

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

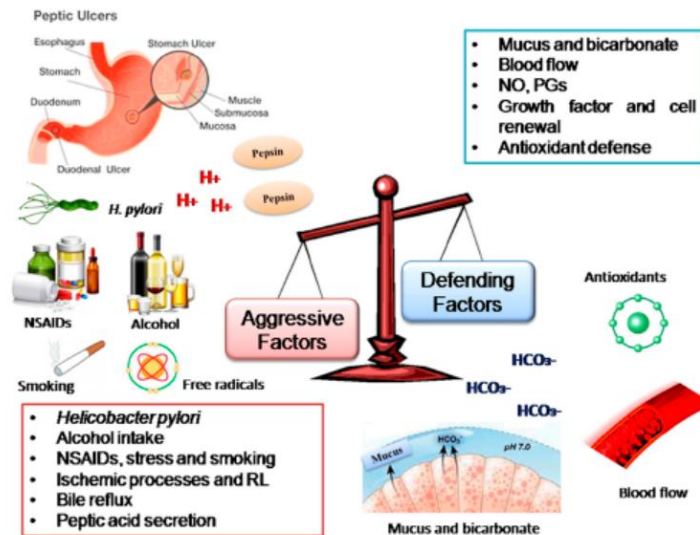
Hiperasiditas lambung dan tukak gastroduodenal merupakan masalah global yang serius saat ini¹. Penyakit yang dijumpai pada banyak orang di seluruh dunia dan sering disebabkan oleh konsumsi alkohol yang berlebihan, penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid yang lama².

Ulkus lambung terjadi ketika lapisan mukosa rusak sampai muskularis mukosa berbentuk bulat atau oval dengan diameter 0,3 cm hingga 0,6 cm karena integritas mukosa lambung terputus^{3,4}. Diameter lesi pada tikus lebih kecil, sekitar 0,2 cm⁵. Demikian juga penelitian pendahuluan yang telah dilakukan pada model ulkus yang dilihat pada slide prefarat sekitar 190 μm .

Etanol tidak hanya secara langsung merusak sel-sel mukosa lambung tetapi juga merangsang mukosa lambung untuk menghasilkan asam lambung secara berlebihan. Selain itu, sel mast pada jaringan lambung akan melepaskan histamin dalam jumlah yang besar yang pada gilirannya akan merangsang reseptor histamin di sel parietal menghasilkan asam secara berlebihan. Alkohol juga menginduksi inflamasi sekaligus mengurangi aktifitas antioksidan dan mukus pelindung³.

Studi yang dilakukan oleh Ren *et al.*, 2021, memperlihatkan bahwa, ketidakseimbangan faktor agresif dan defensif merupakan dasar terjadinya kerusakan lambung seperti yang ditunjukkan pada gambar 1. Mediator inflamasi dan *Reactive Oxygen Species* (ROS), adalah faktor penting dalam patogenesis lesi mukosa lambung akut yang diinduksi oleh etanol. Akumulasi ROS menginduksi stres oksidatif dan menyebabkan peradangan pada lambung, ulkus dan perforasi. Hal tersebut akan memicu ekspresi sitokin pro inflamasi diatur oleh *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) dan *Activator protein 1* (AP-1). Interleukin (IL)-1b, IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α) adalah dua sitokin utama yang terlibat dalam respon

inflamasi tersebut. Pembentukan ROS selama proses inflamasi, sedangkan ROS tidak hanya secara langsung merusak struktur sel tetapi juga meningkatkan produksi dari faktor pro inflamasi. Selama progresifitas ulkus lambung, sitokin pro-inflamasi dan ROS saling bersinergi. Olehnya itu, anti-oksidan dan anti inflamasi memainkan peran penting dalam melindungi mukosa lambung mukosa terhadap terjadinya cedera ^{2,4,5}.



Gambar 1. 1 Etiopatogenesis terjadinya ulkus lambung⁶

Berdasarkan Sosial ekonomi, demografi, jenis kelamin, dan usia mempengaruhi prevalensi ulkus lambung⁷. Seluruh dunia diperkirakan sekitar 4 juta kasus tukak lambung⁸. Insidensi pada beberapa negara yakni; Amerika Serikat sekitar 4,5 juta (20%) setiap tahun⁹. Tertinggi Spanyol 141,8/100.000 jiwa, terendah Inggris 23,9/100.000 jiwa, setiap tahun¹⁰. Data insidensi beberapa kota di Indonesia; Medan 91.6%, Jakarta 50%, Denpasar 46 %, Palembang 35.5%, Bandung 32.5%, Aceh 31.7%, Surabaya 31.2% and Pontianak 31.2%⁹.

World Health Organization (WHO) 2018, menempatkan Indonesia urutan keempat dunia setelah kamboja, Afrika tengah, Serra Leone. dan urutan kedua Asia setelah kamboja, berdasarkan tingkat kematian ulkus peptik sekitar 4,95 per 100.000 penduduk¹¹.

Penyembuhan ulkus lambung dimulai dalam dua hingga tiga hari, dengan proses migrasi sel-sel epitel, reepitelisasi permukaan mukosa dan

rekonstruksi kelenjar lambung sebagai tahap awal. Dalam 48-72 jam, atau 2-3 hari, setelah ulserasi, jaringan granulasi mulai muncul di dasar ulkus. *Tumor Growth Factor Beta1* (TGFβ1) memainkan peran penting dalam migrasi fibroblas, proliferasi, peningkatan sintesis kolagen dan fibronektin. Proses regenerasi epitel yang komplrit membutuhkan sekitar 3-7 hari, sementara proses penggantian sel kelenjar secara keseluruhan memerlukan waktu berbulan-bulan¹²⁻¹⁴. Sekitar 1 % ulkus lambung bisa menjadi kanker¹⁵.

Tujuan pengobatan ulkus lambung adalah untuk mengurangi rasa sakit, mengobati ulkus, dan menghindari ulkus berulang dan komplikasi¹⁶.

Penggunaan obat seperti antasida, H₂-reseptor antagonis, proton pump inhibitor (PPI), dan anti kholinergik kurang optimal dan dapat menyebabkan banyak komplikasi. PPI yang dikonsumsi lama bisa menyebabkan; sakit kepala, diare, sakit perut, mual, kurang tidur, patah tulang terkait osteoporosis, nefritis tubulus-interstisial akut, radang ginjal, dan polip kelenjar fundus serta sel, serta *oxyntic* sel mengalami hiperplasia, bahkan bisa menyebabkan terjadinya kanker¹⁷⁻¹⁹.

Antasida yang sering digunakan diantaranya kalsium karbonat dan sodium bikarbonat pada penggunaan yang lama dari kalsium karbonat dapat menyebabkan *Burnett syndrome* (hiperkalsemia, hiperfosfatemia, dengan kemungkinan kalsinosis ginjal dan meluas menjadi insufisiensi ginjal). Sodium bikarbonat dapat menginduksi alkalosis sistemik²⁰. Ranitidin dan Simetidin dapat menyebabkan sakit kepala, mental depresi, penyakit kardiovaskular, trombositopenia²¹.

Sebagian besar orang Indonesia telah menggunakan obat-obatan tradisional dan bahan alami secara turun temurun. Sebelum penggunaan obat kimia modern, nenek moyang kita biasanya menggunakan obat-obatan yang berasal dari buah-buahan atau tanaman untuk mengatasi masalah kesehatannya. Ini termasuk buah sawo manila, yang dianggap memiliki potensi untuk digunakan sebagai *obat*²². Investigasi ekstrak tumbuhan yang memiliki kandungan farmakologis aktif, aman dan memiliki sifat gastroprotektif terus dikembangkan, terutama, tanaman yang mempunyai

kandungan antioksidan sebagai komponen utama untuk pengobatan penyakit ulkus lambung ²¹.

Cinnamomum burmannii yang dikenal sebagai kayu manis di Indonesia, bermanfaat pada pengobatan ulkus lambung. Senyawa bioaktifnya seperti sinamaldehyd, saponin, dan flavonoid serta minyak esensial yang kaya akan safrol dan sitral ²³. Senyawa tersebut memiliki sifat antimikroba, antioksidan, dan antiinflamasi yang membantu melindungi mukosa lambung dari iritan seperti etanol dan asam klorida ²⁴. *C. burmannii* bekerja dengan mengurangi stres oksidatif dan inflamasi serta mengatur kadar nitrogen monoksida dan malondialdehyd, yang berperan dalam patogenesis ulkus ²⁵. Selain itu, fraksi bioaktif DLBS2411 terbukti memiliki efek gastroprotektif dengan menurunkan indeks ulkus dan mempercepat pemulihan jaringan²⁶. Hasil studi praklinis dan klinis menunjukkan efektivitasnya dalam mengurangi keparahan ulkus, meningkatkan integritas mukosa lambung, serta mendukung penggunaannya sebagai terapi alami yang potensial dan kandidat dalam terapi ulkus ^{27,28}.

M. zapota merupakan tanaman berasal dari Meksiko dan Amerika Tengah ^{29,30}. Tanaman potensial yang sudah lama dikenal dan ditanam di Indonesia, dijadikan sebagai obat-obatan alternatif (herbal) dan tumbuhan tropis yang cukup luas penyebarannya di Indonesia. Orang Jawa mengenalnya Sawo Kecik, orang Bugis di Sulawesi Selatan menyebutnya Punrulu ^{31,32}. Tanaman sawo manila yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari Pa'jukukang kabupaten Bantaeng, propinsi Sulawesi Selatan.

Buah *M. zapota* mengandung senyawa metabolit sekunder seperti tanin, flavonoid, dan saponin. Buah yang masih mengkal atau muda mengandung banyak tanin, yang membuatnya pahit^{22,33}. Kandungan potensial dalam ekstrak buah tersebut bermanfaat dalam pengobatan gangguan pada sistem gastrointestinal termasuk ulkus lambung ³⁴. Antioksidan alami yang terkandung yakni Polifenol (terutama tanin dan flavonoid) Tanin dapat digunakan dalam pengobatan sebagai anti ulkus karena sifat astringennya, yakni interaksi tanin dengan protein pada jaringan akan membentuk barier kompleks, yang bersifat proteksi asam lambung ³⁵⁻³⁷. Potensi lainnya adalah

flavonoid sebagai anti-inflamasi, antioksidan dan imunomodulator. Mekanis kerjanya dengan menurunkan stres oksidatif, menghambat ekspresi gen NF- κ B dan Activator protein 1 (AP-1) yang diperlukan pada pembentukan sitokin proinflamasi misalnya, TNF α , dan IL-1 β ^{1,5}.

Tanin memiliki kemampuan membentuk kompleks dengan protein yang melindungi lambung dengan meningkatkan resistensi terhadap cedera kimia dan mekanik. Seiring dengan hal tersebut TGF β juga dapat berperan dalam proses penyembuhan ulkus dan perlindungan lambung yang diperankan oleh tanin. TGF β terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, dan penyembuhan jaringan. Belum dapat dijelaskan secara spesifik korelasi antara tanin dan TGF β dapat terkait dengan proses penyembuhan ulkus dan perlindungan lambung ³⁸⁻⁴⁰.

Penelitian yang dilakukan oleh *Ritsu M. et.al.*, 2016 pada model tikus yang dibuat luka di kulit menunjukkan kadar tertinggi TNF α pada hari 1. Meskipun kadarnya menurun, tapi masih tetap terdeteksi pada hari 14 ^{41,42}. Sementara studi yang dilakukan oleh Wulandari P *et.al.*, 2021 memperlihatkan kadar TGF β 1 signifikasinya mulai meningkat hari 5 sampai pada hari 21. ⁴³.

Lambung dipilih sebagai organ model ulkus karena memiliki *muscularis propria* yang terdiri dari tiga lapisan otot polos yakni oblik, sirkular dan longitudinal yang memungkinkan gerakan kompleks seperti pengadukan dan penggilingan makanan secara mekanik ^{44,45}. Lapisan oblik tambahan memperkuat fungsi pencampuran ini, menjadikannya penting dalam fisiologi pencernaan. Dibandingkan usus yang hanya memiliki dua lapisan otot dan lebih berfokus pada penyerapan, lambung memiliki jaringan otot lebih padat dan *pleksus mienterikus* yang berkembang ⁴⁶.

Pada penelitian *preliminary* yang telah kami lakukan, dalam menguji aktifitas antioksidan *M.zapota* muda menggunakan metode DPPH (2,2-Difenil-1-PikrilHidrazil) menunjukkan potensi antioksidan sangat kuat dengan nilai IC₅₀ 40,108 ⁴⁷. Kandungan tanin setelah diekstrak adalah 20%, polifenol total 37,5%, flavonoid 0,347% pada 10 gram ekstrak. Adapun dosis ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini adalah 100

mg/KgBB dan 300mg/KgBB. Hal ini juga didasarkan juga pada penelitian pendahuluan uji toksisitas akut *M. zapota* pada dosis ekstrak 500 mg/KgBB, 1000 mg/KgBB, dan 2000 mg/KgBB serta *Carboxy Methyl Cellulose* (Na-CMC) 0,5%. Hasil menunjukkan tidak ditemukan perbedaan pada gambaran histologi jaringan hati dan ginjal pada ketiga dosis tersebut.

I.2 Rumusan Masalah

Berlandaskan uraian pada latar belakang tersebut di atas, maka dapat dibuatkan beberapa rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh ekstrak buah *M. zapota* pada dosis 100mg/KgBB dan 300mg/KgBB, terhadap jumlah ulkus, kedalaman ulkus, luas lesi dan densitas sel radang pada lambung tikus Wistar yang diinduksi etanol absolut?
2. Bagaimanakah pengaruh ekstrak buah *M. zapota* pada dosis 100mg/KgBB dan 300mg/KgBB, terhadap Imunoekspresi TNF α dan TGF β 1 pada lambung tikus Wistar yang diinduksi etanol absolut?

I.3 Tujuan Umum

Menginvestigasi pengaruh pemberian ekstrak buah muda *M. zapota* pada ulkus lambung tikus Wistar yang diinduksi etanol absolut.

I.3 1 Tujuan Khusus

1. Menentukan perbedaan jumlah ulkus, kedalaman lesi, dan densitas sel radang pada lambung tikus Wistar yang diinduksi etanol absolut dan diberikan ekstrak buah *M. zapota* pada dosis 100mg/KgBB dan 300mg/KgBB, Na-CMC 0,5% serta *C. burmannii* 25 mg/KgBB pada hari 1, 3, dan 5.
2. Menentukan perbedaan Imunoekspresi dan intensitas TNF α dan TGF β 1 pada lambung tikus Wistar yang diinduksi etanol absolut dan diberikan ekstrak buah *M. zapota* pada dosis 100mg/KgBB dan

300mg/KgBB, Na-CMC 0,5% serta *C. Burmannii* 25 mg/KgBB pada hari 1, 3, dan 5.

I.4 Manfaat Penelitian

Pada prinsipnya, penelitian tidak dapat menjelaskan semua fenomena masalah yang ditemukan, tetapi selalu berupaya untuk melakukan inovasi. Adapun manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Aspek Teoritis (keilmuan)

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi sebagai data sumber informasi tentang mekanisme ekstrak buah *M. zapota* sebagai gastroterapi.

2. Aspek Penelitian

Menjadi sumber data yang bisa dijadikan landasan untuk penelitian lanjutan ekstrak buah *M. zapota* sebagai obat herbal terstandar

3. Aspek Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan persepektif tentang efek pengobatan lambung dari ekstrak buah *M. zapota* yang dapat digunakan sebagai terapi *adjuvant* /tambahan yang dapat memperkuat efektivitas terapi utama.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sawo Manila (*M. zapota*) Sebagai Tanaman Potensial

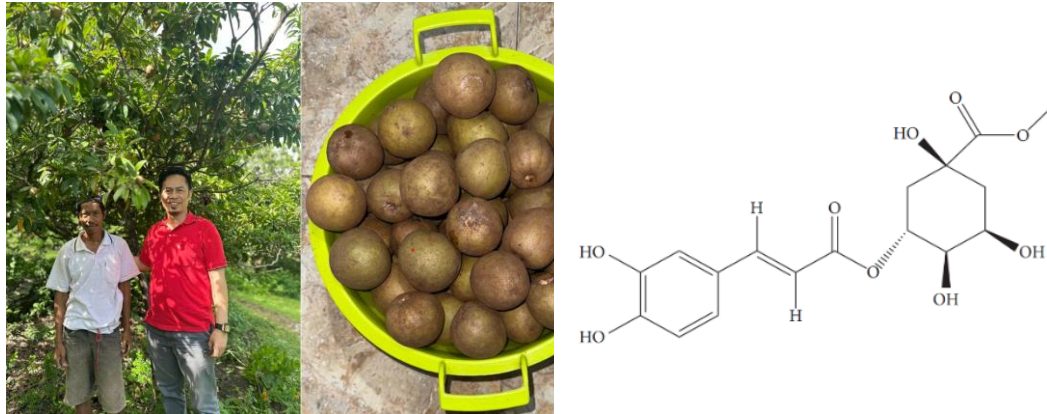
M. zapota di Indonesia dikenal sebagai sawo; di India, Malaysia, Singapura dikenal dengan nama ciku (Chikoo); Bahama disebut *Dilly*; *Puerto Rico* disebut *Niespero*; Inggris disebut *Sapodilla*; El Salvador disebut *Muyozapot*; negara Hindia barat dikenal *Naseberry*; Brazil dikenal *sapoti/sapotilha*; Cuba dikenal *Sapota/sapote*; Thailand dikenal *Lamoot*; Meksiko *Chicopote/Chicozapote*; Suriname dikenal *Mispu* ⁴⁸. Pohon yang dapat berbuah sepanjang tahun, besar dan rindang serta dapat tumbuh hingga 30-40 meter. Pembudidayaan yang dilakukan di pulau Jawa dengan cangkakan atau dengan biji ⁴⁹.

M. zapota dapat ditanam pada dataran rendah sampai ketinggian 1200 meter di atas permukaan laut. Tanaman sawo optimal dibudidayakan pada daerah yang beriklim basah sampai kering. Keadaan optimal tanaman sawo untuk tumbuh pada tanah lempung berpasir, atau latosol, yang subur, gembur, memiliki banyak bahan organik, dan memiliki aerasi. Keasaman tanah (pH tanah) yang ideal untuk pertumbuhan tanaman sawo adalah antara 6 dan 7. Kedalaman air tanah yang ideal adalah antara 50 dan 200 cm⁵⁰.

Tanaman *M. zapota* merupakan pohon yang berukuran sedang sampai besar dengan sistem percabangan yang banyak (*sympodial*). Awal pertumbuhan lambat tetapi setelah beberapa tahun dapat mencapai ketinggian hingga 20-30 meter. Semua komponen pohon dapat menghasilkan getah dikenal sebagai *chicle* yang berwarna putih susu. Sistem perakaran: Akar *M. zapota* berakar dangkal dengan sebagian besar akar terdapat di dalam tanah sekitar. Daun: Daunnya hijau sepanjang tahun dan tersusun spiral (berukuran 7-12x2-4cm), coklat muda saat muda dan berubah menjadi hijau muda-gelap pada saat tua. Bunga: kecil, biseksual, berbentuk lonceng (diameter 10 mm), tumbuh sendiri-sendiri atau berkelompok di ketiak daun dekat cabang. Buah: berwarna coklat, hampir

bulat dan lebarnya bervariasi dari 5-10 cm. Buah mentahnya keras dan kasar sedangkan menjadi lunak dan berair pada saat matang. Biji: Beberapa buah sawo tidak berbiji tetapi biasanya menghasilkan 3-12 biji per buah. Biji keras dan berwarna coklat atau hitam dengan satu sisi tepi berwarna putih. Sistem Reproduksi: termasuk spesies *out-breeding* (persilangan antar individu yang tidak kekerabatan) dan *self-incompatibility* (ketidaksesuaian antara reproduksi jantan dan betina). Bunga adalah biseksual dan stigma tumbuh di luar mahkota sehingga proses penyerbukan silang dapat terjadi dengan mudah. Terjadinya Bunga akibat penyerbukan silang oleh varietas sawo lain dan menghasilkan buah yang terjadi sepanjang tahun. Membutuhkan sekitar 4 bulan untuk buah menjadi matang. Bibit mulai berbuah setelah 5-8 tahun, sedangkan varietas yang dicangkok berbunga lebih awal (2-3 tahun dari penanaman). Sawo diserbuki oleh serangga. Penyerbuk sawo adalah *Hermitia spp.* Lebah madu juga mengunjungi bunga sawo yang pada gilirannya adalah terlibat dalam penyerbukan ⁵¹.

Sawo yang keras dan belum matang dapat bertahan dalam waktu 9 - 10 hari, membusuk dalam 2 minggu, tapi suhu yang sangat rendah dapat menghambat pematangan dan kerusakan buah. Kelembaban relatif rendah menyebabkan buah menjadi keriput dan mengerut. Sawo bisa jadi disimpan lama dalam kondisi yang tepat. Buah yang dipanen dapat disimpan selama 2 hingga 3 minggu pada 12 -16 °C. Penyimpanan dengan 5% CO₂ selama 18 hari pada suhu normal. Buah matang dapat disimpan selama enam minggu ⁵¹. Setiap tahun dihasilkan buah manis yang berbentuk elipsoidis seperti apel, sehingga disebut sawo apel. Kulitnya berat 25 gram, buahnya 150 gram, dan bijinya sekitar 1 gram. Komponen 10% air, kandungan 30% tanin, sekitar 30% triterpenoid dan 30% flavonoid dalam satu buah sawo manila ⁵².



Gambar 2. 1 Buah *Manilkara zapota* constituent (methyl chlorogenate) ^{34,48}

II.2 Klasifikasi *M. zapota*

Klasifikasi *M. zapota* adalah sebagai berikut:⁵¹

menyatakan klasifikasi ilmiah *M. zapota* (*Manilkara zapota* L. Van Royen) adalah sebagai berikut:

Kerajaan : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Bangsa : *Ebenales*

Suku : *Sapotaceae*

Marga : *Manilkara*

Jenis : *Manilkara zapota*

II.3 Penggunaan *M. zapota* sebagai Obat Tradisional

Indonesia sebagai negara dengan sumber daya alam yang memiliki keanekaragaman hayati nomor dua di dunia setelah Brazil berpeluang sebagai produsen produk-produk yang mengandalkan bahan baku dari alam. Indonesia memiliki sekitar 30.000 jenis tumbuhan yang telah diidentifikasi dan 950 jenis diantaranya diketahui memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat, suplemen makanan, kosmetika dan farmasi nutrisi (*nutraceutical*) ⁵³.

Obat tradisional sudah diakui bermanfaat dalam menunjang sistem pengobatan modern. Memasuki era globalisasi ini, perkembangan teknologi dan bentuk pemanfaatan tumbuhan obat di Indonesia berkembang sangat

pesat dengan volume permintaan 1000 tanaman obat per tahun. Kedudukan Indonesia sebagai “*Mega Biodiversity*” terbesar kedua di dunia setelah Brazil, memiliki tumbuhan tropis dan biota laut yang sangat beragam⁵³.

Di wilayah Indonesia terdapat sekitar 30.000 jenis tumbuhan dan 7.000 diantaranya diduga memiliki khasiat sebagai obat. *World Conservation Monitoring Center* telah melaporkan bahwa wilayah Indonesia merupakan kawasan yang banyak dijumpai beragam jenis tanaman obat, sedangkan jumlah tanaman yang telah dimanfaatkan hanya mencapai 2.518 jenis. Indonesia memiliki banyak kebudayaan dan adat istiadat yang berbeda. Pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit telah diwariskan dari generasi ke generasi⁵⁴. Banyak penelitian ilmiah dan data ilmiah diperlukan untuk membuktikan potensi berbagai jenis tanaman obat di Indonesia untuk meningkatkan kesehatan dan ekonomi negara. Pandangan “*Back to Nature*” mengacu pada penggunaan obat tradisional dari berbagai tanaman obat yang ada di lingkungan sekitar⁵⁴.

Secara tradisional penggunaan *M. zapota* terkenal di dunia karena nilai gizinya dan sifat obat serta telah digunakan secara tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit³⁰. Khasiat buah manilkara zapota bagi kesehatan tidak terbatas pada bagian yang dapat dimakan tetapi kandungan yang memberikan prinsip biologi aktif di dalamnya. Daun digunakan untuk terapi batuk, pilek, sedangkan rebusannya digunakan untuk demam, perdarahan, penyembuhan luka dan Ulkus lambung⁵⁵. Kulit pohon mengandung *chicle* putih bergetah, yang digunakan untuk produksi permen karet dan dalam operasi gigi pada abad ke-18⁵⁶. Buahnya digunakan untuk pengobatan penyakit paru-paru dan kulit kayu untuk mengobati disentri dan diare⁵⁷. Potensi biologis yang dimiliki seperti anti inflamasi, anti kanker antibakteri, anti rematik, dan anti bakteri⁵⁸. Kandungan tanin dari buah mentah membantu mengatasi gangguan lambung⁴⁸. Bijinya adalah obat penurun panas, obat penurun panas, tonik dan telah digunakan dalam eliminasi kandung kemih dan batu ginjal. Kulit

kayunya dikenal dengan sifat zat dan obat penurun panas dan rebusannya telah digunakan untuk diare, disentri dan demam²⁹.

Buah sawo manila yang mentah telah dimanfaatkan sebagai pengobatan untuk demam tifoid dengan cara menggunakan parutan buah mentah. Metode tersebut telah digunakan di beberapa wilayah seperti Yogyakarta, Solo, Batu Malang, Balikpapan, Samarinda dan termasuk beberapa daerah di Sulawesi selatan seperti Sinjai, Bulukumba, Bone dan Sidrap⁵³.

Sebagai tanaman berpotensi sebagai obat adalah sawo manila (*M. zapota*). Kandungan senyawa kimia buah sawo manila adalah tanin, flavonoid dan triterpenoid. Biji sawo mengandung saponin, serta pada buahnya banyak mengandung kalium, energi, karbohidrat, vitamin (A, C, B6), magnesium serta fosfor. Buah muda yang direbus dapat digunakan untuk menghentikan diare, bagian daunnya digunakan untuk mengobati demam, obat untuk batuk, pilek, obat luka dan borok, selain itu bagian bunganya digunakan sebagai ramuan rempah untuk wanita yang baru melahirkan. Infus buah muda dan bunga diminum untuk meredakan keluhan paru, sedangkan pembuatan teh dari kulit kayu dapat digunakan sebagai obat penurun panas dan menghentikan diare serta disentri. Biji yang dihancurkan memiliki daya diuretik dan untuk meredakan infeksi kandung kemih dan batu ginjal⁵⁹.

Ekstrak cairan dari biji sawo yang dihancurkan digunakan di Yucatan sebagai obat penenang dan obat tidur. Rebusan daun sawo yang dicampur dengan labu siam yang manis dan diminum setiap hari untuk menurunkan tekanan darah. Khasiat *M. zapota* sebagai obat dikarenakan kandungan tanin, flavonoid dan teriterpenoid pada batang juga daun bahkan buahnya sehingga dapat dikatakan baik sebagai alternatif obat diare alami. Di samping itu daun mengandung saponin dan batangnya mengandung tanin. Getah buah sawo manila juga dapat digunakan untuk campuran gula-gula. Sebagai obat tradisional atau antimikrobia, ekstrak buah muda memiliki banyak manfaat dan potensi social. Bagian daun dan batang sawo

mengandung flavonoid. Bagian lainnya berupa buah muda, dan daun bisa digunakan untuk mengobati diare⁶⁰.

Sawo manila (*M. zapota*) asli Amerika Tengah dan Meksiko. Tanaman ini sering ditanam di sekitar pekarangan di Indonesia. Hasil studi membuktikan bahwa buah sawo adalah meruoakan tanaman yang digunakan pada pengibatan diare⁶¹. Masyarakat di di Hulu Sungai Utara telah memanfaatkannya secara tradisional sebagai obat diare⁶².

Kandungan pada buah sawo yang masih muda mengandung banyak tanin. Pemanfaatannya dengan cara diparut dan kemudian diperas airnya untuk diminum. Penelusuran literatur pada buah sawo (*M. zapota*.)khusus tanin dapat mengendapkan racun atau melindungi dinding mukosa usus. Hal tersebut membantu daya anti bakteri⁶³.

Dengan konsentrasi 2% dan 2,5% kandun, ekstrak buah sawo manila yang mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, dan tanin mampu menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi*. Hasil skrining fitokimia simplisia buah sawo menunjukkan bahwa ada flavonoid, glikosida, dan tanin ^{63,64}.

Temuan Altermimi *et.al.*, 2017 pada tanaman *M. zapota*, mengandung senyawa kimia seperti tanin, flavanoiod, dan saponin. Tanin adalah polifenol astrigen yang berasa pahit dan memiliki kemampuan untuk mengikat dan mengendapkan protein dalam air (terutama air panas). Tanin biasanya digunakan untuk mengobati penyakit kulit dan sebagai antibakteri, tetapi juga banyak digunakan untuk mengobati diare, wasir, dan hemostatik. Sebagai pohon yang dapat berbuah sepanjang tahun, *M.zapota* adalah pohon besar yang rindang yang dapat tumbuh hingga 30 hingga 40 meter tinggi. Bunga tunggal terletak di ketiak daun dekat ujung ranting, bertangkai 1-2 cm, kerap menggantung, diameter s/d 1,5 cm, dan berbulu kecoklatan di sisi luarnya. Bunga berjumlah enam. Kelopak biasanya terdiri dari dua lingkaran, dengan mahkota putih bentuk genta yang dibagi sampai setengah panjang tabung ⁶⁶.

Daun berseling tunggal sering mengumpul pada ujung ranting. Daun ini memiliki tepi rata, sedikit berbulu, dan warna hijau tua yang cerah.

Bentuknya bulat-telur jorong sampai agak lanset, 1,5-7 x 3,5-15 cm, dengan pangkal dan ujung berbentuk baji, bertangkai 1-3,5 cm. Tulang daun utama menonjol di sisi bawah. Batang sawo manila kasar, bercabang rendah, berwarna abu-abu kehitaman hingga coklat tua. Seluruh bagian terdiri dari lateks, getah kental berwarna putih susu ⁶³.

Buah sawo manila berwarna coklat kemerahan sampai kekuningan dengan tangkai yang pendek berukuran sekitar 3-6 x 3-8 cm dan berbentuk bulat, bulat telur atau jorong. Permukaan luarnya terdiri dari sisa-sisik kasar coklat yang mudah mengelupas, dan di ujungnya sering terdapat sisa tangkai putik yang mengering ⁶⁷.

Buah sawo manila memiliki biji sampai 12 butir, namun kebanyakan kurang dari 6, berbentuk lonjong pipih, hitam atau kecoklatan mengkilap, panjang lebih kurang 2 cm, keping biji berwarna putih lilin ⁶⁵.

II.4 Kandungan zat Kimia yang terdapat dalam *M. zapota*

Berdasarkan uji fitokimia ³¹, menunjukkan bahwa pada buah buah *M. zapota* muda mengandung triterpenoid, tanin, dan flavonoid. Uji fitokimia simplisia buah sawo 120 gram menunjukkan bahwa ada flavonoid 30%, triterpenoid 35%, dan tanin 35%. Hasil uji KLT (Kromatograf) menunjukkan bahwa ada kadar air 15,33%, kadar abu total 1,89%, kadar abu yang tidak larut asam 0,95%, dan kadar sari yang larut dalam etanol 37,45%, dan kadar sari yang larut dalam air 38,01%. Ada kesamaan dalam penggunaan pelarut, etanol, dan metode ekstraksi, maserasi, yang mendapatkan hasil yang juga sama ⁶⁶.

Kandungan gizi buah sawo per 100 gram terdapat pada terlihat pada pada table dibawah ini:

Tabel 2. 1 Komponen Kimia dalam M. zapota per 100 gram ^{52,67,68}.

KOMPONEN	KADAR
Kadar air	69,0 – 75,7%
Asam askorbat	8,9-41.4 mg/ 100 gr
Total asam	0.09 – 0,15%
pH	5.0- 5.3
Total padatan terlarut	17.4-23.7 B rix
Glukosa	5.84- 9.23 %
Fruktosa	4.47 – 7.13 %
Sukrosa	1.48 – 8.75 %
Total Gula	11.14- 20.43%
Starch (kanji)	2.98 -6.40 %
Tanin	3.16-6.45%

Banyak kandungan yang didapatkan dari identifikasi dan isolasi dari bagian bagian tanaman M. zapota, sebagai berikut:

1. Daun

Peneliti ⁵⁹ menganalisis kandungan fitokimia yang berasal dari ekstrak daun, menggunakan metode kromatografi gas cair gas–liquid chromatographic (GLC) menunjukkan adanya hidrokarbon n- triacontane (49,50%) dan n-oktakosana (23,83%) dan dua sterol, b-sitosterol (3,40%) dan stigmasterol (2,61%). Asam lemak metil ester menunjukkan persentase asam lemak jenuh yang tinggi (59,95%) diikuti oleh asam lemak tak jenuh (32,09%) dan asam lemak tak jenuh ganda (17,82%). Asam oleat (13,95%), asam linoleidat (10,18%) dan asam linoleat (5,96%) merupakan komponen utama dalam metil ester asam lemak. Pada penelitian yang sama juga diisolasi dan dikarakterisasi lupeol-3-acetate, asam oleanolic, apigenin-7-O-a-L-rhamnoside, myricetin-3-O-a-L-rhamnoside dan asam *caffeic* ⁵⁹. Kandungan Fitokimia lain seperti; alkaloid, flavonoid, tanin, *phlobatannins*, triterpen, saponin dan glikosida ⁶⁹. Kandungan Total Phenolic Content yang tinggi (194,06 ± 1,21 mg/g) dan kandungan Total Flavonoid Content (35,55 ± 0,21 mg/g) khususnya pada ekstrak metanol daun ⁶⁹. Uji skrining Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yang dilakukan pada ekstrak etil asetat daun menunjukkan adanya flavonoid dan glikosida ⁷⁰.

2. Buah

Buah yang kaya akan vitamin, karbohidrat, mineral, merupakan sumber energi yang baik dan mengandung senyawa polifenol flavonoid, tanin dan bioaktif³⁰. Kandungan tanin pada sawo manila muda lebih banyak bila dibandingkan dengan kulit dan daging buah yang matang³⁹. Skrining fitokimia buah *M. zapota* menunjukkan adanya glikosida sianogenik, senyawa fenolik serta terpenoid. Komposisi dari polisakarida larut dalam air yang diisolasi dari ekstrak air panas buah mentah *M. zapota* L. ditemukan terdiri dari: *3-O-acyl-L-rhamnose*, *L-arabinose*, *3-O-acetyl-D-methyl galacturonat*, *methyl 4-O- galloylchlorogenate*, *4-O-galloylchlorogenic acid*, *methyl chlorogenate*, *dihydromyricetin*, *quercitrin*, *myricitrin*, *(+)- catechin*, *(-)-epicatechin*, *(+)-gallocatechin*, and *gallic acid*.⁷¹.

II.5 Penggunaan Kayu manis (*Cinnamomun burmannii*)

sebagai obat herbal teruji klinis terhadap lesi ulkus lambung.

Cinnamomun burmannii di Indonesia dikenal sebagai kayu manis, memiliki kandungan sinamaldehyd, saponin, dan flavonoid serta minyak esensial safrol dan sitral telah memiliki bukti atas potensi efek terapeutiknya, terutama dalam pengobatan lesi ulkus lambung²³. Komponen bioaktif ini memiliki sifat antimikroba, antioksidan, dan antiinflamasi, yang penting dalam melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat iritan seperti etanol dan asam klorida²⁴. Pemanfaatan secara tradisional oleh masyarakat Batak Karo *C. Burmanni* telah lama digunakan dalam mengatasi gangguan pencernaan²⁸.

Mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas anti ulkus *C. burmannii* terutama dikaitkan dengan kemampuannya dalam memodulasi stres oksidatif dan jalur inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam *C. burmannii* dapat mengatur kadar *nitric oxide* nitrogen (NO) dan *malondialdehyde* (MDA), yang keduanya memainkan peran

penting dalam patogenesis ulkus²⁵. Selain itu, penekanan mediator proinflamasi seperti prostaglandin E2 dan NO berkontribusi terhadap efek mukoprotektifnya⁷². Kandungan fraksi bioaktif dari *C. burmannii*, yang diidentifikasi sebagai DLBS2411, telah terbukti memiliki efek gastroprotektif dengan mengurangi indeks ulkus dan meningkatkan pemulihan histopatologi dalam model eksperimental²⁶. Temuan ini menyoroti potensi *C. burmannii* sebagai obat alami pada pengobatan ulkus lambung.

Efikasi terapeutik *C. burmannii* dalam manajemen ulkus lambung telah divalidasi lebih lanjut melalui penelitian praklinis dan klinis. Ekstraknya telah menunjukkan pengurangan signifikan dalam keparahan ulkus, meningkatkan integritas mukosa lambung, dan mempercepat tingkat penyembuhan dalam model hewan. Penilaian toksisitas menunjukkan bahwa *C. burmannii* memiliki profil keamanan yang baik, dengan LD50 melebihi 2000 mg/kgBB, sehingga menjadikannya pilihan yang layak untuk penggunaan terapeutik jangka panjang²⁷. Mengingat sifat farmakologinya yang menjanjikan, diperlukan uji klinis berskala besar lebih lanjut untuk sepenuhnya mengklarifikasi efikasinya, mengoptimalkan regimen dosis, dan mengonfirmasi keamanannya pada populasi manusia. Bukti yang semakin berkembang menegaskan potensi *C. burmannii* sebagai obat herbal yang telah diuji secara klinis untuk lesi ulkus lambung,

II.6 Tinjauan Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α) pada

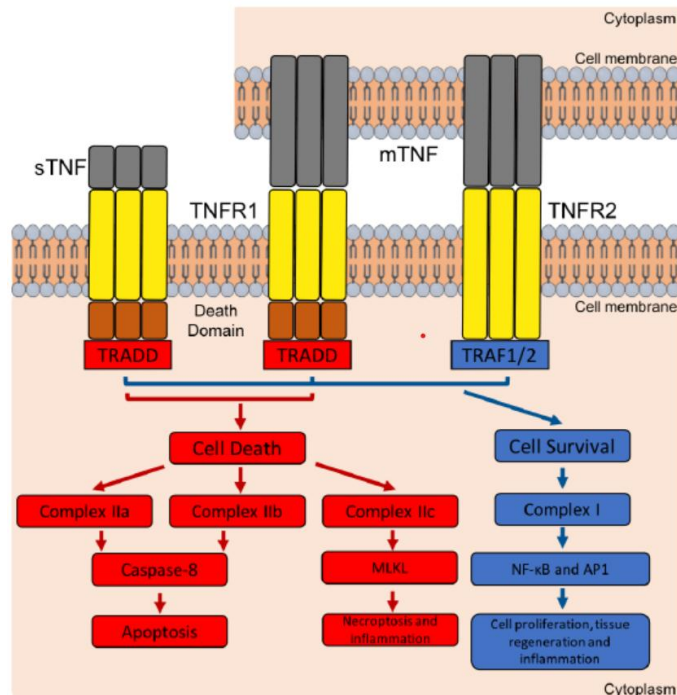
Respon Inflamasi

Sitokin *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α), memiliki efek pleiotropik pada berbagai jenis sel. TNF α telah diidentifikasi sebagai pengatur utama respon inflamasi. Hal lainnya adalah keterlibatannya dalam pembentukan beberapa penyakit inflamasi dan autoimun. TNF α dihasilkan oleh sel *Natural Killer*, limfosit T, dan aktivasi makrofag, yang memiliki 157 asam amino⁵⁷.

Jalur sinyal *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α) menunjukkan dua hasil utama dalam sel, yakni kematian sel (*Cell Death*) dan kelangsungan hidup sel (*Cell Survival*). TNF α adalah sitokin proinflamasi yang berperan

dalam sistem imunitas, respon inflamasi, dan pengaturan keseimbangan antara apoptosis dan regenerasi jaringan. Komponen berupa dua reseptor utama, TNF Reseptor 1 (TNFR1) dan TNF Reseptor 2 (TNFR2), bertanggung jawab masing-masing pada peristiwa seluler. TNFR2 mengendalikan kelangsungan hidup sel dan regenerasi jaringan, sedangkan TNFR1 terlibat dalam memicu kematian sel melalui berbagai mekanisme apoptosis dan nekroptosis^{73–75}.

TNFR1-associated DD (TRADD) masuk ke dalam kompleks reseptor saat TNF berikatan dengan TNFR1. Ini menyebabkan aktivasi dua kompleks utama yang mengontrol kematian sel. *Caspase-8*, yang memicu jalur apoptosis klasik, ada di kompleks IIa. Sementara itu, Kompleks IIb mengaktifkan *Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein* (MLKL), yang bertanggung jawab atas nekroptosis. Ketika apoptosis tidak dapat berjalan, maka nekroptosis sering terjadi yang dikaitkan dengan inflamasi. Sebaliknya, TNFR2 bekerja secara berbeda dengan berikatan dengan TNF yang bertransmisi melalui membran (mTNF atau TNF yang terikat pada membran) dan merekrut bagian protein TRAF1/2. Ini mengaktifkan jalur *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B) dan *Activated Protein-1* (AP-1) melalui Kompleks I, yang bertanggung jawab atas proliferasi sel, regenerasi jaringan dan inflamasi^{73–75}.



Gambar 2. 2 Jalur pensinyalan tumor nekrosis faktor- α (TNF α) yang dimediasi oleh dua reseptor utama dari TNF α yaitu TNFR1 dan TNFR2 ^{73,76}

TNF α melakukan banyak hal dalam proses inflamasi, seperti meningkatkan fungsi pro trombotik, merangsang molekul adhesi sel leukosit, menginduksi sel endotel, mengatur aktivitas makrofag dan respon imun jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lainnya, mengatur hematopoetik dan komitogen untuk sel T dan sel B, dan mengatur aktivitas neutrofil dan makrofag. TNF α juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan pada respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasit. Beberapa efek biologi yang dimiliki oleh TNF α sebagai berikut ⁷⁹⁻⁸⁰ :

1. Pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dan mengaktifkan sel-sel untuk menyingkirkan mikroba.
2. Merangsang ekspresi molekul adhesi sel-sel endotel vaskuler untuk leukosit.
3. Merangsang makrofag untuk mensekresi kemokin, yang menyebabkan kemotaksis dan pengerahan leukosit.
4. Merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan cara yang mirip dengan TNF α .

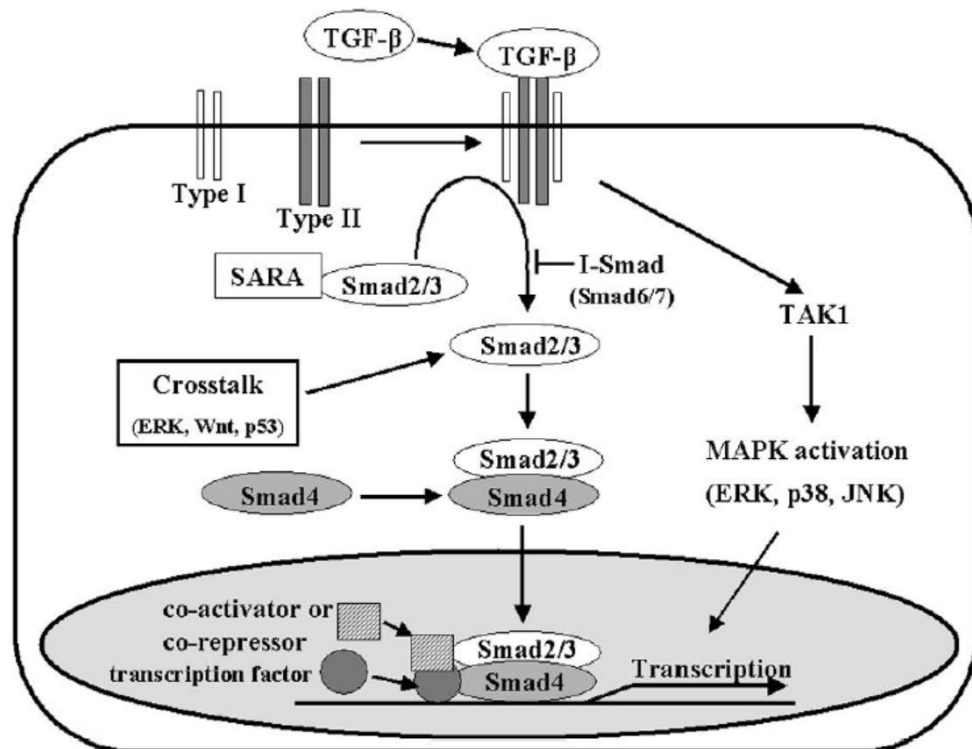
5. Menginduksi apoptosis sel inflamasi.
6. Merangsang hipotalamus untuk menghasilkan panas. Melakukan sejumlah fungsi biologis, termasuk diferensiasi dan proliferasi seluler, tumorigenesis, apoptosis atau nekrosis, regulasi sistem kekebalan, metabolisme lipid, koagulasi, dan fungsi endotel.

II.7 Tinjauan *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF β 1) pada Penyembuhan Luka

Transforming growth factor- β (TGF β) peptida homodimerik yang diikat disulfida 25-kDa. Tiga bentuk isoform (TGF β 1 - β 2 dan - β 3) telah diidentifikasi yang berbagi asam amino 64-85% homologi urutan asam. TGF β 1 adalah bentuk umum dan hampir ditemukan di mana-mana. Isoform lainnya diekspresikan dalam bentuk yang lebih terbatas berbagai sel dan jaringan. Gen yang mengkode TGF β 1, - β 2 dan - β 3 berada di 19q13, 1q41 dan 14q24, masing-masing. Sementara TGF β merangsang proliferasi fibroblast, hal tersebut dapat menghambat proliferasi sel dalam berbagai sel (misalnya epitel sel dan sel endotel). Terlibat juga dalam respon imun supresif dan inflamasi. TGF β mengubah kekebalan dalam berbagai kondisi.

77,78

TGF β mengontrol proliferasi, kelangsungan hidup, aktivasi, dan diferensiasi sel B, serta pengembangan dan fungsi sel, termasuk sel *Natural Killer* (NK), makrofag, sel dendritik, dan granulosit. Secara kolektif, TGF β memainkan peran penting dalam menjaga toleransi perifer terhadap antigen diri dan tidak berbahaya, seperti makanan, bakteri komensal, dan alloantigen janin, dan dalam mengendalikan respon imun terhadap patogen ⁷⁹.



Gambar 2. 3 TGF β signaling pathways ^{77,80}

Salah satu mekanisme penting yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan homeostasis jaringan adalah jalur sinyal *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β). Gambar di atas menunjukkan bagaimana TGF- β mengikat dengan reseptor Type I dan Type II pada permukaan sel. Kemudian, protein Smad dan jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) menginduksi jalur pensinyalan utama. TGF- β adalah target penting dalam penelitian terapi kanker dan penyakit fibrosis karena, tergantung pada konteks biologisnya, melakukan peran ganda sebagai regulator kekebalan dan promotor tumor. Ketika TGF- β berikatan dengan reseptor Type II, terjadi perekrutan dan fosforilasi reseptor Type I. Protein Smad2/3 diaktifkan oleh bagian protein SARA, yang juga dikenal sebagai *Smad Anchor for Receptor Activation*. Setelah terfosforilasi, protein Smad2/3 berinteraksi dengan Smad4 untuk membentuk kompleks aktif yang masuk ke nukleus. Di sana, kompleks Smad2/3-Smad4 berinteraksi dengan faktor transkripsi lainnya sebagai ko-aktivator dan ko-reaktivator. Selain itu, jalur Smad mungkin berinteraksi dengan jalur pensinyalan lain seperti ERK, Wnt, dan p53, yang membuat regulasi ekspresi gen lebih sulit. Ini dikenal sebagai

crosstalk. TGF- β dapat mengaktifkan jalur non-Smad juga, seperti jalur TAK1 (TGF- β *Activated Kinase 1*), yang mengaktifkan MAPK (ERK, p38, JNK). Jalur ini bertanggung jawab atas proliferasi, apoptosis, dan respon sel terhadap cedera. MAPK mengatur fosforilasi berbagai protein dalam nukleus dan sitoplasma, yang pada akhirnya memengaruhi transkripsi gen. Peran kombinasi kedua jalur ini menentukan apakah sinyal TGF- β memiliki efek mengendalikan fibrosis, kanker dan autoimun.^{77,80}

Pada manusia TGF β mengatur sistem respon pada host dan inflamasi. Sebagai contoh, leukosit sebagai turunan sel myeloid menggunakan reseptor yang dikodekan *germline* untuk mendeteksi pola molekuler yang terkait dengan patogen, yang memungkinkan mereka untuk waspada dan mengaktifkan sisa sistem kekebalan, termasuk kekebalan adaptif. Sebagai alternatif, limfosit dari sistem imun adaptif mengekspresikan reseptor spesifik antigen yang membedakan perbedaan kecil dalam makromolekul dan membangun imunitas jangka panjang dengan membentuk memori imunologis⁸¹.

II.8 Hubungan antara Manilkara zapota, *Tumor Necrosis factor Alpha* (TNF α) *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF β 1), terhadap Ulkus Lambung.

Cidera ulkus lambung akan memberikan manifestasi terjadinya inflamasi pada lambung akibat adanya luka atau jejas, gangguan regulasi sistem pertahanan tubuh, kemudian menginduksi sistem pertahanan tubuh berupa respon inflamasi. TNF α dan TGF β 1 adalah dua sitokin penting yang terlibat dalam regulasi imun dan respon inflamasi. TNF α dan TGF β 1 juga memiliki fungsi dua arah dalam regulasi pertahanan tubuh dan partisipasi dalam peradangan. Fungsi-fungsi ini dapat bervariasi tergantung pada lingkungan selular⁸².

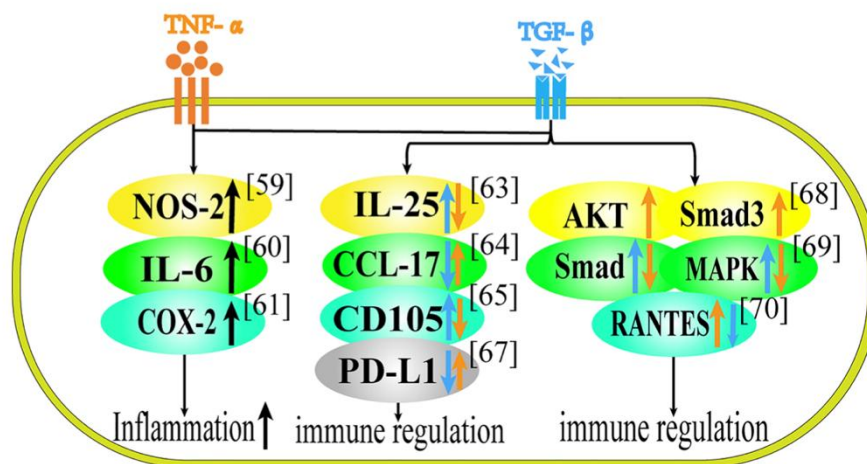
Mengonsumsi alkohol menyebabkan stres oksidatif, yang berdampak terhadap meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS), stres pada retikulum endoplasma (ER), yang dikaitkan dengan lesi mukosa lambung

termasuk gastritis, ulkus lambung dan keganasan. Meskipun mekanisme terjadinya ulkus lambung belum dipahami secara utuh, namun bukti menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi, stres oksidatif, dan apoptosis memainkan peran penting. Seiring dengan meningkatnya aktivitas *myeloperoxidase* (MPO), aktivasi neutrofil dikaitkan dengan peningkatan respon inflamasi berupa ekspresi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B), yang turut mengontrol pembentukan sitokin TNF α yang berkontribusi terhadap kerusakan mukosa lambung. Peristiwa ini memperkuat kaskade inflamasi dengan memicu pelepasan mediator proinflamasi akan meningkatkan rekrutmen makrofag dan neutrofil sehingga memperparah kerusakan jaringan lambung. Meningkatnya lipid peroksidasi lipid dan berkurangnya *Glutathione* (GSH). *Glutathione Peroksidase* (GPx) dan Kapasitas Antioksidan Total (TAC). Pada saat yang sama, terjadi peningkatan apoptosis dan hilangnya sel epitel mukosa serta berkurangnya sitoprotektif mukosa lambung yakni; prostaglandin E2 (PGE2) dan *nitric oxide* (NO) juga memperburuk terjadi kerusakan lambung^{83,84}.

Efek sinergis TNF α dan TGF β 1 sebagian besar diwujudkan pada kondisi bersama-sama mempromosikan pelepasan faktor inflamasi. Dalam astrosit, co-stimulasi TNF α dan TGF β 1 meningkatkan ekspresi NOS-2 dibandingkan dengan stimulasi sitokin saja. TNF α dan TGF β 1 secara sinergis dapat meningkatkan sekresi IL-6 pada sel IEC-6. Dalam sel punca mesenkim TNF α dan TGF β 1 dapat meningkatkan pelepasan faktor proinflamasi seperti COX-2, yang bermakna adanya TNF α , TGF β 1 diubah menjadi sitokin proinflamasi, dan ketika mereka bertindak bersama pada MSC, mereka dapat memainkan efek sinergis dalam mempromosikan peradangan. Selain itu, TGF β dapat membalikkan efek penghambatan MSC pada proliferasi sel T, dan bekerja sama dengan TNF α untuk meningkatkan respon imun⁸⁵.

Efek regulasi TNF α dan TGF- β pada protein yang berbeda dalam hal regulasi imun. Panah hitam mewakili efek regulasi umum TNF α dan TGF β . Panah oranye mewakili efek TNF α , dan panah biru mewakili efek TGF β (**Gambar 2.4**). Efek antagonis TNF α dan TGF β telah dilaporkan dalam hal

regulasi imun dan respon inflamasi. Mengenai antagonisme kedua sitokin, penelitian telah menunjukkan bahwa pada penyakit radang usus (IBD), TNF α dapat menghambat sintesis IL-25, sedangkan TGF β dapat merangsang upregulasi IL-25 di jaringan usus besar. TGF β dapat menghambat produksi CCL-17 dalam sel epidermis manusia yang diinduksi oleh TNF α , menunjukkan bahwa TGF- β mungkin memiliki efek tertentu pada pengobatan inflamasi pada lambung ⁸⁶.



Gambar 2. 4 Peran TNF- α dan TGF- β dalam Peradangan dan Regulasi Kekebalan Tubuh ⁸⁵.

TNF α dapat menurunkan regulasi ekspresi CD105, sedangkan TGF β dapat meningkatkan regulasi dalam sel endotel vaskular dan ekspresi diferensial ini dapat mengatur perbaikan kerusakan sel endotel. TGF β yang disekresikan oleh sel punca mesenkim tali pusat manusia dapat menghambat TNF α dan meredakan dermatitis atopik

.Pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik (LES), TNF α eksogen dapat mengembalikan ekspresi PD-L1 pada sel lupus, sedangkan TGF β , sebaliknya, dapat menghambat ekspresi PD-L1 pada sel lupus ⁸⁶.

Berbicara tentang antagonisme kedua sitokin di jalurnya masing-masing, peningkatan TNF α dapat menyebabkan aktivasi AKT, dan AKT yang diaktifkan dapat berinteraksi dengan Smad3, yang mengarah pada penghambatan jalur TGF β di sel T regulator, sehingga TNF α dapat melemahkan diferensiasi dan fungsi sel Treg yang diinduksi oleh TGF β

pada penyakit autoimun melalui jalur pensinyalan AKT dan Smad3. Pada fibroblas, TNF α dapat menghambat aktivasi jalur Smad2/3 dan p38 MAPK yang diinduksi TGF β dan menghentikan ekspresi faktor pertumbuhan saraf (NGF), yang menghambat regenerasi sel-sel fibroblas. neuron. Pada fibroblas sinovial reumatoid, TGF β menghambat ekspresi RANTES yang diinduksi oleh TNF α dengan cara yang bergantung pada dosis, kemungkinan karena penurunan pengikatan NF-kB ke promotor RANTES⁸².

Kompleksitas TNF α dan TGF β dapat meningkatkan pelepasan faktor-faktor inflamasi dan memainkan efek pro-inflamasi atau anti-inflamasi pada sel dan jaringan yang berbeda. Pada sel epidermis dan pasien dengan lupus eritematosus sistemik, TNF α bersifat proinflamasi dan TGF β bersifat anti-inflamasi. Pada sel endotel vaskular, penyakit radang usus, sel T dan fibroblas, TNF α bersifat anti-inflamasi dan TGF β bersifat pro-inflamasi⁸².

Mekanisme kerja antara TGF β dan TNF α dalam penyembuhan ulkus lambung bersifat kompleks dan beragam. TGF β , pengatur utama perbaikan jaringan, sangat penting untuk penyembuhan ulkus lambung, terbukti dengan ekspresinya yang tinggi pada pasien dengan tukak yang sudah sembuh^{77,87,88}. Ia memberikan efeknya dengan mengikat reseptornya, khususnya reseptor TGF β II, dan mengaktifkan berbagai jalur sinyal^{77,87}. Ekspresi TGF β dan reseptornya meningkat selama penyembuhan ulkus, yang menunjukkan pentingnya hal ini dalam proses ini^{89,90}. Namun interaksi spesifik antara TGF β dan TNF α dalam penyembuhan ulkus lambung masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara tingkat keparahan ulkus lambung dan peningkatan sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, dan TNF α). Kandungan flavonoid yang dimiliki *M. zapota* yang memiliki peran dalam evaluasi proses inflamasi, seperti ekspresi molekul adhesi, ICAM-1 dan P-selectin, dan molekul permukaan sel endotel yang dapat diinduksi yang terlibat dalam adhesi leukosit yakni flavonoid dapat mengurangi proses inflamasi yang berhubungan dengan ulseratif, sehingga dapat mengurangi derajat keparahan penyakit^{6,91,92}.

Interaksi $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$, tanin, dan flavonoid pada ulkus lambung melibatkan mekanisme yang saling mempengaruhi secara kompleks. Tanin, sebagai produk alami, membentuk lapisan pelindung di lambung, meningkatkan ketahanan terhadap cedera dan mempunyai sifat antioksidan dan anti inflamasi^{35,40}. $\text{TGF}\beta$ sebuah faktor pertumbuhan, meningkatkan penyembuhan ulkus dengan mendorong migrasi sel, angiogenesis, dan produksi matriks ekstraseluler^{77,93}. Flavonoid, kelompok senyawa alami lainnya, telah terbukti memiliki efek antiulkus dan gastroprotektif, kemungkinan melalui sifat antiinflamasi dan antioksidannya^{94,95}. Peran $\text{TNF}\alpha$ dalam pembentukan ulkus lambung dikaitkan dengan aktivasi NF-kappaB dan kerusakan jaringan selanjutnya⁹⁶.

II.9 Histologi Lambung

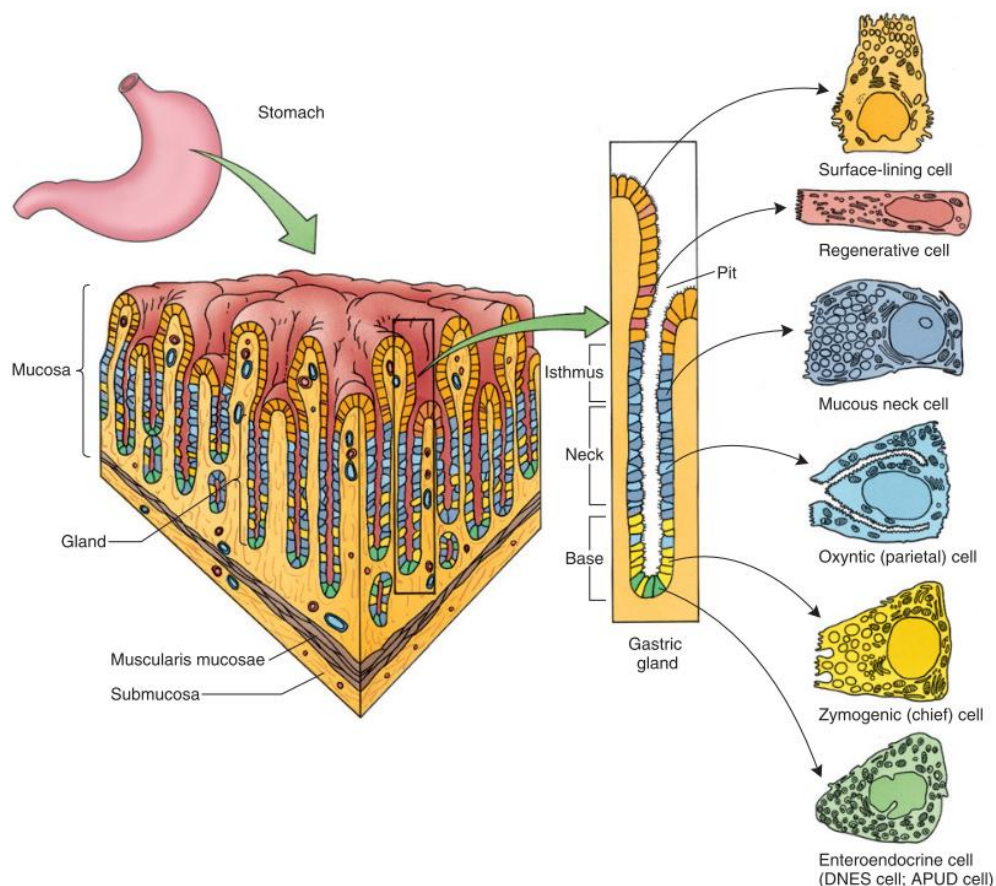
Lambung adalah bagian pada saluran pencernaan mirip kantong. Keadaan istirahat volume lambung dewasa 50 ml, tapi saat berisi makanan dapat menampung sekitar 1.500 ml. Tekanan intraluminal relative konstan karena pengaruh hormon Ghrelin, yang merangsang rasa lapar dan menyebabkan relaksasi otot polos muskulus eksterna. Bolus (*chyme*) makanan dari esophagus menuju lambung dan secara bertahap menuju duodenum lewat katup pyloric dalam bentuk cair, yang dibantu asam lambung dan berbagai enzim, yaitu Pepsin, Renin, Lipase, dan hormon parakrin⁹⁷.

Anatomi lambung mempunyai kurvatura minor yang cekung dan kurvatura major yang cembung. Secara makroskopik lambung terdiri empat bagian; (1) Kardia, sebagai daerah yang sempit pada batas gastroesofageal, lebar 2-3 cm, (2) Fundus, daerah berbentuk kubah di kiri esophagus dan sering berisi gas, (3) Korpus, bagian terbesar, yang bertugas membentuk bolus makanan (*chyme*), (4) Pylorus, bagian yang mengerut, berbentuk corong, dan dilengkapi spinter pyloric yang tebal untuk mengontrol pengeluaran bolus makanan secara bertahap menuju duodenum. Secara histologi fundus dan korpus makroskopik sama. Lipatan

mukosa disebut rugae, menghilang saat lambung mengembang. Lambung juga memiliki foveola gastrika, yang paling dangkal terdapat di fundus, dan yang paling dalam di pylorus ⁹⁷.

Sel-sel kelenjar lambung memiliki fungsi utama sebagai berikut ⁹⁸:

- Sel mukosa leher terdapat berkelompok atau sendiri-sendiri diantara sel parietal di bagian leher kelenjar gastrik. Bentuk tidak teratur, dengan inti di dasar sel dan granula sekresi di dekat permukaan apikal, dan sekresi mukusnya kurang alkali.
- Sel parietal terdapat pada setengah bagian atas kelenjar gastrik, dan sedikit pada bagian dasar sel. Bentuk bulat atau piramid dengan inti bulat ditengah dengan sitoplasma eosinofilik. Sel ini menyekresikan asam hidroklorida (HCl) dan faktor intrinsik (suatu glikoprotein yang diperlukan untuk ambilan vitamin B12 di usus. Sel parietal juga mempunyai reseptor gastrin, histamin dan asetilkolin.



Gambar 2. 5 Histologi lambung⁹⁷

- Sel zimogen (Chief cell) terdapat banyak dibagian bawah kelenjar

tubular dan mengandung enzim pepsinogen tidak aktif. Berubah menjadi enzim proteolitik pepsin dalam suasana lambung yang asam.

- Sel enteroendokrin merupakan sel yang menghasilkan berbagai macam hormon dalam bentuk polipeptida pendek. Sel ini tidak terlihat dengan pewarnaan H.E. Sel ini menghasilkan serotonin (5-hidroksitriptamin).
- Sel punca, hanya sedikit dan ditemukan dibagian leher kelenjar.

II.10 Pertahanan Mukosa Lambung

Epitel lambung mengalami iritasi terus-menerus oleh dua faktor ⁹⁹:

1. Perusak endogen: HCl, pepsinogen/pepsin, dan garam empedu
2. Perusak eksogen: obat-obatan, alkohol, dan bakteri

Sistem pertahanan mukosa lambung terdiri dari tiga komponen, yaitu: pra epitel, epitel, dan sub epitel. Lini pertama adalah lapisan mukus bikarbonat, yang berfungsi sebagai sawar fisikokimia terhadap berbagai molekul termasuk ion hidrogen. Mukus disekresi oleh sel epitel permukaan gastroduodenum secara teratur. Mukus terdiri dari 95% air, dan campuran lemak dan glikoprotein (musin). Gel mukus berfungsi sebagai lapisan air yang menghambat difusi ion dan molekul seperti pepsin. Bikarbonat yang disekresikan secara teratur akan membentuk gradien pH sekitar 1-2, dan mencapai 6-7 sepanjang epitel permukaan ¹⁰⁰.

Sel epitel permukaan merupakan pertahanan berikutnya karena dikaitkan dengan beberapa faktor seperti pembentukan mukus, pengangkutan ion, sel epitel yang mempertahankan pH dan produksi bikarbonat intrasel. Jika sawar pra epitel terganggu, sel epitel lambung yang berada disekitar tempat cidera akan bermigrasi untuk memulihkan tempat yang rusak. Proses ini terjadi tanpa tergantung pada mitosis, memerlukan aliran darah, serta pH basa lingkungan sekitar. Beberapa faktor yang memodulasi proses restitusi adalah *Epidermal Growth factor*, *Transforming Growth Factor*, dan fibroblast Growth Factor. Bila terjadi defek yang lebih besar dan memerlukan proses regenerasi sel maka mekanismenya melalui

pengaturan prostaglandin dan faktor pertumbuhan, misalnya EGF, dan TGF α . Bersama dengan penggantian sel epitel, terjadi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang diatur oleh Vascular *Endothelial Growth Factor*¹⁰⁰.

Sistem pertahanan subepitel adalah mikrorkulasi sampai pada lapisan submukosa, yang menghasilkan HCO⁻ untuk menetralkan asam yang dihasilkan oleh sel parietal. Selain itu juga mikrosirkulasi menjamin mikronutrien dan oksigen yang adekuat¹⁰⁰.

II.11 Fisiologi sekresi Asam Lambung

Asam hidroklorida dan pepsinogen adalah dua komponen sekretorik utama lambung yang mampu mencederai mukosa. Sekresi distimulasi terutama dalam tiga fase yang didasarkan pada tempat sinyal berasal (otak, lambung, dan usus). Melihat, mencium, dan mengecap makanan merupakan fase sefalik/otak, yang merangsang sekresi melalui nervus Vagus. Fase lambung diaktifkan ketika makanan masuk ke lambung yang secara langsung merangsang sel G untuk melepaskan gastrin, yang pada gilirannya mengaktifkan sel parietal. Peregangan dinding lambung juga menyebabkan pelepasan gastrin dan produksi asam. Hormon somatostatin dilepaskan dari sel D pada mukosa lambung sebagai bentuk respon terhadap HCl. Somatostatin secara langsung menghambat produksi asam dari sel parietal maupun tidak langsung penurunan pelepasan histamine dari ECL dan gastrin dari sel G. Fase terakhir dimulai saat makanan masuk di usus dan diperantarai oleh peregangan lumen dan asimilasi nutrien. Keadaan ini berlangsung secara bersamaan¹⁰⁰.

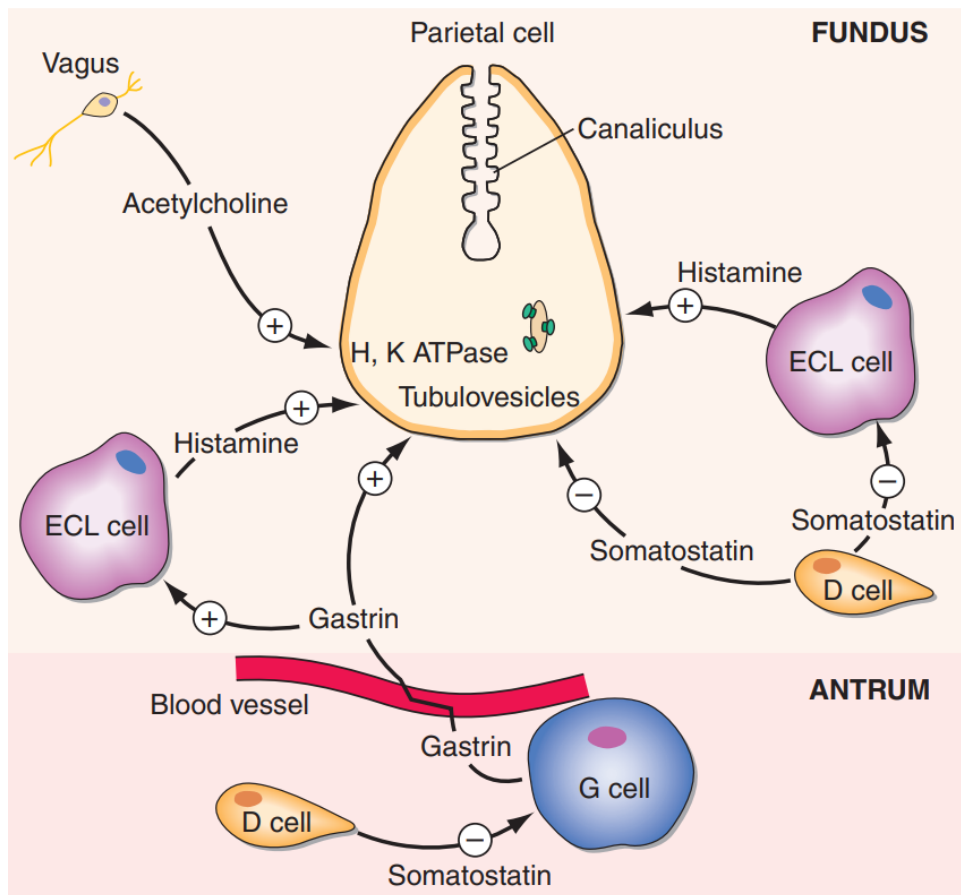
Sel parietal penghasil asam terletak di kelenjar oksintik mengekspresikan reseptor untuk beberapa stimulan sekresi asam, termasuk histamine (H₂), gastrin (reseptor gastrin) dan asetilkolin, yang terletak pada bagian basal plasmalemma. Proses produksi asam lambung sebagai berikut:⁹⁷

1. Enzim karbonik anhidrase menyebabkan produksi asam karbonat (H₂CO₃) dari air (H₂O) dan CO₂ yang kemudian terdisosiasi menjadi ion

Hidrogen (H^+) dan bikarbonat (HCO^-) dalam sitoplasma sel parietal.

2. Kemudian H^+ , $K^+ATPase$ menggunakan *adenosine Triposfat* (ATP) sebagai sumber energi untuk memompa H^+ intrasel keluar sel ke dalam kanalikuli intrasel dan mentransfer ion K^+ ekstrasel ke dalam sel.
3. Protein yang menggunakan ATP sebagai sumber energi memompa K^+ dan ion Klorida (Cl^-) ke luar sel, ke dalam kanalikuli intrasel. Jadi Cl^- dan H^+ masuk ke lumen kanalikuli intrasel secara terpisah dan bergabung di dalam sel menjadi HCl.
4. K^+ diangkut ke dalam sel secara aktif melalui membran sel, maupun melalui mikrovili yang menonjol pada bagian permukaan kanalikuli intrasel, sehingga meningkatkan kadar K^+ . Peningkatan konsentrasi K^+ memaksa ion K^+ keluar melalui kanal ion.

Air yang berasal dari cairan ekstrasel masuk ke dalam sel parietal dan meninggalkan sitoplasma untuk masuk ke kanalikuli intrasel yang menyebabkan peningkatan tekanan osmotik, dan HCl yang dibentuk sel parietal masuk ke dalam lambung.



Gambar 2. 6 Mekanisme sekresi HCl Sumber:¹⁰⁰

II.12 Tinjauan Umum tentang Ulkus Lambung

II.13.1 Mekanisme Ulkus Lambung

99.

No.	Nama Teori	Inti Pemikiran / Fokus Utama	Tokoh / Referensi
1.	Teori Tradisional (No acid, no ulcer)	Ulkus terjadi karena sekresi asam lambung berlebihan yang melebihi kapasitas pertahanan mukosa.	Manfredini et al., 2010; Adinortey et al., 2013
2.	Teori Infeksi <i>Helicobacter pylori</i>	<i>H. pylori</i> merusak mukosa melalui toksin dan adhesin, memicu inflamasi dan stres oksidatif.	Jin et al., 2024; Tabiri et al., 2016; Pan & Jiao, 2025
3.	Mekanisme Kendali Ganda	Baik mukosa maupun otot lambung memengaruhi terbentuknya ulkus, terutama di area yang	Ueda et al., 2002

No.	Nama Teori	Inti Pemikiran / Fokus Utama	Tokoh / Referensi
		terdistorsi.	
4.	Teori Psikosomatik	Stres dan faktor psikologis memicu gangguan neuroendokrin yang memengaruhi sekresi asam dan pertahanan mukosa.	Sikirić et al., 2016; Dong, 2022
5.	Gaya Hidup dan Agen Eksternal	NSAID dan alkohol menghambat faktor protektif mukosa dan memperparah efek asam lambung.	Tabiri et al., 2016; Chen-Goodspeed et al., 2025; Wijetunge et al., 2016

Pada prinsipnya ulkus lambung bila dilihat dari aspek jejas, luka dan proses penyembuhan sama dengan jaringan lainnya ¹⁰¹

Terjadinya nekrosis akibat iskemia pada mukosa lambung, pembentukan radikal bebas, dan berkurangnya nutrisi akibat cedera vaskuler dan mikrovaskuler akan merangsang pelepasan Leukotrin B₄ menarik leukosit dan makrofag, yang akan memfagosit jaringan nekrotik, dan melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1 α , dan IL-1 β yang akan mengaktifkan fibroblast lokal, endothelial, dan sel epitel ^{12,14,102}.

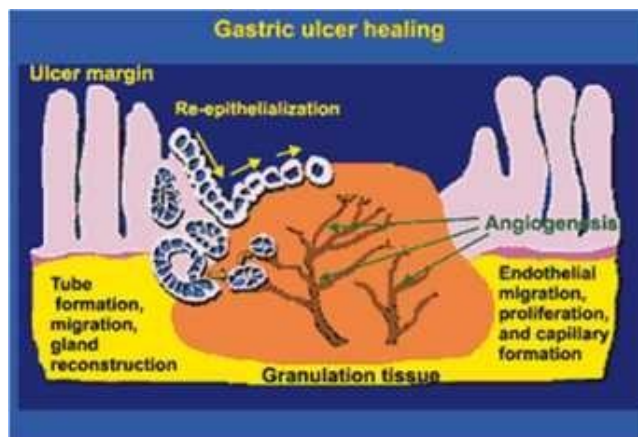
Ada dua komponen utama yang ditemukan pada ulkus lambung, yakni tepi ulkus yang elevasi yang dibentuk oleh komponen epitel non nekrosis yang berdekatan, dan jaringan granulasi pada dasar ulkus, yang tersusun atas fibroblast, makrofag, dan proliferasi sel endotel pembentuk mikrovaskuler pembuluh darah ¹².

II.13.2 Penyembuhan Ulkus Lambung

Penyembuhan ulkus lambung merupakan proses yang kompleks, yang melibatkan migrasi sel, proliferasi, reepitelisasi, rekonstruksi kelenjar, angiogenesis, vaskulogenesis, pembentukan pembuluh darah baru, dari sumsum tulang sebagai prekursor angiogenik sel, deposisi matriks, yang kesemuanya menyebabkan pembentukan jaringan parut ¹². Semua proses ini dikontrol faktor pertumbuhan, sitokin, dan faktor

transkripsi¹⁰². Pada keadaan inisiasi ini, faktor pertumbuhan berasal dari platelet, makrofag, dan jaringan yang cidera, memicu mukosa yang melapisi tepi ulkus, gen yang mengkode faktor pertumbuhan misalnya EGF, bFGF, HGF, VEGF dan *Cyclooxygenase* (COX2). Faktor pertumbuhan lokal, mengaktifkan migrasi sel epitel dan proliferasi via autokrin dan parakrin¹⁴.

Mekanisme seluler dan molekuler dimulai dengan pembentukan tepi ulkus sebagai zona penyembuhan yang dibentuk oleh mukosa yang berbatasan dengan area nekrosis. Kelenjar berdilatasi, berdeferensiasi, mengekspresikan EGF. Inisiasi dimulai 3 hari setelah terjadi ulkus dan pembentukan sel epitel permukaan serta rekonstruksi kelenjar lambung. Sel-sel epitel akan bermigrasi dari tepi ulkus ke jaringan granulasi untuk reepitelisasi pada dasar ulkus. Sitoskeleton (filamen aktin, mikrotubulus, filamen intermediet, dan protein yang terkait) memainkan peranan penting dalam struktur, bentuk dan mobilitas sel. Setelah 3, 7, dan 16 hari terjadi ulkus lambung, maka ekspresi EGF akan meningkat sampai 75 kali lipat yang dimulai pada tepi ulkus^{12,102}.



Gambar 2. 7 Penyembuhan ulkus lambung¹².

Reepitelisasi, migrasi sel-sel epitel yang dimulai dari tepi ulkus untuk mengembalikan kontinuitas epitel merupakan hal yang penting dalam tahapan penyembuhan ulkus lambung. Proses ini merupakan barier yang melindungi jaringan granulasi dari jejas mekanik dan kimia atau infeksi. *Growth factors dan transcription factors* sebagai pemicu proses ini¹².

Proliferasi jaringan granulasi di dasar ulkus berlangsung dalam 48-

72 jam, hingga 10 hari pasca ulserasi. Terdiri dari proliferasi sel jaringan ikat, makrofag, fibroblast, sel endotel, yang membentuk mikrovaskuler melalui proses angiogenesis. Migrasi dan proliferasi *fibroblast* dan *myofibroblast* menjadi jaringan granulasi dipicu oleh TGF β , PDGF, EGF, FGF, dan sitokin (TNF α dan IL-1) yang berasal dari sel-sel inflamasi, sel endotel, dan makrofag^{12,103}.

Pada fase awal penyembuhan jaringan granulasi akan mengalami perbaikan yang berlangsung terus, kontraksi, dan perubahan komposisi sel dimana sel-sel inflamasi akan muncul, dan saat fase akhir akan digantikan oleh sel fibroblast dan kapiler. Fibroblast dan sel-sel endotel akan mensekresikan Matriks Ekstra selular (ECM). Komposisi dari ECM terdiri dari kolagen, elastin, glikoprotein, fibronektin, laminin, proteoglikan, dan hyaluronan^{12,102}.

Pembentukan pembuluh darah baru merupakan hal yang penting dalam tahapan penyembuhan ulkus lambung. Adapun tahapan-tahapannya sebagai berikut^{104,105}:

1. Inisiasi

Terjadi karena adanya kerusakan jaringan yang menyebabkan pelepasan bFGF. Trombin akan memicu pelepasan VEGF yang membantu bFGF. Sel endotel akan mendegradasi membran basalis kapiler dan melepaskan *Matrix metalloprotein (MMP)*.

2. Amplifikasi

Amplifikasi dilakukan oleh makrofag dan monosit yang melepaskan faktor pertumbuhan, yakni VEGF, PDGF, TGF α , bFGF, IL-8, TNF α .

3. Proliferasi angiogenesis

Hipoksia akan memicu ekspresi HIF-1 α yang akan meningkatkan produksi VEGF pada berbagai sel dan jaringan. Faktor HIF-1 α juga dipicu secara langsung oleh COX-2. Di samping itu sel endotel yang dipicu oleh hipoksia akan memproduksi NO, yang merangsang vasodilatasi dan angiogenesis.

4. Stabilisasi vaskular

Stabilisasi vaskular yang dilakukan oleh Ang-1, yang mengikat Tie2,

dimana ikatan ini akan memicu produksi PDGF yang sel otot polos.

5. Supresi angiogenesis

Tahapan akhir penyembuhan terjadi melalui penghambatan angiogenesis endogen. *Pericytes* menstabilkan sel-sel endotel dengan mengeluarkan penghambatan pada TGF β yang menghambat proliferasi vaskular. Produksi epidermis interferon β juga menghambat angiogenesis. Endostatin sebagai produk kolagen XVIII, yang berada pada membran sel pembuluh darah akan menghambat angiogenesis.

Secara langsung COX-2 mempengaruhi proses penyembuhan ulkus lambung. Tepi ulkus akan meningkatkan prostaglandin lokal E2. Aktivasi gen COX-2 sebagian dimediasi faktor pertumbuhan dan hipoksia (S. Tarnawski & Ahluwalia 2012). Penelitian yang dilakukan (Hatazawa et al. 2007), pada model tikus dengan defisiensi COX-1 dan COX-2 yang diinduksi panas kemudian diberi indometasin dan refecoxib menunjukkan peningkatan COX-2 pada 24-48 jam pertama, dan puncaknya pada 72 jam setelah ulkus, kemudian mengalami penurunan pada hari ke-7 dan hari ke-14, kemudian diikuti peningkatan derajat kesembuhan.

II.13 Induksi Etanol

Etanol (C₂H₅OH) adalah molekul kecil yang dapat larut dalam air, dan diserap dengan cepat dari saluran pencernaan. Setelah minum alkohol dalam keadaan puasa akan mencapai kadar puncak dalam darah setelah 30 menit. Adanya makanan dalam lambung akan memperlambat penyerapan. Distribusinya cepat, konsentrasi dalam jaringan sama dengan konsentrasi dalam plasma. Volume distribusi etanol 0,5-0,7 l/kg. Wanita mempunyai kadar puncak alkohol lebih tinggi dibanding pria untuk dosis oral ekuivalen. Konsentrasi etanol meningkat dengan cepat pada SSP karena otak menerima total aliran darah dalam jumlah besar dan etanol mudah menembus membran sel ¹⁰⁶.

Setelah dikonsumsi, etanol diserap tanpa perubahan di lambung, usus kecil, kemudian didistribusikan ke seluruh jaringan. Lebih dari 90% dioksidasi di hati, kurang dari 10% diekskresikan tanpa mengalami

pertukaran zat ke dalam urin, keringat dan napas. Konsentrasi 80 mg/dL dalam darah merupakan batas toleransi bagi pengendara. Kadar 200 mg/dL memabukkan, 300 mg/dL menyebabkan stupor, dan kadar yang lebih tinggi lagi akan menyebabkan koma sampai henti napas^{106,107} Jalur metabolisme etanol dalam tubuh sebagai berikut¹⁰⁶:

1. Jalur alkohol dehidrogenase

Jalur metabolisme utama melibatkan alkohol dehidrogenase (ADH), merubah etanol menjadi asetaldehid. Enzim ini terutama di hati, otak, dan lambung. Pria mempunyai ADH yang signifikan di lambung dibanding wanita.

2. Sistem oksidasi etanol mikrosom

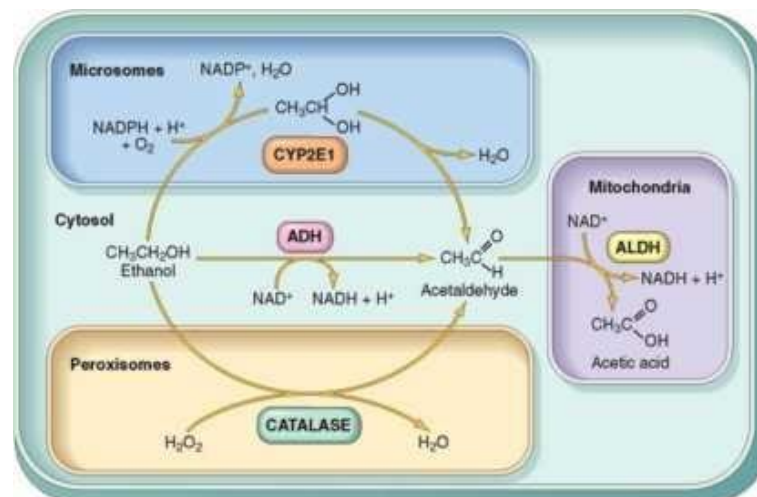
Sistem ini menggunakan enzim sitokrom P-450 dalam bentuk isoform CYP2E1 dalam retikulum endoplasma, menggunakan NADPH pengganti NAD sebagai kofaktor dalam metabolisme etanol.

3. Metabolisme di peroksisom¹⁰⁷.

Enzim katalase memiliki peran 5% dalam merubah etanol di peroksisom.

4. Metabolisme asetaldehid

Asetaldehid dengan bantuan enzim aldehid dehidrogenase (ALDH) akan berubah menjadi asetat.



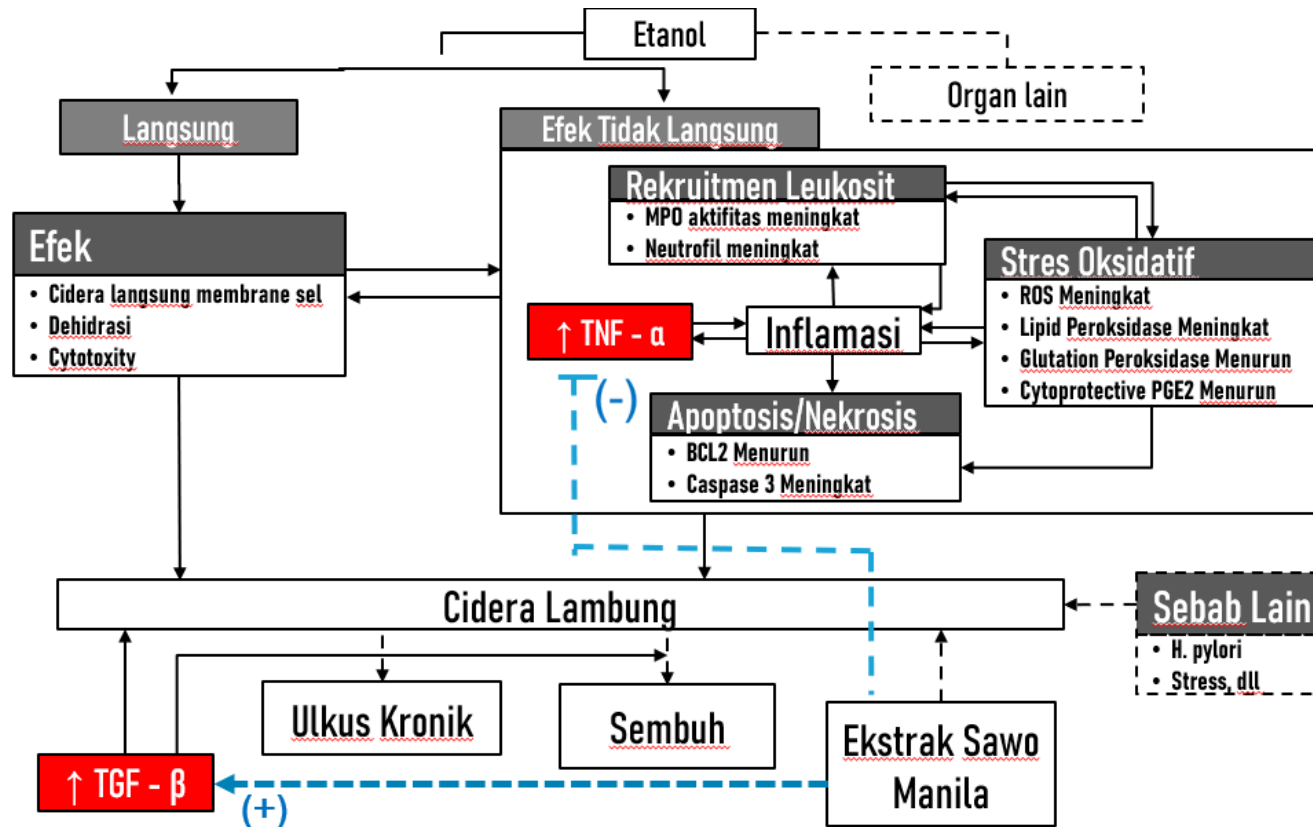
Gambar 2. 8 Metabolisme etanol Sumber: ¹⁰⁷

Keracunan akibat etanol akut atau kronik akan menyebabkan kerusakan pada saraf pusat atau perifer sumbu otak dengan lambung, yang berimplikasi pada

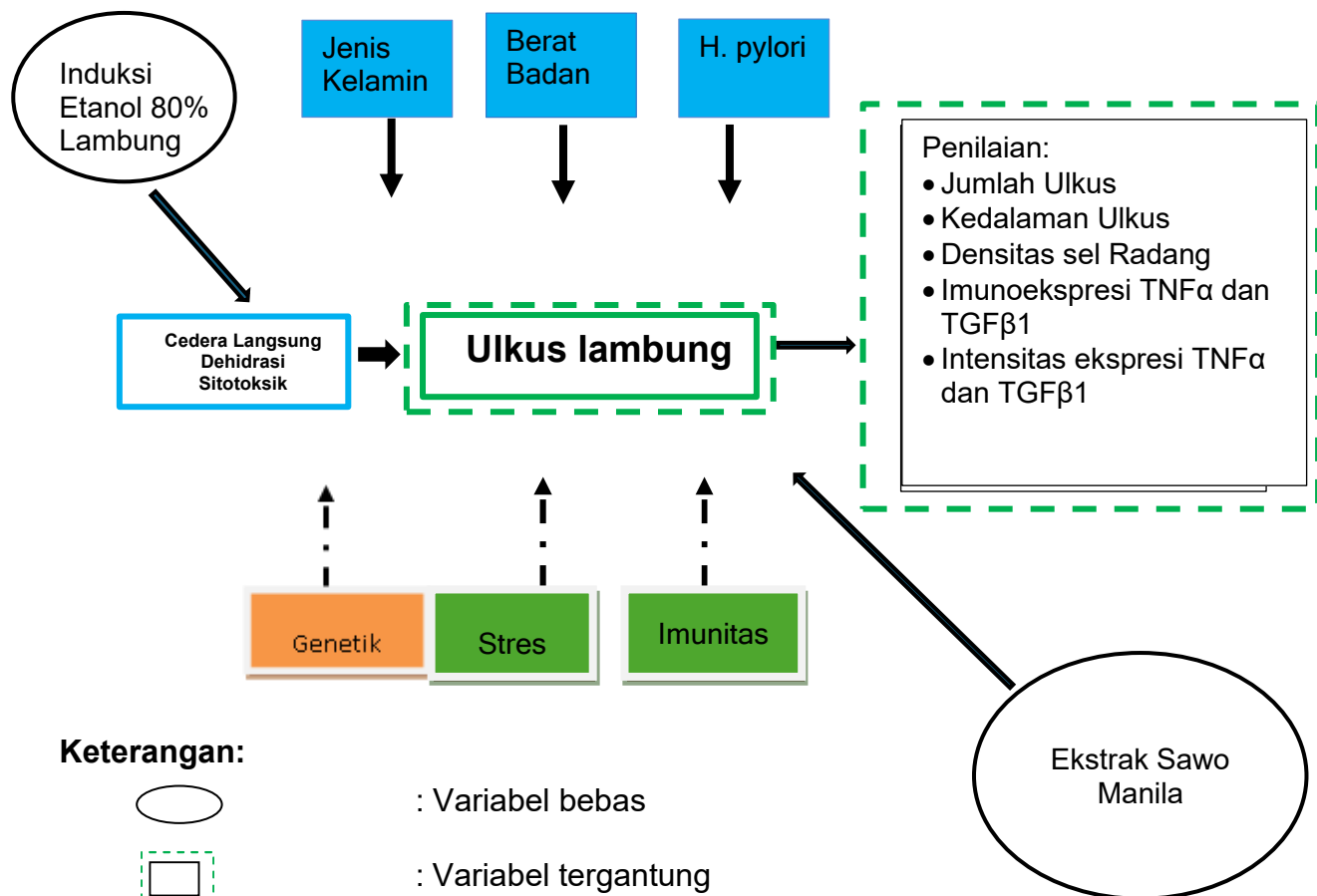
terjadinya gangguan motilitas atau gangguan pertahanan lambung terhadap faktor eksogen yang akan menyebabkan perdarahan lambung. Barrier mukosa lambung rusak, sehingga terjadi inflamasi dan infiltrasi sel-sel leukosit¹⁰⁶.

Metode Induksi ulkus lambung yang dilakukan oleh Rijal dkk dan Saputri dkk^{7,108} dengan membandingkan antara indometasin, aspirin, dan etanol absolut (96% dan 80%) pada tikus. Ternyata model induksi etanol 80% memberikan ulkus yang maksimal^{7,108}.

II.14 Kerangka Teori



II.15 Kerangka Konsep



Keterangan:



: Variabel bebas



: Variabel tergantung



: variabel antara



: Variabel kendali



: Variabel moderator



: hubungan antara variabel



: hubungan variabel peranc

II.16 Identifikasi Variabel

Pada penelitian ini terdapat empat variabel:

1. Variabel bebas: induksi etanol 80% di Lambung, Ekstrak Sawo manila
2. Variabel moderator: stres, genetik, sistem imun
3. Variabel kendali: jenis kelamin, berat badan, *Helicobacter pylori*
4. Variabel tergantung: Ulkus lambung, jumlah ulkus, derajat inflamasi dan Imunohistokimia TNF α , TGF β 1

II.17 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat jumlah ulkus yang lebih banyak pada kelompok Na-CMC 05% dibandingkan dengan kelompok kontrol positif *C.burmanii* dan kelompok perlakuan dosis ekstrak *M.zapota* 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB pada perlakuan pada hari 1, 3, dan 5.
2. Terdapat luas lesi yang lebih besar pada kelompok Na-CMC 05% dibandingkan dengan kelompok kontrol positif *C.burmanii* dan kelompok perlakuan dosis ekstrak *M.zapota* 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB pada perlakuan pada hari 1, 3, dan 5.
3. Densitas sel radang lebih berat pada kelompok Na-CMC 05% dibandingkan dengan kelompok kontrol positif *C.burmanii* dan kelompok perlakuan dosis ekstrak *M.zapota* 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB pada perlakuan pada hari 1, 3, dan 5.
4. Imunoekspresi dan intensitas TNF α pada kelompok Na-CMC 05% dibandingkan dengan kelompok kontrol positif *C.burmanii* dan kelompok perlakuan dosis ekstrak *M.zapota* 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB pada perlakuan pada hari 1, 3, dan 5.
5. Imunoekspresi dan intensitas TGF β 1 pada kelompok dengan kelompok kontrol positif *C.burmanii* dan kelompok perlakuan dosis ekstrak *M.zapota* 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB dibandingkan kelompok Na-CMC 05% pada hari 1, 3, dan 5 serta *Cinnamomum burmanni* pada hari 1, 3, dan 5.