

Efek Perasan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) Terhadap Gambaran Epitel Lambung Mencit yang Diinduksi Indometasin

The Effect of Turmeric Rhizome Juice (*Curcuma longa* L.) on Indomethacin-induced Gastric Epithelium Image in Mice

Annisa Firra Shabrina^{1*}, Novita Carolia², Agustyas Tjiptaningrum³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

²Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

³Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

Article History	Abstrak
<p>Article info: Received: December 28th, 2023 Revised: January 2nd, 2024 Accepted: January 3rd, 2024</p> <p>Corresponding author: Name: Annisa Firra Shabrina Address: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Lampung E-mail: firrashabrina18@gmail.com</p> <p>Website: http://ejournal.stikesrshusada.ac.id/index.php/jkh/</p> <p>http://dx.doi.org/10.33377/jkh.v8i1.188 pISSN 2548-1843 eISSN 2621-8704</p>	<p>Pendahuluan: Ulkus lambung merupakan suatu lesi ditandai dengan mukosa epitel yang mengalami erosi dengan kerusakan meluas ke dalam submukosa hingga mukosa muskularis. Ulkus lambung dapat disebabkan akibat penggunaan Indometasin sebagai obat analgesik. Rimpang kunyit merupakan tanaman herbal dengan kandungan kurkumin yang diduga dapat mencegah terjadinya ulkus lambung. Tujuan: Tujuan penelitian untuk mengetahui efek perasan rimpang kunyit dengan konsentrasi 100%, 75%, dan 50% terhadap gambaran epitel lambung mencit yang diinduksi Indometasin. Metode: Penelitian eksperimental dengan desain Post Test Only Control selama tiga hari menggunakan 25 sampel mencit jantan galur ddY. Sampel mencit dibagi menjadi lima kelompok yaitu dua kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Setiap preparat akan diamati menggunakan mikroskop perbesaran 100x sebanyak delapan lapang pandang dengan menilai kerusakan epitel lambung mencit bagian antrum. Hasil: Analisis uji Kruskal-Wallis menghasilkan nilai p 0,025 yang artinya memiliki perbedaan bermakna. Perasan rimpang kunyit dengan konsentrasi 100%, 75%, dan 50% terbukti memiliki perbedaan efek terhadap gambaran epitel lambung mencit yang diinduksi Indometasin dosis 18 mg/kgBB. Kesimpulan: Pemberian perasan rimpang kunyit memiliki perbedaan efek terhadap gambaran epitel lambung mencit yang diinduksi Indometasin.</p> <p>Kata Kunci: Curcuma longa L., Epitel Lambung, Mencit, Indometasin, Rimpang Kunyit</p>

Abstract

Background: Gastric ulcers are stomach lesions characterized by depleted mucosa with the defect extending into the submucosa or muscularis propria. Gastric ulcers could be caused by the use of Indomethacin as an analgesic drug. Turmeric rhizome is a herbal plant that contains curcumin which has been suspected to play a role in gastric ulcer prevention. **Objective:** The aim of this study was to perceive the effect of turmeric rhizome juice with concentrations of 100%, 75%, and 50% on indomethacin-induced gastric epithelium image in mice. **Methods:** This experimental study with a Post Test Only Control design was conducted by using 25 samples of male ddY mice for 3 days intervention. Samples were divided into 5 groups, two control groups, and three intervention groups. The organ samples had been observed by assessing the gastric epithelium injury of mice on the antrum under a microscope with an objective lens 100x for eight fields of view. **Results:** The Kruskal-Wallis test had been used for analysis and showed a p-value of 0,025 which means it had a significant difference. Turmeric juice with concentrations of 100%, 75%, and 50% showed different effects on mice gastric epithelium image induced by Indomethacin (18 mg/kg). **Conclusion:** There were different effects of turmeric juice on gastric epithelium image induced by Indomethacin in mice.

Keywords:

Curcuma longa L., Gastric Epithelium, Mice, Indomethacin-Induced, Turmeric Rhizome



PENDAHULUAN

Ulkus lambung merupakan kondisi sangat serius yang memiliki banyak manifestasi klinis berbeda. Sebagian besar literatur merujuk bahwa ulkus lambung dan ulkus duodenum berada di dalam satu kesatuan ulkus peptikum meskipun patofisiologi keduanya memiliki perbedaan. Ulkus lambung yang tidak ditangani dapat menyebabkan perforasi pada saluran cerna bagian atas dan berakibat fatal (Idris et al., 2022). Prevalensi ulkus peptikum baik ulkus lambung maupun ulkus duodenum terus mengalami peningkatan baik di Indonesia maupun di dunia. Sebanyak 34,7 juta orang di seluruh dunia mengalaminya pada tahun 2015. Data statistik terbaru *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi ulkus peptikum di Indonesia menempati peringkat kedua di Asia dan kedua di dunia. Kasus kematian penyakit ulkus peptikum di Indonesia mencapai 25.559 kasus atau 1,50% dari total kematian penduduk. Angka kematian ulkus peptikum di Indonesia adalah 14,95 per 100.000 penduduk dengan persentase berdasarkan jenis kelamin adalah 17,12% pada kelompok laki-laki dan 13,00% pada kelompok perempuan (WHO, 2018).

Ulkus lambung merupakan suatu lesi ditandai dengan mukosa epitel yang mengalami erosi dengan kerusakan meluas ke dalam submukosa hingga mukosa muskularis yang dapat disebabkan oleh menipisnya barrier mukosa dan paparan asam lambung terus-menerus (Narayanan et al., 2018). Tingginya angka mortalitas ulkus lambung disebabkan oleh komplikasi perforasi dan perdarahan yang paling banyak disebabkan oleh konsumsi *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) berlebihan (*Chinese Rheumatism Data Center*, 2017). Indometasin merupakan obat NSAID jenis asam karboksilat derivat indol-asam asetat yang telah terbukti memiliki efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi (Lucas, 2016).

Penggunaan Indometasin dilaporkan bebas dikonsumsi masyarakat untuk mengatasi demam, nyeri sendi, dan osteoarthritis sendi lutut (Prabhu & Shivani, 2014) sering menimbulkan beberapa efek samping seperti gangguan saluran cerna seperti nyeri abdomen, diare, dan pankreatitis (Wilmana, 2016). Indometasin juga dapat menyebabkan ulkus bahkan perdarahan pada lambung (Woolf & Rose, 2021). Sebagian obat yang diproduksi untuk pengobatan ulkus lambung seperti Antasida dan antihistamin memiliki efek samping obat seperti perubahan hematopoeitik, anemia, aritmia, ginekomastia, dan impotensi (Airaodion et al., 2019). Antihistamin juga dilaporkan menyebabkan mulut kering, disfagia, sulit buang air kecil, mengantuk, sakit kepala, penglihatan kabur, dan menyebabkan sulit tidur (Church & Church, 2013).

Salah satu penelitian telah dilakukan pada epitel lambung pada hewan coba. Hasil penelitian Airaodion, et al. (2019) yang menggunakan larutan 0.8 g/mL rimpang kunyit dan Omeprazole pada 30 tikus jantan galur Wistar yang diinduksi Indometasin. Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak kurkumin yang dihasilkan dari rimpang kunyit dapat mencegah perkembangan ulkus di epitel lambung berdasarkan alat ukur Indeks Ulkus. Indeks ulkus telah membuktikan bahwa ulkus lambung dapat dicegah oleh kandungan rimpang kunyit dengan persentase penghambatan mencapai 43,84% selama 7 hari dan 46,53% selama 14 hari perlakuan (Airaodion et al., 2019).

Indonesia merupakan negara dengan kekayaan tanaman obat yang ekonomis dan berlimpah sehingga mudahnya masyarakat mendapatkan bahan baku (Dwisatyadini, 2017). Rimpang kunyit merupakan salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat maupun peneliti sebagai pengharum makanan, zat warna alami, serta herbal. Rimpang kunyit mengandung 60-70% kurkumin, 4,4-12,7% minyak lemak, dan 4,2-14% minyak atsiri 4,2- 14% (Simanjuntak, 2012). Rimpang kunyit sering digunakan sebagai antiinflamasi yang dapat menangkan cedera jaringan pada sistem pencernaan (Hawrelak, 2014). Beberapa penelitian penggunaan kunyit telah dilaporkan aman dan tidak menunjukkan toksisitas akut pada hewan. WHO telah melaporkan bahwa pemberian kurkumin dengan dosis 10 dan 12 gram pada hewan coba tidak memiliki efek samping yang tidak serius dan aman berdasarkan klasifikasi tingkat toksisitas obat (Sharifi et al., 2020).

Penulis tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat rimpang kunyit yang sebelumnya telah dilakukan oleh peneliti lainnya dan menunjukkan hasil memuaskan. Penulis akan melakukan penelitian mengenai efek perasan rimpang kunyit dengan konsentrasi 100%, 75%, dan 50% selama 3 hari terhadap gambaran epitel lambung mencit yang diinduksi Indometasin dengan dosis 0,1 ml (18 mg/kgBB) secara oral. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait efek perasan rimpang kunyit terhadap gambaran epitel lambung mencit.

METODE

Desain

Penelitian eksperimental dengan menerapkan *Post Test Only Control Group Design*. Pada akhir penelitian setelah intervensi dilakukan pengambilan dan pengumpulan data kemudian hasil kelompok yang diberi intervensi dibandingkan dengan kelompok tanpa intervensi.

Jumlah sampel dan Teknik sampling

Perhitungan besar sampel dilakukan dengan rumus Frederer ($t-1$) ($n-1$) ≥ 15 , dan n menunjukkan jumlah sampel per kelompok dan t menunjukkan jumlah kelompok percobaan. Sampel mencit jantan Galur *Deutschland Denken Yoken* (ddY) berjumlah 25 ekor.

Intervensi

Sebelum diinjeksikan Indometasin, mencit diberikan perasan rimpang kunyit pada 1 jam sebelumnya. Dosis Indometasin dikatakan optimal untuk menyebabkan kerusakan epitel lambung pada mencit adalah dengan pemberian 18 mg/kgBB per oral. Jika berat badan mencit sekitar 30 gram maka 1 mencit akan diberikan $18 \text{ mg/kgBB} \times 30 \text{ gram} = 0,54 \text{ mg}$ secara oral menggunakan sonde lambung khusus mencit. Menurut penelitian Chatterjee, et al. (2012) disebutkan bahwa dosis Indometasin yang dapat menyebabkan ulkus lambung pada mencit adalah 18 mg/kgBB. Jika seekor mencit memiliki berat badan sekitar 30 g maka seekor mencit diberikan $18 \text{ mg/kgBB} \times 30 \text{ g} = 0,54 \text{ mg}$. Sebelum diberikan kepada mencit, Indometasin 100 mg akan dilarutkan dalam akuades hingga 18,52 ml sehingga dalam 1 ml Indometasin mengandung 5,4 mg Indometasin sama dengan 0,1 ml larutan Indometasin mengandung 0,54 mg Indometasin. Berdasarkan perhitungan, maka pemberian untuk 1 ekor mencit (sekitar 30 g) yang diberikan dosis 0,54 mg adalah 0,1 ml (Chatterjee et al., 2012).

Rimpang kunyit diambil dari Pertanian Kunyit Korpri di Korpri Raya, Kecamatan Tanjung Karang, Kota Bandarlampung, Provinsi Lampung. Rimpang kunyit dengan berat 1.000 gram dibersihkan dari kotoran dan debu, dicuci bersih, dikeringkan, dikupas kulitnya menggunakan pisau, dan rimpang kunyit diparut sebanyak 100 gram. Kemudian parutan diperas dan disaring tanpa penambahan air. Hasil perasan dengan konsentrasi 100% diambil sebanyak 0,5 cc menggunakan spuit. Kemudian dihitung menggunakan rumus $N1.V1 = N2.V2$ untuk ditentukan konsentrasi 75% dan 50%. Perasan rimpang kunyit disimpan di botol kaca steril dan diberi label (Pratiwi, 2016).

Di dalam penelitian ini, 25 mencit dibagi menjadi 5 kelompok yaitu masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor, yaitu (K1) kelompok kontrol negatif yaitu pemberian akuades sebanyak 0,5 cc; (K2) kelompok kontrol positif yaitu mencit diberikan Indometasin dengan dosis 18 mg/kgBB secara oral; (P1) kelompok perlakuan 1 yaitu mencit diberikan perasan rimpang kunyit tanpa pengenceran sebanyak 0,5 cc pada 1 jam sebelum Indometasin dengan dosis 18 mg/kgBB secara oral; (P2) kelompok perlakuan 2 yaitu mencit diberikan perasan rimpang kunyit dengan pengenceran (konsentrasi 75%) sebanyak 0,5 cc pada 1 jam sebelum Indometasin dengan dosis 18 mg/kgBB secara oral; (P3) kelompok perlakuan 3 yaitu mencit diberikan perasan rimpang kunyit dengan pengenceran 21 (konsentrasi 50%) sebanyak 0,5 cc pada 1 jam sebelum Indometasin dengan dosis 18 mg/kgBB secara oral. Setiap kelompok diberikan pakan biasa sama seperti kelompok lainnya dan semua kelompok mendapatkan frekuensi dan durasi perlakuan perasan rimpang kunyit dan induksi Indometasin yang sama yaitu 1 kali per hari selama 3 hari. Sebelum perlakuan, semua kelompok mencit diberikan masa adaptasi selama satu minggu dan dipuaskan terlebih dahulu selama 8 jam sebelum perlakuan, tidak diberi makan tetapi diberi minum sepuasnya.

Seluruh kelompok mencit diberi makan seperti biasa, kemudian setiap kelompok (kecuali kelompok negatif) dilanjutkan dengan pemberian Indometasin secara oral sebanyak 1 kali per hari selama 3 hari dengan dosis 0,1 ml (18 mg/kgBB) dalam keadaan dipuaskan dan mencit diistirahatkan selama 3 jam sebelum dilakukan pemeriksaan mikroskopis jaringan (Chatterjee et al., 2012).

Proses pengumpulan data

Lokasi penelitian berada di Animal House Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Lampung, Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung, dan Balai Veteriner Lampung selama 3 bulan (November 2021-Januari 2022). Pada akhir

penelitian setelah intervensi dilakukan pengambilan dan pengumpulan data kemudian hasil kelompok yang diberi intervensi dibandingkan dengan kelompok tanpa intervensi. Perhitungan tingkat kerusakan epitel lambung mencit menggunakan mikroskop cahaya dengan skala penggaris lensa. Nilai 0 yaitu tidak ada kerusakan seperti adanya perubahan pada epitel lambung. Nilai 1 yaitu kerusakan ringan seperti adanya perubahan seperti erosi, degenerasi, atau infiltrasi sel radang di satu tempat. Nilai 2 yaitu kerusakan sedang seperti adanya perubahan seperti erosi, degenerasi, atau infiltrasi sel radang di beberapa tempat (multifokal). Nilai 3 yaitu kerusakan berat seperti adanya perubahan (erosi, degenerasi, atau infiltrasi sel radang) secara merata (difus) (Sakura et al., 2017).

Analisis

Penelitian ini merupakan penelitian analitik kategorik-kategorik, tidak berpasangan, variabel dependen merupakan skala ordinal, 1 perlakuan, dan tabel $>2 \times >2$ maka pilihan uji yang akan dilakukan adalah uji *Kruskal-Wallis* dilanjutkan Uji *Post-hoc* yaitu Uji *Mann-Whitney*. Uji *Kruskal-Wallis* dilakukan untuk mengetahui perbedaan signifikan secara statistik antara dua atau lebih kelompok variabel. Uji *Kruskal-Wallis* merupakan uji non-parametrik yang tidak memerlukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* meskipun sampel berjumlah ≤ 50 mencit. Jika nilai $P \geq 0,05$, maka tidak ada perbedaan atau H_0 diterima, jika nilai $P < 0,05$, maka ada perbedaan atau H_a diterima. Jika H_a diterima, maka dilanjutkan dengan uji *Post-hoc*.

Uji *Post-hoc* setelah *Kruskal-Wallis* adalah uji *Mann-Whitney* ($\alpha=0,05$) untuk menilai perbedaan signifikan antarkategori dalam populasi. Uji ini dilakukan antara kelompok K1-K2, K1-P1, K1-P2, K1-P3, K2-P1, K2-P2, K2-P3, P1-P2, P1-P3, dan P2-P3. Perbedaan dikatakan bermakna (H_0 ditolak) jika nilai $p < \alpha$, sedangkan perbedaan dikatakan tidak bermakna (H_0 diterima) jika nilai $p > \alpha$ (Dahlan, 2014).

Etika Penelitian

Kelayakan etik penelitian ini telah mendapatkan izin oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Lampung nomor 2946/UN26.18/PP.05.02.00/2021. Peneliti menerapkan prinsip 3R dalam protokol penelitian, yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*. *Replacement* adalah penggantian hewan coba dengan memakai organ atau jaringan atau ordo yang lebih rendah. *Reduction* adalah pengurangan jumlah hewan sekecil mungkin dan tetap memberikan hasil penelitian yang baik. *Refinement* adalah pengurangan rasa distress dengan memakai obat analgetik, anastesi, maupun perlakuan prosedur oleh tenaga ahli dengan benar (Ridwan, 2013).

HASIL

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efek gambaran kerusakan epitel lambung mencit yang diberi perasan rimpang kunyit dengan konsentrasi bertingkat yaitu 100%, 75%, dan 50% selama satu jam, selanjutnya dilakukan induksi obat Indometasin (18 mg/kgBB) per oral. Data hasil pengamatan pada lima kelompok penelitian telah didapatkan. Data penelitian ini adalah hasil pengamatan preparat epitel lambung bagian antrum secara mikroskopis menggunakan mikroskop bertujuan melihat perubahan epitel lambung seperti erosi, degenerasi, atau infiltrasi sel radang yang dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berdasarkan hasil pengamatan, didapatkan beberapa gambaran epitel lambung yang berbeda yaitu gambaran mikroskopis epitel normal, rusak ringan, rusak sedang, dan rusak berat.

Tabel 1.
Tingkat Kerusakan Lambung Lima Kelompok Mencit

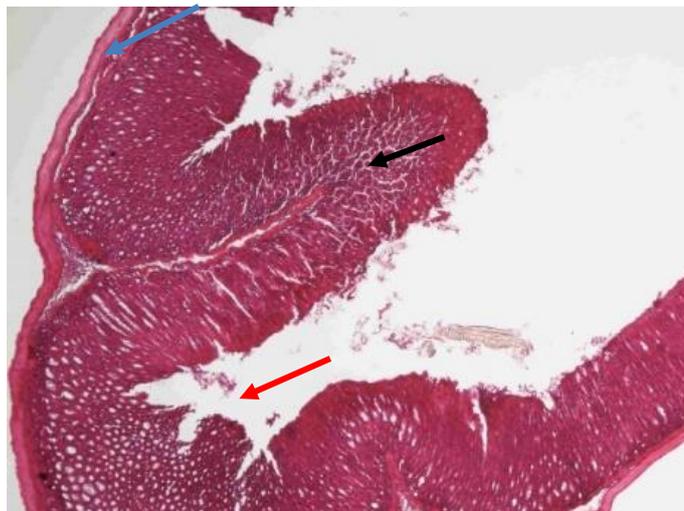
Sampel	Tingkat Kerusakan Epitel Lambung			
	Tidak Ada Kerusakan	Rusak Ringan	Rusak Sedang	Rusak Berat
K1	0	4	1	0
K2	0	0	5	0
P1	1	3	1	0
P2	0	1	4	0
P3	0	1	4	0

Efek Perasan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa L.*) Terhadap
Gambaran Epitel Lambung Mencit yang Diinduksi Indometasin

Keterangan. K1 : Kelompok kontrol negatif. K2 : Kelompok kontrol positif. P1 : Kelompok perlakuan 1.
P2 : Kelompok perlakuan 2. P3 : Kelompok perlakuan 3

Terdapat lima kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok memiliki lima ekor mencit. Satu ekor mencit memiliki satu preparat dengan 8 lapang pandang (LP) yang akan dihitung jumlah reratanya. Tabel 2 menunjukkan bahwa pada preparat kelompok K1 sebagian besar menunjukkan gambaran rusak ringan, sedangkan kelompok K2 menunjukkan gambaran rusak sedang. Pada preparat kelompok P1 sebagian besar menunjukkan gambaran rusak ringan. Kelompok P2 dan P3 menunjukkan bahwa sebagian besar preparat merupakan gambaran rusak sedang, namun kerusakan sedang pada kedua kelompok ini lebih sedikit jumlahnya daripada kerusakan yang terjadi pada K2.

Pada gambar 1 tampak kerusakan ringan pada epitel lambung salah satu mencit kelompok K1 yaitu pemberian akuades kepada mencit sebanyak 0,5 ml pada hari 1-3 secara per oral sebagai kontrol negatif. Kerusakan ringan yang terjadi dapat disebabkan oleh tidak seimbang faktor defensif dan agresif yang tergantung pada setiap ekor mencit. Pada gambar 2 tampak kerusakan berat pada epitel lambung salah satu mencit kelompok K2 yaitu mencit diberikan Indometasin dengan dosis 18 mg/kgBB secara oral tanpa diberikan perasan kunyit. Pada gambar 3 tampak kerusakan berat pada epitel lambung mencit yang sama dari kelompok K2 yang dilihat lebih dekat dengan perbesaran 400x menampakkan sebaran sel radang pada jaringan epitel.



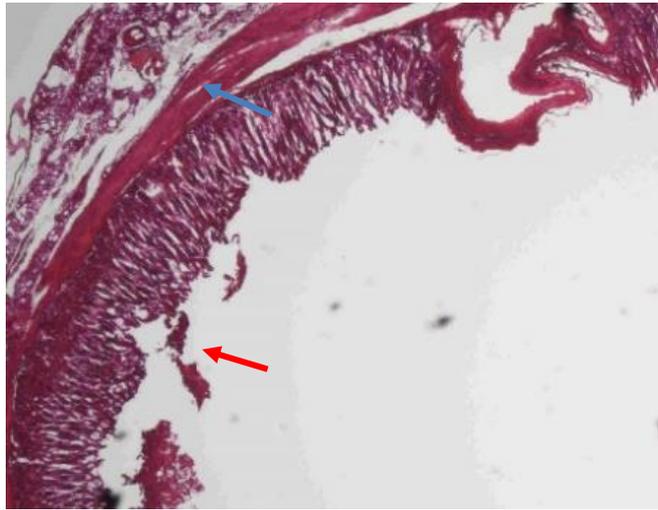
Keterangan.

Panah Hitam : Tunika Mukosa

Panah Biru : Tunika Muskularis

Panah Merah : Perubahan epitel mukosa berupa erosi di satu tempat

Gambar 1.
Gambaran Mikroskopis Kerusakan Ringan Perbesaran 100x

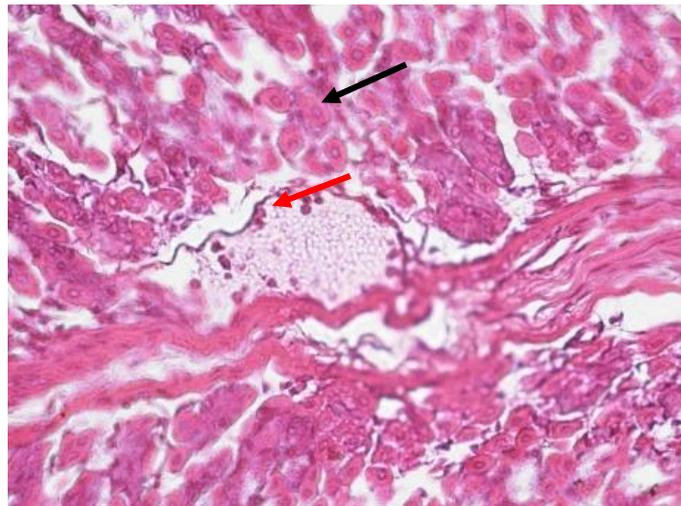


Keterangan.

Panah Biru : Tunika Muskularis

Panah Merah: Perubahan epitel mukosa berupa erosi dan sebaran sel radang secara menyeluruh (difusa)

Gambar 2.
Gambaran Mikroskopis Kerusakan Berat Perbesaran 100x



Keterangan.

Panah Hitam : Inti sel epitel

Panah Merah : Sebaran sel radang

Gambar 3.
Gambaran Mikroskopis Kerusakan Berat Perbesaran 400x

Uji statistik *Post-hoc Mann-Whitney* dilakukan karena terdapat perbedaan yang bermakna di antara 5 kelompok sampel pada uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji dapat dikatakan perbedaan bermakna jika nilai $P < 0,05$. Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney* ($\alpha = 0,05$) didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1-K2, K1-P3, dan K2-P1, sedangkan antara kelompok K1-P1, K1-P2, K2-P2, K2-P3, P1-P2, P1-P3, dan P2-P3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Data hasil perhitungan dengan uji *Mann-Whitney* ($\alpha = 0,05$) disuguhkan pada tabel 2.

Tabel 2.

Uji Post-hoc Mann-Whitney Kerusakan Epitel Lambung Mencit

Sampel	Kerusakan Epitel Lambung Mencit				
	K1	K2	P1	P2	P3
K1	-	0,014*	0,834	0,168	0,047*
K2	0,014*	-	0,009*	0,171	0,674
P1	0,834	0,009*	-	0,173	0,590
P2.	0,168	0,171	0,173	-	0,456
P3.	0,047*	0,673	0,590	0,456	-

Keterangan. K1 : Kelompok kontrol negatif. K2 : Kelompok kontrol positif.

P1 : Kelompok perlakuan 1. P2 : Kelompok perlakuan 2. P3 : Kelompok perlakuan 3

* $p < 0,05$.

PEMBAHASAN

Induksi Indometasin 0,1 ml (18 mg/kgBB) terhadap epitel lambung mencit diketahui mengakibatkan kerusakan epitel dalam waktu 3 hari. Perasan rimpang kunyit sebanyak 0,5 cc dengan konsentrasi 100%, 75%, dan 50% dapat memberikan efek yang berbeda terhadap gambaran epitel mencit yang diinduksi Indometasin. Gambaran epitel lambung tiga kelompok perlakuan akan dibandingkan dengan dua gambaran kelompok kontrol yaitu kontrol negatif dan kontrol positif. Pada gambaran lambung normal menunjukkan tidak terdapat perubahan pada epitel lambung seperti ulkus atau gastritis.

Pada gambaran rusak ringan, ditemukan adanya perubahan epitel lambung pada satu tempat yang dapat disertai tanda-tanda peradangan yaitu sebum sel-sel radang pada lamina propria dan dapat juga terjadi erosi yaitu pelepasan sebagian sel-sel epitel pada bagian superfisial. Pada kerusakan sedang, perubahan epitel lambung terjadi pada beberapa tempat (multifokal). Pada kerusakan berat, ditemukan perubahan epitel lambung yang disertai tanda-tanda peradangan pada mukosa seperti pada kerusakan ringan, namun perubahan yang terjadi sudah merata (difusa) di seluruh mukosa epitel (Sakura et al., 2017).

Tanda peradangan yang terdapat pada kerusakan mukosa lambung dapat disertai beberapa kondisi berupa edema dan hiperemi ringan. Pada kerusakan berat dapat juga ditemukan adanya tanda-tanda ulkus pada preparat. Ulkus ditandai dengan lepasnya sebagian atau seluruh jaringan mukosa yang melibatkan jaringan di bawah epitel, bahkan pelepasan tersebut mencapai tunika muskularis serta dapat disertai perdarahan mikrovaskuler (Mediansyah & Rahmanisa, 2017). Setelah mencit diberi perlakuan 3 hari, terdapat efek terhadap gambaran epitel lambung pada setiap kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif, didapatkan 4 kerusakan ringan, 1 kerusakan sedang, serta tidak didapatkan gambaran normal dan rusak berat. Gambaran rusak ringan yaitu terjadi perubahan berupa erosi, degenerasi, atau infiltrasi sel radang epitel pada satu tempat. Kerusakan epitel yang terjadi pada kelompok K1 dapat disebabkan oleh keadaan fisiologi setiap individu hewan coba seperti stres atau faktor ekstrinsik contohnya kebiasaan makan (Mutiarahmi et al., 2021). Kerusakan epitel yang lebih berat tidak akan terjadi pada keadaan faktor agresif dan faktor defensif epitel yang seimbang. Faktor agresif berfungsi untuk mempertahankan integritas mukosa lambung. Jika terdapat gangguan keseimbangan seperti peningkatan faktor agresif yaitu penggunaan NSAID atau penurunan faktor defensif, maka lesi atau kerusakan pada epitel lambung dapat terjadi (Parhan & Gulo, 2019).

Pada kelompok kontrol positif, didapatkan 5 rusak sedang dan tidak didapatkan gambaran lainnya seperti gambaran normal, rusak ringan, dan rusak berat. Gambaran rusak sedang yaitu terdapat perubahan berupa erosi, degenerasi, atau infiltrasi sel radang epitel pada beberapa tempat (multifokal). Hasil gambaran pada kelompok kontrol positif sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pemberian Indometasin merupakan obat golongan NSAID yang dapat menyebabkan kerusakan lambung dengan cara menghambat *nitric oxide* (NO) dan *hydrogen sulphide* (H₂S) yang berperan untuk meningkatkan aliran darah ke mukosa, merangsang sekresi lendir, dan menghambat terjadinya perlekatan neutrophil

yang menyebabkan kerusakan mukosa epitel dengan cara mengurangi aliran darah kapiler (Prabhu & Shivani, 2014).

Nitric Oxide (NO) diproduksi dan dilepaskan oleh endotel vaskuler dan ujung saraf sensorik melalui aktivitas *enzymatic activity of constitutive NO synthase (cNOS)* and *inducible NOS (iNOS)* (Förstermann & Sessa, 2012). Nitric Oxide (NO) berdifusi dari endotel ke otot polos dan mengaktifkan *soluble guanylyl cyclase (sGC)* yang terletak di dinding pembuluh darah lalu merubah *guanosine triphosphate (GTP)* menjadi *cyclic guanosine monophosphate (cGMP)* yang akan mengaktifkan protein kinase G dan menyebabkan relaksasi sel otot polos lalu dapat meningkatkan diameter pembuluh darah (vasodilatasi) dan aliran darah lambung (Magierowski et al., 2015). Nitric Oxide (NO) juga memiliki peran penting dalam penyembuhan luka lambung dengan cara meningkatkan angiogenesis dengan merangsang *growth factor expression* serta menstimulasi sel fibroblas untuk meningkatkan sintesis kolagen (re-epitelisasi) (Yang et al., 2015).

Indometasin juga menghambat enzim *cyclooxygenase (COX)* yang memiliki dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2 yang merupakan katalisator untuk mengubah asam arakidonat menjadi endoperoksidase (termasuk prostaglandin) (Katzung, 2018). *Cyclooxygenase-1* di lambung diekspresikan secara terus-menerus untuk menjaga integritas permukaan lambung dengan cara mencegah pembentukan asam lambung serta meningkatkan produksi bikarbonat dan mukus. Selain itu, COX-1 juga berperan menjaga homeostasis (Hara, 2017). *Cyclooxygenase-2* berperan dalam pembentukan prostaglandin pada kondisi peradangan akut. Indometasin dilaporkan lebih efektif menghambat menghambat COX-1 (Katzung, 2018).

Enzim COX-2 yang telah terhambat dapat menyebabkan hilangnya tanda dan gejala radang, sedangkan penghambatan terhadap COX-1 dapat menyebabkan mukosa lambung rusak atau terkikis (Katzung, 2018). Mukosa lambung yang mengalami pengikisan dapat mengakibatkan terjadinya ulserasi akut sampai perdarahan yang merupakan gejala awal dari ulkus lambung yaitu nyeri dan rasa tidak nyaman pada perut (Isselbacher et al., 2012). Mekanisme penghambatan terhadap COX-1 ini juga berperan penting dalam menyebabkan terjadinya kerusakan pada epitel lambung mencit akibat pemberian Indometasin.

Perasan rimpang kunyit yang diberikan kepada kelompok percobaan telah didapatkan hasil bahwa pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan gambaran epitel lambung dengan kerusakan ringan jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2, perlakuan 3, dan kontrol positif. Pada kelompok perlakuan 1, didapatkan 1 gambaran normal, 3 rusak ringan, 1 rusak sedang, dan tidak didapatkan rusak berat. Gambaran pada kelompok ini memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok K2 (kontrol positif) dan tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan K1 (kontrol negatif), P2, dan P3. Hal ini terjadi karena kelompok P1 yang memiliki konsentrasi perasan yang lebih tinggi dibandingkan P2 dan P3 membuat adanya keseimbangan yang adekuat antara faktor agresif dan faktor defensif yang berfungsi untuk mempertahankan integritas mukosa lambung sebelum induksi Indometasin.

Pada kelompok perlakuan 2, didapatkan 1 kerusakan ringan, 4 kerusakan sedang, dan tidak didapatkan gambaran normal maupun kerusakan berat. Gambaran pada kelompok ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok K1, K2, P1, dan P3. Perbedaan yang tidak bermakna antara P2 dengan semua kelompok ini menyebabkan kelompok ini berada di tengah-tengah gambaran tingkat kerusakan. Hal ini terjadi karena konsentrasi perasan yang lebih rendah menyebabkan adanya keseimbangan yang sedikit pula antara faktor agresif yaitu Indometasin yang merupakan obat golongan NSAID dan faktor defensif yaitu mukus dan aliran darah (keduanya berhubungan dengan kandungan kurkumin dalam perasan rimpang kunyit) yang berfungsi untuk mempertahankan integritas mukosa lambung sebelum induksi Indometasin.

Pada kelompok perlakuan 3, didapatkan gambaran yang sama dengan P2 yaitu didapatkan 1 rusak ringan, 4 rusak sedang, dan tidak didapatkan gambaran normal maupun kerusakan berat. Gambaran pada kelompok P3 memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok K1 (kontrol negatif). Perbedaan bermakna antara K1-P3 menunjukkan bahwa kerusakan yang terjadi dapat disebabkan oleh konsentrasi perasan yang lebih rendah yaitu 50% menyebabkan adanya keseimbangan yang sedikit pula antara faktor agresif yaitu Indometasin yang merupakan obat golongan NSAID dan faktor defensif yaitu mukus dan aliran darah (keduanya berhubungan dengan kandungan kurkumin dalam perasan rimpang kunyit) yang berfungsi untuk mempertahankan integritas mukosa lambung sebelum dilakukannya induksi Indometasin.

Rimpang kunyit mengandung kurkumin yang berperan dalam menstimulasi Nitric Oxide (NO) sehingga dapat mempertahankan integritas mukosa epitel lambung dengan cara meningkatkan sekresi lendir dan aliran darah ke mukosa gastrointestinal (Liang et al., 2021). Rimpang kunyit juga memiliki kandungan lainnya seperti minyak atsiri (Simanjuntak, 2012), tanin, dan flavonoid (Khanifah et al., 2020). Kandungan minyak atsiri pada rimpang kunyit berperan dalam keseimbangan asam lambung dengan cara mengatur keluarnya asam dan mengurangi kontraksi usus yang berlebihan dalam proses pencernaan makanan. Kadar pH isi lambung akan seimbang dan tidak terlalu asam akan membuat proses absorpsi makanan oleh usus halus semakin cepat (Athala, 2021). HCl yang merupakan faktor agresif mukosa lambung akan berkurang dan terjadinya keseimbangan antara faktor agresif dan faktor defensif.

Kandungan tanin dan flavonoid merupakan senyawa dengan sifat antiinflamasi, antioksidan dan antiulserogenik yang terkandung dalam tanaman obat termasuk rimpang kunyit. Kandungan tanin memiliki efek sitoprotektif pada mukosa lambung dengan cara berinteraksi dengan protein mukus kemudian membentuk lapisan protein di atas mukosa lambung. Tanin juga berperan sebagai senyawa protektor dengan mengaktifkan enzim antioksidan dengan cara menangkap radikal bebas (Elseweidy, 2011). Pada penelitian Samarrai, et al. (2017) menunjukkan bahwa kandungan flavonoid yang diisolasi dari rimpang kunyit memiliki sifat antioksidan yang sama seperti tanin yaitu berperan aktif sebagai senyawa protektor dengan cara mengaktifkan enzim antioksidan untuk menangkap radikal bebas (Samarrai et al., 2017).

Rerata skor kerusakan pada gambaran epitel lambung untuk kelompok perlakuan 1 adalah 1,55 (rusak ringan), rerata skor kerusakan untuk kelompok perlakuan 2 adalah 2 (rusak sedang), sedangkan rerata skor kerusakan untuk kelompok perlakuan 3 adalah 2,3 (rusak sedang). Rerata skor kerusakan pada ketiga perlakuan ini lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang memiliki skor 2,5 (rusak sedang) terutama kelompok perlakuan 1. Perbedaan tingkatan konsentrasi perasan rimpang kunyit berpengaruh terhadap gambaran dan rerata skor kerusakan epitel lambung mencit.

Berdasarkan pemaparan diatas, terbukti bahwa perasan rimpang kunyit dengan konsentrasi 100%, 75%, dan 50% memiliki perbedaan efek terhadap gambaran epitel lambung mencit yang diinduksi Indometasin. Rimpang kunyit memiliki beberapa kandungan senyawa aktif termasuk kurkumin yang dapat menjaga integritas mukosa lambung sebelum induksi Indometasin. Pada perasan rimpang kunyit dengan konsentrasi 100%, didapatkan perbedaan efek yang bermakna terhadap gambaran epitel, sedangkan pada konsentrasi 75% dan 50% tidak memiliki perbedaan efek yang bermakna. Penelitian lanjut mengenai kandungan kurkumin rimpang kunyit sangat dibutuhkan terutama dalam menguji bioavailabilitas dan efektivitasnya terhadap epitel lambung hewan coba yang belum dilakukan pada penelitian ini.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menyuguhkan hasil pemberian perasan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dengan konsentrasi 100%, 75%, dan 50% yang memiliki perbedaan efek terhadap gambaran epitel lambung mencit yang diinduksi Indometasin.

REFERENCES

- Adita, F. (2010). Pengaruh pemberian kunyit terhadap kerusakan histologis mukosa gaster mencit yang diinduksi aspirin. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Airaodion, A., Obajimi, O., Ezebuio, C., Ogbuagu, U. (2019). Prophylactic efficacy of aqueous extract of *Curcuma longa* against indomethacin-induced ulcer in male Wistar rats. *International Journal of Research*, 6(1), 87-91.
- American Veterinary Medical Association. (2015). *The AVMA guidelines for the euthanasia of animals*. USA: Washington University in St.Louis.
- Athala, S. (2021). Efektivitas gastroprotektif rimpang pada lambung yang diinduksi aspirin. *Jurnal ilmiah kesehatan sandi husada*, 10(2), 402-407.

- Aulianova, T. (2017). Pengaruh pemberian kombinasi zink dan tomat terhadap sel spermatis primer pada tikus putih galur Sprague-dawley yang diinduksi gelombang elektromagnetik ponsel. [Skripsi]. Bandarlampung: Universitas Lampung.
- Chatterjee, A., Chatterjee, S., Biswas, A., Bhattacharya, S., Chattopadhyay, S., Bandyopadhyay, S. K. (2012). Gallic acid enriched fraction of *Phyllanthus emblica* potentiates indomethacin-induced gastric ulcer healing via e-NOS-dependent pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–13.
- Chinese Rheumatism Data Center. (2017). Recommendation for the prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers and its complications. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 56(1), 81-85.
- Church, M., Church, D. (2013). Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*, 58(3), 219–224.
- Dahlan, M. (2014). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi VI. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Drini, M. (2017). Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian prescriber*, 40(3), 91–93.
- Dwisatyadini, M. (2017). Pemanfaatan tanaman obat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit degeneratif. Dalam: *Optimalisasi peran Sains dan Teknologi untuk mewujudkan Smart City*. Universitas Terbuka: Tangerang Selatan, 239.
- Elseweidy, M. M. (2011). *Gastritis and gastric cancer: Role of natural antioxidants in gastritis*. UK: IntechOpen.
- Förstermann, U., Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J*, 33, 829-837.
- Hara, S. (2017). Prostaglandin terminal synthases as novel therapeutic targets. *Physical and biological sciences*, 93(9), 703-723.
- Hawrelak, J. (2014). Gastroesophageal Reflux Disease. Dalam: *Clinical Naturopathy: an evidence-based guide to practice*. Edisi II. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 106.
- Holton, J. (2010). Peptic ulcer disease. *Essentials of Genomic and Personalized Medicine*, 627–642.
- Idris, M., Smiley, A., Patel, S., & Latifi, R. (2022). Risk Factors for Mortality in Emergently Admitted Patients with Acute Gastric Ulcer: An Analysis of 15,538 Patients in National Inpatient Sample, 2005-2014. *International journal of environmental research and public health*, 19(23), 16263.
- Isselbacher, K. J., Braunwald, E., Wilson, J., Martin, J. B., Fauci, A., Kasper, D. (2012). *Harrison: Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam*. Edisi XIII. Jakarta: EGC.
- Khanifah, F., Puspitasari, E., Awwaludin, S. (2020). Uji kualitatif flavonoid, alkaloid, tanin pada kunyit (*Curcuma longa*). *Jurnal ilmiah berkala: Sains dan terapan kimia*, 15(1), 1-9.
- Katzung, B. (2018). *Basic clinical pharmacology*. Edisi XIV. North America: McGraw Education.
- Kwiecien, S., Magierowski, M., Ptak-Belowska, A., Majka, J., Wojcik, D., Sliwowski, Z. (2019). Curcumin: a potent protectant against esophageal and gastric disorders. *Int J Mol Sci*, 20(6), 1477-1487.
- Liang, T., Deng, R. M., Li, X., Xu, X., Chen, G. (2021). The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Medical gas research*, 11(1), 42–45.
- Liu, Z., Smart, J. D., Pannala, A. S. (2020). Recent developments in formulation design for improving oral bioavailability of curcumin: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60.
- Lucas, S. (2016). The pharmacology of indomethacin. Headache. *The Journal of Head and Face Pain*, 56(2), 436–446.
- Magierowski, M., Magierowska, K., Kwiecien, S., Brzozowski, T. (2015). Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection, and ulcer healing. *Molecules*, 20(5), 9099-9123.

- Malik, T. F., Gnanapandithan, K., Singh, K. (2021). Peptic ulcer disease. Dalam: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Diakses di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/>
- Mahreni, Mulyani, S. (2020). Pemodelan sistem ekstraksi padat cair tipe unggun tetap. Prosiding Seminar Nasional Fundamental dan Aplikasi Teknik Kimia. Surabaya.
- Marra, J. (2016). Pengaruh penggunaan tepung kunyit (*Curcuma domestica* Val.) terhadap performa itik lokal (*Anas sp.*). [Skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Mediansyah, A., Rahmanisa, S. (2017). Hubungan ibuprofen terhadap ulkus gaster. *Journal Majority*, 6, 6-10.
- Mescher, A. L. (2019). *Histologi dasar Junqueira: teks dan atlas*. Edisi XIV. Jakarta: EGC.
- Morsy, M., El-Moselhy, M. (2013). Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacology*, 91, 267-274.
- Moore, K. L., Dalley, A. F. (2013). *Anatomi berorientasi klinis*. Edisi V. Jakarta: Penerbit Erlangga, 248-53.
- Mutiah, R. (2015). Evidence based kurkumin dari tanaman kunyit (*Curcuma longa*) sebagai terapi kanker pada pengobatan modern. *Jurnal Farma Sains*, 1(1), 28-41.
- Mutiarahmi, C., Hartady, T., Lesmana, R. (2021). Kajian pustaka: penggunaan mencit sebagai hewan coba di laboratorium yang mengacu pada prinsip kesejahteraan hewan. *Indonesia medicus veterinus*, 10(1), 134-145.
- Narayanan, M., Reddy, K., Marsicano, E. (2018). Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri medicine*, 115(3), 219-224.
- Nugroho, R. A. (2018). *Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium*. Samarinda: Mulawarman University Press.
- Parhan, Gulo, A. (2019). Pengaruh kecepatan pembentukan tukak lambung terhadap pemberian berbagai golongan NSAID pada tikus jantan. *J Farm*, 1(1), 15.
- Prabhu, V., Shivan, A. (2014). An overview of history, pathogenesis and treatment of perforated peptic ulcer disease with evaluation of prognostic scoring in adults. *Annals of medical and health sciences research*, 4(1), 22-29.
- Prasad, S., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*, 46(1), 2-18.
- Pratiwi, A. (2016). Pengaruh pemberian air perasan kunyit (*Curcuma longa* Linn) terhadap gambaran mikroskopis inflamasi luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus* L.). [Skripsi]. Banda Aceh: Universitas Syiah Kuala.
- Raehana, N. (2021). Efek gastroprotektif pemberian rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dari ulkus lambung yang diinduksi oleh NSAID. *Jurnal Medika Hutama*, 2(4), 1053-1059.
- Ridwan, E. (2013). Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan. *J Indo Med Assoc*, 63, 112-116.
- Sakura, Y. W., Jayawardhita, A. A., Kardena, I. M., Sudimartini, L. M. (2017). Perbandingan gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi amoxicillin dikombinasikan dengan asam mefenamat dan deksametason. *Indonesia Medicus Veterinus*, 6(3), 246-253.
- Samarrai, A. M., Samarrai, K. F., Mahmood, M. N. (2017). Isolating and identifying flavonoids of the curcuma plant sp. (*Curcuma longa*) and studying their effect as antioxidant in vivo and in vitro. *Asian journal of science and technology*, 6(11), 1955-1959.

- Santos-Parker, J., Strahle, T., Bassett, C., Bispham, N., Chonchol, M., Seals, D. (2017). Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging*, 9(1), 187–208.
- Schunke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2016). *Atlas Anatomi Manusia Prometheus: Abdomen dan Pelvis*. Edisi V. Jakarta: EGC.
- Septyarani, E. (2019). Potensi buah pare (*Momordica charantia*) sebagai agen pengobatan ulkus peptikum. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 222-225.
- Simanjuntak, P. (2012). Studi kimia dan farmakologi tanaman kunyit (*Curcuma longa* L) sebagai tumbuhan obat serbaguna. *Agrium*, 17(2), 103-107.
- Tarigan, P. (2014). Tukak gaster. Dalam: Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. (2014). *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Edisi VI. Jakarta: InternaPublishing.
- Tastekin, E., Ayvaz, S., Usta, U., Aydogdu, N., Cancilar, E., Puyan, F. (2018). Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk. *Archives of Medical Science*, 14(3), 671–678.
- World Health Organization. (2018). *Indonesia: Peptic ulcer disease*. Geneva: WHO press.
- Woolf, A., Rose, R. (2021). Gastric ulcer. Dalam: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Diakses di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537128/>
- Yang, Y., Qi, P. K., Yang, Z., Huang, N. (2015). Nitric oxide based strategies for applications of biomedical devices. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 177-201.
- Yurista, S., Sargowo, D., Ferdian, R. (2016). Principles of the 3Rs and ARRIVE guidelines in animal research. *J Kardio Indonesia*, 27, 156-163.