 2014)



Gambar 5 Infiltrasi Eosinofil pada peradangan (Lash et al., 2015)

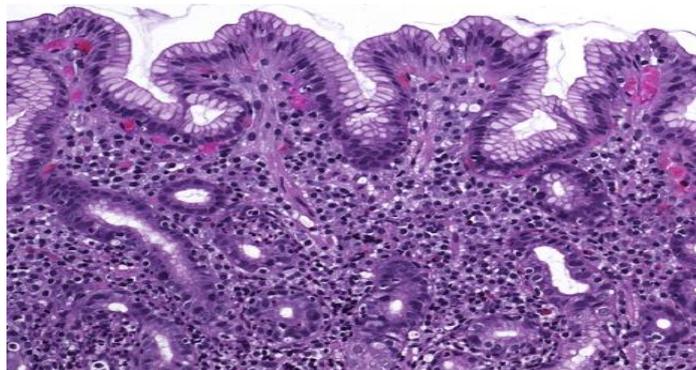
II.3.3.2. Edema Mukosa dan Submukosa

Edema pada lapisan mukosa dan submukosa seringkali merupakan indikator endoskopi atau patologis dari cedera kimiawi (Ibrahim et al.,

2019) Edema terjadi lamina propria biasa disertai dengan teleangektasia, peningkatan serat otot polos di lamina propria. (De Petris et al., 2014).

II.3.3.3 Kongesti Vaskular

Kongesti vaskular di lapisan superfisial adalah variabel yang penting pada histopatologi lambung. Kongesti vaskular mukosa superfisial dianggap sebagai perubahan adaptif pada mukosa lambung dengan efek perlindungan. Pasokan darah penting untuk menjaga fungsi normal sel, termasuk perbaikan dan penggantian sel. Perluasan pembuluh darah superfisial meningkatkan aliran darah mukosa, yang dapat dengan cepat menghilangkan zat berbahaya dan bermanfaat untuk regenerasi mukosa setelah cedera. Efek perlindungan sel ini mungkin terkait dengan sekresi prostaglandin (Wolf et al., 2014; Zhang et al., 2012).



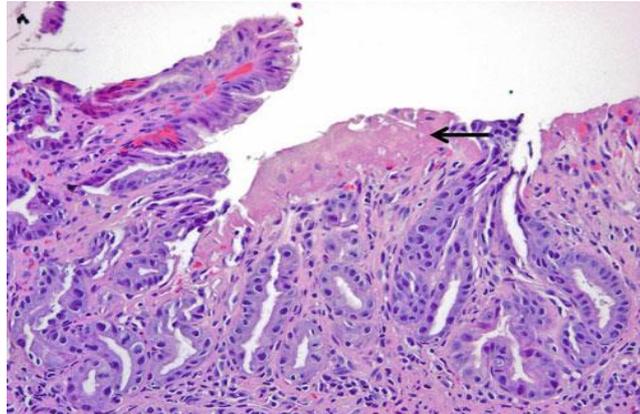
Gambar 6. Vasodilatasi ringan dan kongesti kapiler mukosa superfisial (Wolf et al., 2014)

II.3.3.4 Erosi Epitel

Degenerasi epitel dianggap sebagai respons nonspesifik terhadap cedera yang terjadi pada derajat tertentu pada semua bentuk gastritis. Namun, perubahan degeneratif sangat mencolok dalam dua gangguan:

gastritis kimiawi (akibat refluks empedu, etanol, atau AINS) dan gastritis H. pylori. Terlepas dari penyebabnya, cedera epitel dan nekrosis menyebabkan erosi permukaan epitel. Perubahan degeneratif dapat menyebabkan munculnya sel kuboid (bukan kolumnar) dan penipisan musin. Erosi epitel adalah akibat dari cedera epitel dan nekrosis yang parah. Menurut definisi, erosi tidak melampaui mukosa muskularis. Erosi ini biasanya ditandai dengan lapisan superfisial dari fibrinopurulen (yaitu, nekrosis fibrinoid, neutrofil, dan puing-puing seluler) dengan epitel hiperplastik, yang tampak regeneratif di tepinya (Lash et al., 2015)..

Erosi karena faktor kimiawi seperti obat AINS, bahkan pada dosis rendah, dapat menyebabkan erosi, ulkus, atau nekrosis mukosa lambung pada sejumlah besar pengguna AINS (De Petris et al., 2014). Erosi karena AINS menyebabkan erosi mukosa fundus, sedangkan ulkus AINS cenderung erosi pada antrum, seringkali bersifat kronis dan rentan terhadap komplikasi (De Petris et al., 2014). Temuan karakteristik gastropati reaktif termasuk kongesti, edema, hiperplasia foveolar (terkadang parah), proliferasi otot polos di lamina propria, perubahan regeneratif (misalnya, peningkatan mitosis, penipisan musin, hiperkromasia nukleus), dan erosi superfisial. Ahli patologi dapat mencurigai gastropati kimiawi ketika ciri-ciri ini diidentifikasi (Lash et al., 2015).



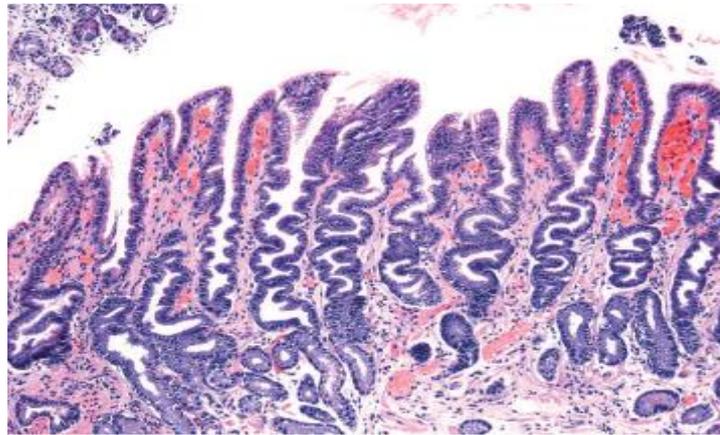
Gambar 7 Erosi mukosa dan penipisan musin pada epitel berdekatan dengan eksudat berserat yang menunjukkan hilangnya epitel permukaan (panah) (Owens and Appelman, 2014)

II.3.3.5 Hiperplasia Foveolar

Hiperplasia foveolar didefinisikan sebagai proliferasi, elongasi, dan *gastric pit* yang berliku-liku yang menghasilkan konfigurasi *corkscrew*. Gambaran ini adalah respons jaringan kompensasi terhadap erosi epitel dan merepresentasikan peningkatan proliferasi sel. Hiperplasia foveolar dapat didiagnosis dengan baik ketika lebih dari empat *cross-section* dari *gastric pit* yang sama divisualisasikan dalam satu spesimen biopsi lambung (Lash et al., 2015).

Hiperplasia foveolar adalah ciri khas dan ciri utama gastritis refluks empedu dan gastropati AINS, terutama pada pengguna jangka panjang. hiperplasia foveolar derajat ringan sering terjadi pada pasien dengan gastritis. Semua kondisi inflamasi pada mukosa lambung dikaitkan dengan beberapa derajat perubahan epitel regeneratif (hiperplasia regeneratif) dan ini biasanya terlihat di situs yang terkait dengan erosi dan tukak lambung. Perluasan kompartemen proliferasi kelenjar lambung (di daerah leher) menyebabkan hiperplasia foveolar. Bahan kimia (AINS, refluks

empedu ke dalam perut) atau rangsangan infeksius yang meningkatkan pergantian sel menyebabkan foveolae hiperplastik (Ruggea et al., 2011).



Gambar 8 Gastropati reaktif (kimiawi) ditandai dengan hiperplasia foveolar (yaitu, *gastric pit* memanjang dan melingkar), kongesti vaskular, dan bundel otot polos yang memanjang ke atas pada lamina propria superfisial (Lash et al., 2015)

II.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau disebut juga disebut juga tikus norwegia adalah salah satu hewan yang umum digunakan dalam eksperimental laboratorium (Sharp & Villano, 2013).

II.4.1 Klasifikasi

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Myomorpha

Famili : Muridae

Genus : Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus* (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).



Gambar 9. Tikus putih

II.4.2 Fisiologi

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, dan mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan cukup tahan terhadap perlakuan. Biasanya pada umur empat minggu tikus putih mencapai berat 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (Widiartini dkk, 2016).

Data biologis tikus putih tersedia dalam (Tabel 2)

No.	Kriteria	Keterangan
1	Berat tikus dewasa	Jantan 450 – 520 g Betina 250 – 300 g
2	Kebutuhan makan	5 – 10 g/100gBB
3	Kebutuhan minum	10 ml/100gBB
4	Jangka hidup	3 – 4 tahun
5	Temperatur rektal	36°C - 40°C
6	Detak jantung	250 450 kali/menit
7	Tekanan darah	
	Sistol	84 – 134 mmHg
	Diastol	60 mmHg
8	Laju pernafasan	70 – 115 kali/menit
9	Serum protein (g/dl)	5.6 – 7.6
10	Albumin (g/dl)	3.8 – 4.8
11	Globulin (g/dl)	1.8 – 3
12	Glukosa (mg/dl)	50 – 135
13	Nitrogen ura darah (mg/dl)	15 – 21
14	Kreatinin (mg/dl)	0.2 – 0.8
15	Total bilirubin (mg/dl)	0.2 – 0.55
16	Kolesterol (mg/dl)	40 – 130

Tabel 2. Data Fisiologis Tikus Putih