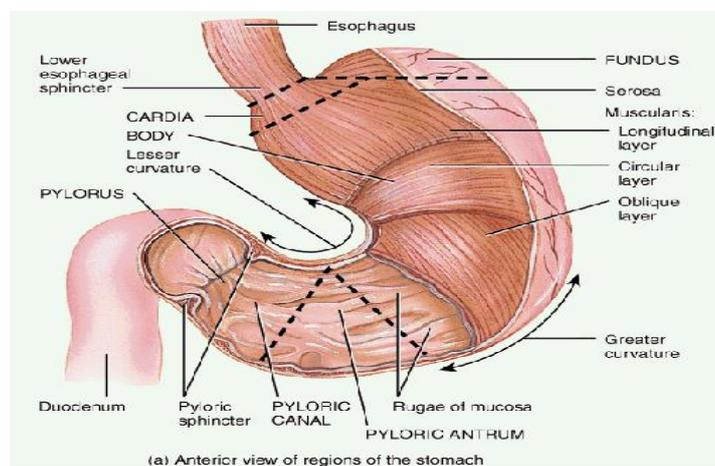


II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Lambung

1. Anatomi.

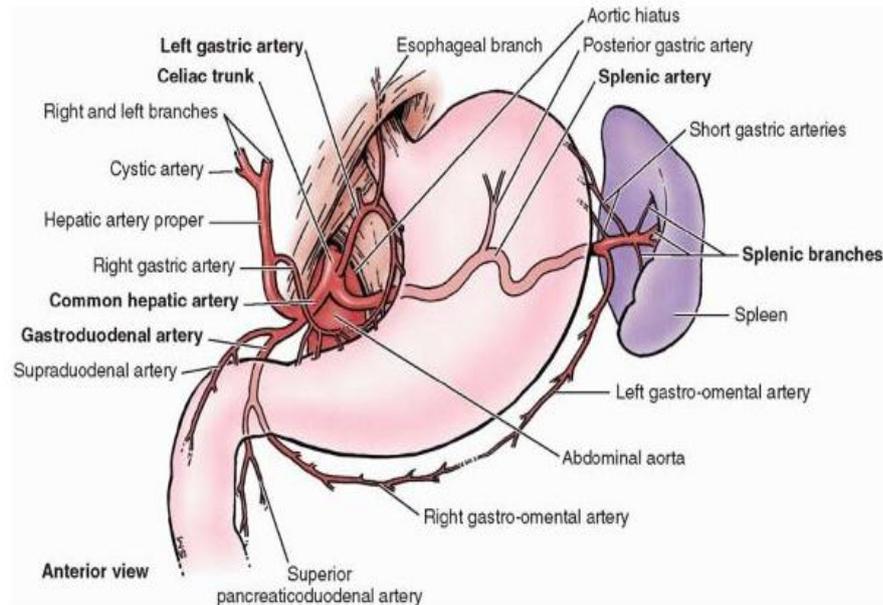
Lambung adalah perluasan organ berongga besar menyerupai kantung dalam rongga peritoneum yang terletak diantara esofagus dan usus halus. Dalam keadaan kosong, lambung menyerupai tabung bentuk J, dan bila penuh, berbentuk seperti buah pir raksasa. Lambung terdiri dari antrum kardia (yang menerima esofagus), fundus besar seperti kubah, badan utama atau korpus dan pylorus (Price & Wilson, 2006)



Gambar 3. Anatomi Lambung manusia (Moore *et al*, 2010)

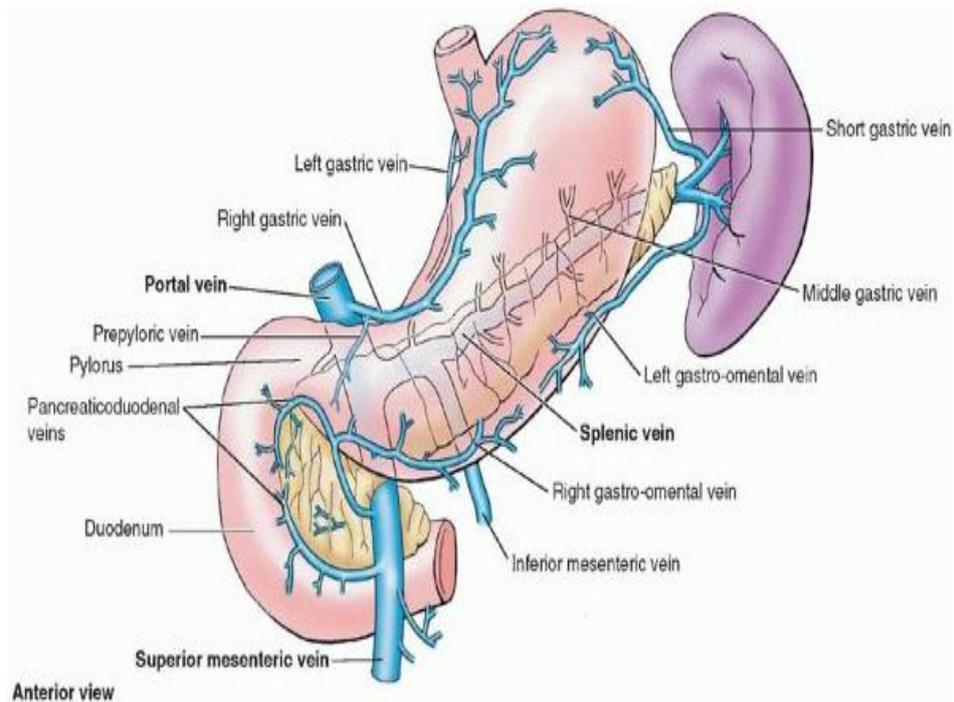
Perdarahan lambung berasal dari arteri gastrica sinistra yang berasal dari truncus coeliacus, arteri gastric dekstra yang dilepaskan dari arteri hepatica, arteri gastroepiploica cabang dari arteri gastricoduodenalis,

arteri gastroepiploica cabang dari arteri gastricoduodenalis, arteri gastro-omentalis yang berasal dari arteri splenica, dan arteri gastrica breves berasal dari distal arteri splenica (Moore *et al.*, 2010).



Gambar 4. Arteri-arteri gaster (Moore *et al.*, 2010).

Vena-vena lambung mengikuti arteri-arteri yang sesuai dalam hal letak dan lintasan. Vena gastrica dekstra dan vena-vena gastrica sinistra muncurahkan isinya ke dalam vena porta hepatis, dan vena gastrica breves dan vena gastro-omentalis membawa isinya ke vena splenica yang bersatu dengan vena mesentrika superior untuk membentuk vena porta hepatis. Vena gastro-omentalis dekstra bermuara dalam vena mesentrika superior (Moore *et al.*, 2010).

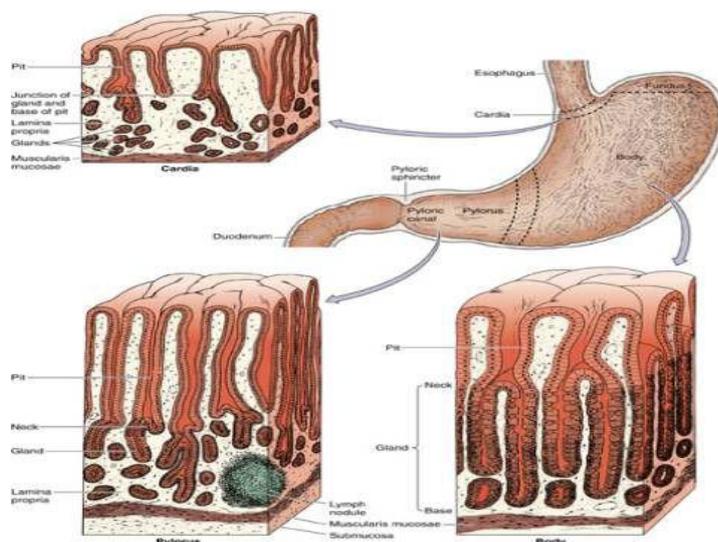


Gambar 5. Penyaluran vena-vena gaster (Moore *et al.*, 2010)

Pembuluh limfe lambung mengikuti arteri sepanjang *curvatura mayor* dan *curvatura gastric minor*. Pembuluh-pembuluh ini menyalurkan limfe dari permukaan *ventral* dan permukaan *dorsal* lambung kedua *curvatura* tersebut untuk dicurahkan ke dalam *nodi lymphoidei gastroepiploici* yang tersebar ditempat tersebut. Pembuluh eferen dari kelenjar limfe ini mengikuti arteri besar ke *nodi lymphoidei coeliaci* (Moore *et al.*, 2010). Persarafan lambung parasimpatis berasal dari *truncus vagalis anterior* dan *truncus vagalis posterior* serta cabangnya. Persarafan simpatis berasal dari segmen medula spinalis T6-T9 melalui *plexus coeliacus* dan disebarkan melalui *plexus* sekeliling *arteria gastrica* dan *arteria gastro-omentalis* (Moore *et al.*, 2010).

2. Histologi Lambung

Lambung adalah organ endokrin-eksokrin campuran yang mencerna makanan dan mensekresi hormon. Lambung adalah bagian saluran cerna yang melebar dengan fungsi utama menambahkan cairan asam pada makanan yang masuk, mengubahnya melalui aktifitas otot menjadi massa kental (khimus) dan melanjutkan proses pencernaan yang telah dimulai dalam rongga mulut dengan menghasilkan enzim proteolitik pepsin. Lambung juga membentuk lipase lambung yang menguraikan trigliserida dengan bantuan lipase lingual (Junqueira *et al.*, 2007).



Gambar 6. Potongan lambung (Junqueira *et al.*, 2007).

Pada pemeriksaan mikroskopis dapat dibedakan menjadi empat daerah : kardia, fundus, korpus dan pilorus. Bagian fundus dan korpus memiliki struktur mikroskopis yang identik, sehingga secara histologi hanya ada tiga daerah. Mukosa dan submukosa lambung yang tidak

diregangkan tampak makanan, maka lipatan ini akan merata (Junqueira *et al.*, 2007).

a. Mukosa

Mukosa lambung terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan mukosa muskularis. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel selapis silindris. Epitel ini juga meluas ke dalam dan melapisi foveola gastrica yang merupakan invaginasi epitel permukaan. Di daerah fundus lambung, foveola ini tidak dalam dan masuk ke dalam mukosa sampai kedalaman seperempat tebalnya. Di bawah epitel permukaan terdapat lapisan jaringan ikat longgar, yaitu lamina propia, yang mengisi celah diantara kelenjar gastrika. Lapisan luar mukosa dibatasi selapis tipis otot polos yaitu mukosa muskularis yang terdiri atas lapisan sirkuler di dalam dan longitudinal di luar. Berkas serat otot polos dan mukosa muskularis meluas dan terjulur ke dalam lamina propia diantara kelenjar lambung ke arah epitel permukaan (Junqueira *et al.*, 2007).

b. Kardia

Kardia adalah sabuk melingkar sempit selebar 1,5-3cm pada peralihan antara esofagus dan lambung. Lamina propria nya mengandung kelenjar kardia tubular simpleks atau bercabang. Bagian terminal kelenjar ini banyak sekali bergelung dan sering dengan lumen lebar. Hampir semua sel sekresi menghasilkan

mucus dan lisozim, tetapi terlihat beberapa sel parietal (yang menghasilkan HCL). Struktur kelenjar ini serupa dengan kelenjar kardial bagian akhir esofagus (Junqueira *et al.*, 2007).

c. Fundus dan Korpus

Lamina propria di daerah ini terisi kelenjar lambung. Penyebaran sel-sel epitel pada kelenjar lambung tidak merata. Bagian leher terdiri atas sel-sel pra kembang dan sel mukosa leher, sedangkan bagian dasar kelenjar mengandung sel parietal (*oksitik*), sel zimogen (*chief cell*) dan sel enteroendokrin. Sel parietal berupa sel bulat atau berbentuk piramid, dengan satu inti bulat ditengah, dengan sitoplasma yang sangat eosinofilik dan membentuk kanalikulus intraseluler (Junqueira *et al.*, 2007).

d. Pylorus

Kelenjar pylorus lambung adalah kelenjar mukosa tubular bercabang atau bergelung. Kelenjar ini mengeluarkan mukus dan cukup banyak lisozim. Sel gastrin (G) yang melepaskan gastrin, tersebar diantara sel-sel mukosa dari kelenjar pylorus. Gastrin yang merangsang pengeluaran asam oleh sel parietal dari kelenjar lambung. Sel enteroendokrin lain (sel D) mengeluarkan somatostatin yang menghambat pelepasan hormon lain termasuk gastrin (Eroschenko, 2003).

e. Lapisan Lain Dari Lambung

Submukosa adalah lapisan tepat dibawah mukosa muskularis. Pada lambung kosong, lapisan ini meluas sampai ke dalam lipatan atau rugae. Submukosa mengandung jaringan ikat tidak teratur yang lebih padat dengan lebih banyak serat kolagen dibandingkan dengan lamina propria. Muskularis mukosa tampak jelas pada sediaan lambung, terdiri atas dua lapis otot polos yaitu lapisan sirkular dalam dan longitudinal luar (Junqueira *et al.*, 2007).

3. Ketahanan Mukosa Lambung

Menurut Enaganti (2006) ketahanan mukosa lambung (sering disebut sitoproteksi) memegang peranan untuk mempertahankan integritas mukosa lambung dari bahan berbahaya (faktor agresif) secara endogen yaitu asam klorida, pepsin dan garam empedu, maupun secara eksogen seperti obat, alkohol dan bakteri. Sistem pertahanan tersebut terdiri atas :

a. Mukus dan Bikarbonat (*mucous barrier*)

Pada mukosa lambung dan duodenum diproduksi mukus (glikoprotein) dan bikarbonat. Lapisan mukus ini melapisi permukaan mukosa dengan tebal 2-3 kali tinggi sel epitel permukaan. Mukus dan bikarbonat berfungsi melindungi mukosa terhadap pengaruh asam dan pepsin, empedu dan zat perusak luar. Salisilat dan analgetik non steroid lain dapat merusak lapisan mukus ini (Robbins *et al.*, 2007).

b. Resistensi Mukosa (*mucosal resistance, barrier*)

Faktor yang berperan disini adalah daya regenerasi sel (*cell turn over*), potensial listrik membran mukosa dan kemampuan penyembuhan luka. Cairan empedu dan salisilat dapat menurunkan potensial listrik membran mukosa. Kerusakan atau kehilangan sel akan segera dikompensasi dengan mitosis sel, sehingga keutuhan permukaan mukosa dipertahankan (Enaganti, 2006).

Kemampuan proliferasi sel mukosa sangat penting untuk mempertahankan keutuhan mukosa dan penyembuhan lesi mukosa. Pada penderita dengan lesi mukosa akut dalam waktu singkat akan terjadi proliferasi sel untuk menutupi lesi (Johnson *et al.*, 2007).

c. Aliran Darah Mukosa (*mikrosirkulasi*)

Aliran darah mukosa yang menjamin suplai oksigen dan nutrisi yang adekuat adalah penting untuk ketahanan mukosa. Setiap penurunan aliran darah baik lokal maupun sistemik akan menyebabkan anoksia sel, penurunan ketahanan mukosa dan memudahkan terjadinya ulserasi (Ramakrishnan & Salnas, 2007).

Penurunan perfusi darah pada mukosa lambung memegang peranan penting dalam patofisiologi ulkus akibat stress (stress ulser) pada syok, sepsis, trauma berat dan sebagainya. Pada orang tua dengan ulkus lambung ternyata disertai arteriosklerosis dan atrofi mukosa, keadaan ini yang mempermudah kerusakan mukosa lambung (Toruner, 2007).

d. Prostaglandin dan Beberapa Faktor Pertumbuhan

Disamping ketiga faktor tersebut diatas, ternyata Prostaglandin (PG) yang dihasilkan mukosa lambung dan duodenum mempunyai peranan penting dalam ketahanan mukosa (efek sitoprotektif). Peranan PG tersebut antara lain meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mempertahankan pompa sodium, stabilisasi membran sel dan meningkatkan aliran darah mukosa. Komponen lain yang akan memelihara ketahanan mukosa adalah *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor alpha* (TGF- α). Kedua peptida ini pada lambung akan meningkatkan produksi mukus dan menghambat produksi asam (Philipson *et al.*, 2008).

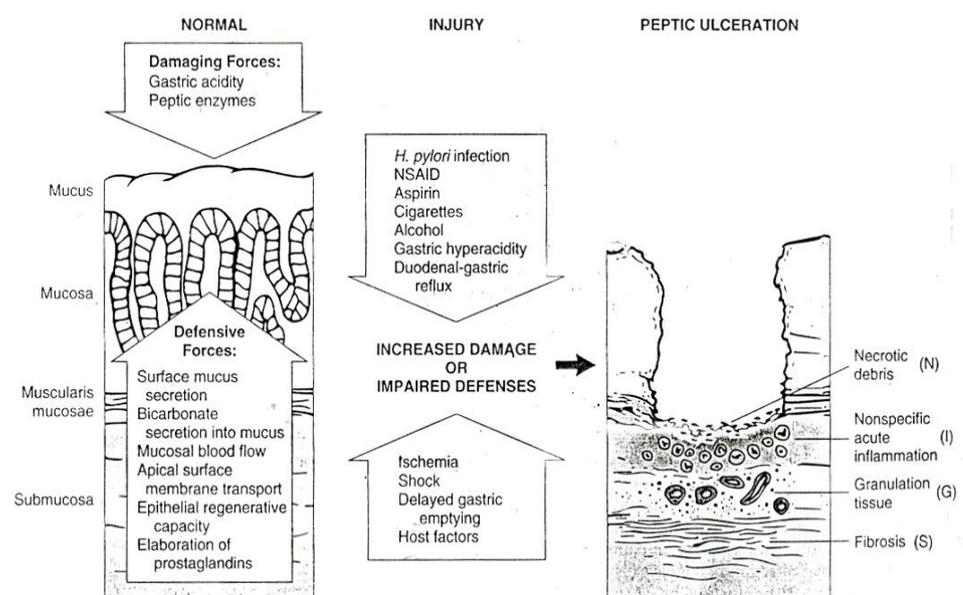
4. Kerusakan Pada Mukosa Lambung

Pada keadaan normal, asam lambung dan pepsin tidak akan menyebabkan kerusakan mukosa lambung dan duodenum. Bila oleh karena sesuatu sebab ketahanan mukosa rusak (misalnya karena salisilat, empedu, iskemia mukosa) maka akan terjadi difusi balik H⁺ dari lumen masuk ke dalam mukosa. Difusi balik H⁺ akan menyebabkan reaksi berantai yang dapat merusak mukosa lambung dan menyebabkan pepsin dilepas dalam jumlah besar (Enaganti, 2006).

Na⁺ dan protein plasma banyak yang masuk kedalam lumen dan terjadi pelepasan histamin. Selanjutnya terjadi peningkatan sekresi

asam lambung oleh sel parietal, peningkatan permeabilitas kapiler, oedema dan perdarahan. Di samping itu akan merangsang parasimpatik lokal akibat sekresi asam lambung makin meningkat dan tonus muskularis mukosa meninggi, sehingga kongesti vena makin hebat dan menyebabkan perdarahan. Keadaan ini merupakan lingkaran setan yang menyebabkan kerusakan mukosa makin berlanjut, dapat terjadi erosi superfisial atau ulserasi (Tarnawski, 2005).

Iritasi pada mukosa yang berlangsung lama menyebabkan kerusakan mukosa yang berulang-ulang sehingga dapat terjadi radang lambung kronis dan tukak lambung. Hal ini terjadi misalnya pada pecandu alkohol, perokok, pengguna analgetik non steroid jangka panjang dan refluks empedu. Keadaan serupa terjadi juga pada fungsi pengosongan lambung yang lambat, sehingga mukosa lambung kontak lama dengan isi lambung (Sibuea dkk., 2005).



Gambar 7. Penyebab dan pertahanan kerusakan mukosa lambung (Robbins *et al.*, 2007).

a. Gastritis Akut

Gastritis akut merupakan peradangan mukosa lambung yang disebabkan oleh iritan lokal seperti NSAID, kafein, alkohol, endotoksin bakteri. Bahan-bahan tersebut melekat pada epitel lambung dan menghancurkan lapisan mukosa pelindung, meninggalkan daerah epitel yang gundul (Price & Wilson, 2006).

Peradangan mungkin disertai perdarahan ke dalam mukosa, terdapat edema mukosa, infiltrat peradangan neutrofil dan terlepasnya epitel mukosa superfisialis (erosi) (Robbins *et al.*, 2007).

b. Gastritis Kronis

Gastritis kronis didefinisikan sebagai peradangan mukosa kronis yang akhirnya menyebabkan atrofi mukosa dan metaplasia epitel (Robbins, 2007). Dinding lambung menjadi tipis dan mukosa mempunyai permukaan yang rata (Price & Wilson, 2006).

Gastritis kronis dibagi menjadi dua kategori yaitu gastritis tipe A dan tipe B. Tipe A sering disebut sebagai Gastritis auto imun diakibatkan dari perubahan dari sel parietal, yang menimbulkan atrofi dan infiltrasi seluler. Hal ini dihubungkan dengan penyakit

auto imun seperti anemia pernisiiosa dan terjadi pada fundus atau korpus dari lambung. Tipe B kadang disebut sebagai *Helicobacter Pylory* mempengaruhi antrium dan pilorus (ujung bawah dekat dedenum). Ini dihubungkan dengan bakteri *Helicobacter Pylory* (*H. Pylory*) (Price & Wilson, 2006).

Apapun penyebabnya peradangan terdiri atas infiltrat limfosit dan sel plasma di lamina propria, kadang disertai peradangan neutrofilik di region lubang leher mukosa (Robbins *et al.*, 2007).

c. Ulkus Gaster

Ulkus gaster adalah defek pada mukosa lambung yang meluas melalui mukosa muskularis hingga submukosa atau lebih dalam. Keadaan tersebut dapat terjadi disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pertahanan mukosa lambung dan faktor agresif (Price & Wilson, 2006).

Salah satu penyebabnya adalah pemakaian NSAID melalui inhibisi sintesis prostaglandin yang mengurangi pembentukan musin dan bikarbonat. Berkurangnya musin menyebabkan sawar mukosa, yang secara normal mencegah asam mencapai epitel melemah. Sebagian NSAID akhirnya dapat masuk ke dalam mukosa yang menyebabkan iritasi mukosa lambung. NSAID pun dapat mengganggu angiogenesis sehingga penyembuhan luka terganggu (Wallace & Vong, 2008). Secara mikroskopik terlihat gambaran defek di mukosa yang menembus paling sedikit hingga submukosa

dan sering hingga muskularis propria atau lebih dalam (Robbins *et al.*, 2007).

B. Aspirin

Aspirin adalah prototipe dari grup OAINS yang paling banyak digunakan. (Katzung, 2011). Asam asetil salisilat yang lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin mempunyai efek terapeutik seperti antipiretik dan analgesik dengan dosis 325 sampai 650 mg untuk dewasa dan efek anti-inflamasi yang sering digunakan untuk penanganan artritis rheumatoid dengan dosis 4 sampai 6 gram sehari, serta mempunyai efek antikoagulan dengan dosis 40 sampai 80 mg per hari (Brunton *et al.*, 2006).

1. Farmakodinamik Aspirin

Sediaan aspirin memiliki aktivitas penghambat radang dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin dari asam arakhidonat melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (Katzung, 2011). Asam arakhidonat mulanya merupakan komponen normal yang disimpan pada sel dalam bentuk fosfolipid dan dibebaskan dari sel penyimpan lipid oleh *asil hidrosilas* (Wallace & Vong, 2008).

Terdapat dua jalur utama reaksi-reaksi yang dialami oleh asam arakhidonat pada metabolismenya yaitu jalur siklooksigenase serta jalur lipooksigenase. Jalur siklooksigenase menghasilkan prostaglandin,

prostasiklin dan tromboksan, sementara jalur lipoksigenase menghasilkan leukotrin (Robbins *et al.*, 2007).

Prostaglandin yang dihasilkan melalui jalur siklooksigenase berperan dalam proses timbulnya nyeri, demam dan reaksi-reaksi peradangan. Serta merupakan sitoprotektor yang melindungi lambung dari faktor agresif (asam lambung dan pepsin) (Sibuea dkk., 2005).

2. Farmakokinetik aspirin

Aspirin diabsorpsi dengan cepat dan praktis lengkap terutama di bagian pertama duodenum. Namun, karena bersifat asam sebagian zat diserap pula di lambung. Aspirin diserap dalam bentuk utuh, dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati (Tjay & Rahardja, 2007).

1. Mekanisme Aspirin Merusak Mukosa Lambung

Patofisiologi utama kerusakan gaster akibat OAINS adalah disrupsi fisiokimia pertahanan mukosa gaster dan inhibisi sistemik terhadap pelindung mukosa gaster melalui inhibisi aktivitas *Cyclooxygenase* (COX) mukosa gaster (Wallace & Vong, 2007).

Gangguan pencernaan yang dapat timbul dimulai dari dispepsia ringan dan nyeri ulu hati sampai ulser lambung dan duodenum (Price & Wilson, 2006). Efek samping tersebut muncul pada minggu-minggu pertama pemakaian dengan dosis besar yaitu 4 sampai 5 gram sehari (Brunton *et al.*, 2006) yang sering digunakan pada terapi reumatoid

arthritis. Mekanisme aspirin dalam merusak mukosa lambung terdiri dari dua cara yaitu topikal dan sistemik (Katzung, 2011).

Efek topikal terjadi karena aspirin yang bersifat asam dan lipofilik, sehingga memudahkan obat masuk bersama H^+ dan terperangkap di dalam sel. Selanjutnya terjadi pembengkakan disertai proses inflamasi dan akan terjadi kerusakan sel epitel tersebut (Philipson *et al.*, 2008). Peran faktor agresif seperti asam lambung dan pepsin akan memperberat lesi mukosa karena bertambahnya proses radang yang terjadi. Efek topikal ini akan diikuti oleh efek sistemik dalam bentuk hambatan produksi prostaglandin melalui jalur COX-1 dan COX-2 (Lichtenberger *et al.*, 2007).

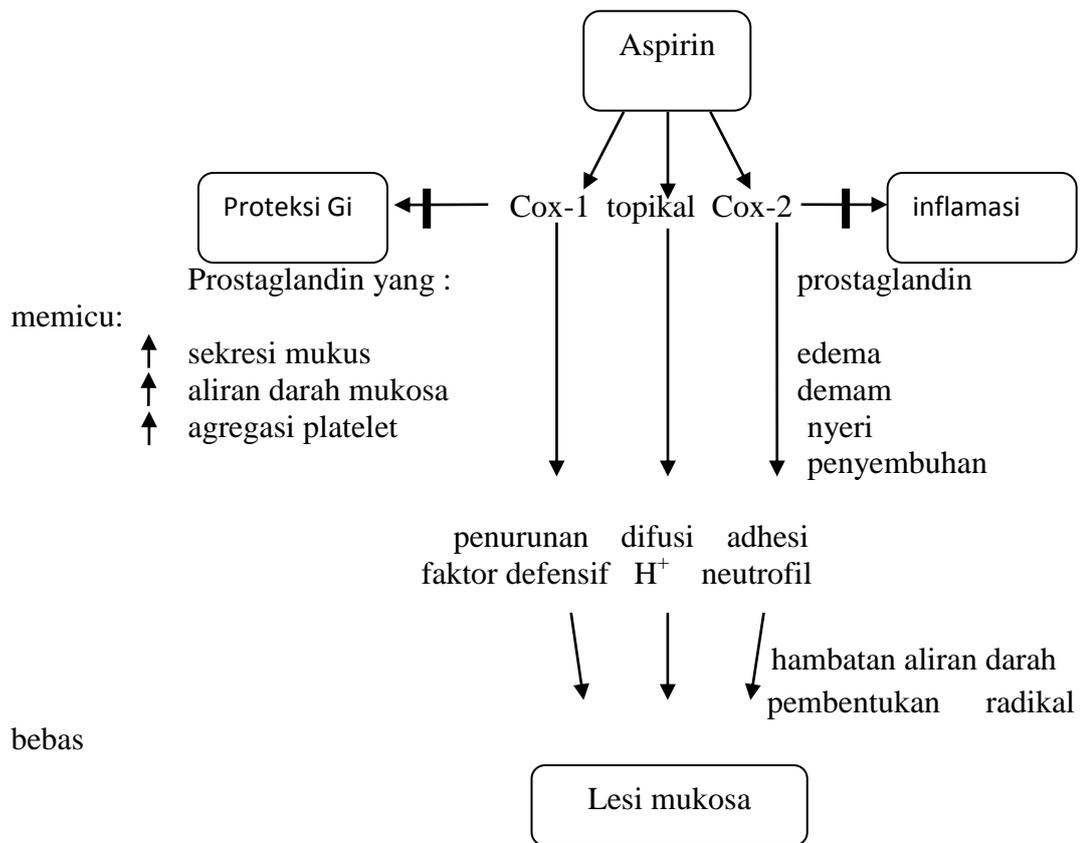
Prostaglandin dalam lambung merupakan sitoprotektor, akibat sintesisnya yang berkurang karena hambatan aspirin maka ketahanan mukosa (faktor defensif) lambung terganggu oleh faktor agresif (HCL, pepsin, OAINS dll) (Sibuea dkk., 2005).

Hambatan sintesis prostaglandin dari COX-1 oleh aspirin dapat mempengaruhi faktor defensif mukosa lambung (Robbins *et al.*, 2007). Penurunan kadar prostaglandin dari jalur COX-1 akan menurunkan produksi mukus yang menjaga mukosa dari faktor iritan. Saat produksi mukus melemah, difusi asam lambung serta terperangkapnya obat aspirin ke dalam mukosa mudah terjadi. Sehingga terjadilah efek topikal aspirin yang berakibat reaksi inflamasi (Price & Wilson, 2006).

Produksi prostaglandin dari jalur COX-1 juga menghambat aliran darah sehingga proses penyembuhan terganggu (Wallace & Vong, 2008).

Hambatan sintesis prostaglandin dari jalur COX-2 juga dapat merusak mukosa lambung. Pemakaian aspirin dapat menginduksi adhesi neutrofil di sel endotel pembuluh darah. Proses ini terjadi karena naiknya kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) akibat sintesis PGE₂ yang menurun dari jalur COX-2. Kenaikan kadar TNF- α akan menginduksi pengeluaran molekul adhesi endotel yaitu *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) yang akan menambah melekat kuatnya neutrofil pada sel endotel sebelum masuk ke ruang ekstravaskuler (Wallace & Vong, 2008).

Apabila terjadi ekstravasasi neutrofil maka akan mengaktifasi neutrofil untuk melakukan fagositosis dan menimbulkan kerusakan mukosa melalui pembentukan oksigen radikal, nitrogen reaktif dan protease. Radikal bebas ini akan menginduksi lipid peroksidase yang akan mempengaruhi lemak tak jenuh pada dinding sel epitel melalui proses stres oksidatif dan akan berakibat gangguan permeabilitas dinding sel sehingga timbul kerusakan sel (Kaneko *et al.*, 2007).



Gambar 8. Mekanisme Aspirin Merusak Mukosa Lambung (Wallace & Vong, 2008).

C. Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.)

Temulawak yang mempunyai nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb adalah tanaman obat-obatan yang tergolong dalam suku temu-temuan (*Zingiberacea*). Temulawak banyak ditemukan di hutan-hutan daerah tropis. Temulawak juga berkembang biak di tanah tegalan sekitar pemukiman, terutama pada tanah yang gembur, sehingga buah rimpangnya mudah berkembang menjadi besar. Daerah tumbuhnya selain di dataran rendah juga dapat tumbuh baik sampai pada ketinggian tanah 1.500 meter di atas permukaan laut (Afifah, 2005).



Gambar 9. Rimpang Temulawak (Itanursari, 2009)

1. Taksonomi

Menurut Wijayakusuma (2007) klasifikasi temulawak adalah sebagai berikut :

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: <i>Angiospermae.</i>
Kelas	: <i>Monocotyledonae.</i>
Ordo	: <i>Zingiberales.</i>
Keluarga	: <i>Zingiberaceae.</i>
Genus	: <i>Curcuma.</i>
Spesies	: <i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.

2. Fisiologis Temulawak

Kandungan kimia rimpang temulawak sebagai sumber bahan pangan, bahan baku obat industri atau bahan baku obat dapat dibedakan atas beberapa fraksi yaitu fraksi pati, fraksi kurkuminoid dan fraksi minyak

atsiri (Ravindran, 2005). Selain ketiga fraksi di atas, masih terdapat kandungan lain dalam rimpang temulawak, yaitu lemak, serat kasar, protein, flavonoid dan senyawa fenol (Ravindran & Babu, 2005).

Pati rimpang temulawak merupakan salah satu kandungan dalam jumlah yang cukup besar, berbentuk serbuk warna putih kekuningan karena mengandung kurkuminoid. Kadar pati dalam rimpang temulawak bervariasi antara 48% hingga 54% tergantung pada ketinggian tempat tumbuh. Makin tinggi tempat tumbuh, makin rendah kadar patinya (Sugiharto, 2004).

Kurkuminoid pada rimpang temulawak terdiri dari dua komponen yaitu kurkumin dan desmetoksikurkumin, mempunyai warna kuning atau kuning jingga, berbentuk serbuk dengan rasa sedikit pahit. Kurkuminoid mempunyai aroma yang khas, tidak bersifat toksik (Sidik, 2006). Menurut Fatmawati (2008), kurkumin rimpang temulawak berkhasiat menetralkan racun, menghilangkan rasa nyeri sendi, menurunkan kadar kolesterol darah dan mencegah pembentukan lemak dalam sel hati. Kurkumin sendiri merupakan molekul dengan kadar polifenol yang rendah namun memiliki aktivitas biologi yang tinggi sebagai antioksidan serta bersifat antiinflamasi karena dapat menekan pembentukan *Nuclear Factor Kappa-B* (NF- κ B) yaitu suatu molekul transkripsi sitokin peradangan (Jian *et al.*, 2005).

Minyak atsiri merupakan senyawa yang dapat meningkatkan produksi getah bening. Kandungan kimia minyak atsiri antara lain *feladren*,

kamfer, tumerol, tolii-metilkarbinol, arkurkumen, zingiberen, kuzerenon, germekon, serta xanthorrhizol. Minyak atsiri juga dapat digunakan sebagai antibakteri spektrum luas (Hwang, 2004).

Selain senyawa diatas, flavonoid dan fenol yang dimiliki temulawak juga merupakan senyawa antioksidan. Fenol dan flavonoid merupakan antioksidan dari golongan antioksidasi pemutus rantai yang akan memotong perbanyakkan reaksi berantai sehingga akan mengendalikan dan mengurangi peroksidasi lipid manusia dimana peroksidasi lipid merupakan reaksi rantai dengan berbagai efek yang berpotensi merusak jaringan (Priyanto, 2007).

3. Khasiat Temulawak Terhadap Lambung.

Rimpang temulawak dapat digunakan sebagai obat antioksidan, aktifitas tersebut disebabkan karena adanya senyawa flavonoid, fenol serta kurkumin (Jayaprakasha *et al.*, 2006). Antioksidan intraselular, seperti glutathion melindungi mukosa lambung dari stres oksidatif dari fagositosis, ketika sistem pertahanan antioksidan tidak mencukupi, radikal bebas menyebabkan kerusakan membran sel, kerusakan oksidatif dan kematian sel juga terjadi terus-menerus (Repetto & Llesuy., 2002).

Aktivitas antioksidan flavonoid, kurkumin dan fenol adalah efisien dalam menjebak *anion superoksida* ($O_2^{\cdot-}$), *radikal hidroksil* (OH^{\cdot}), *peroksil* (ROO^{\cdot}), *alkoksil* (RO^{\cdot}) yang terbentuk dari hasil sampingan

aktivitas fagositosis (Lacasa *et al.*, 2000). Selain itu, flavonoid juga menstabilisasi membran dan mempengaruhi beberapa proses metabolisme intermediet dan menghambat peroksidasi lipid. Flavonoid dapat meningkatkan kandungan prostaglandin mukosa dan mukus di mukosa lambung dengan menstimulasi COX-1, menunjukkan efek sitoprotekti, mengurangi sekresi asam mukosa, serta inhibisi produksi pepsinogen (Lacasa *et al.*, 2000).

Menurut Kast (2000) konsumsi aspirin dapat menaikkan kadar TNF- α karena hambatan dari COX-2. TNF- α berfungsi dalam induksi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1), molekul ini berfungsi untuk menambah perlekatan neutrofil pada sel endotel pembuluh darah, apabila terjadi ekstrasvasasi neutrofil maka aktivasi neutrofil akan menginduksi pembentukan radikal bebas dari hasil fagositosis (Robbins *et al.*, 2007).

Kurkumin yang dikandung temulawak selain mengandung senyawa fenolik, juga memiliki aktifitas menekan pembentukan NF-kB yang merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya untuk membentuk TNF- α . Dengan menekan kerja NF-kB maka radikal bebas dari hasil sampingan inflamasi berkurang (Chattopadhyay *et al.*, 2006).

D. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

1. Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih (Setiorini, 2012).

Kingdom : Animalia.

Filum : Chordata.

Kelas : Mamalia.

Ordo : Rodentia.

Subordo : Odontoceti.

Familia : Muridae.

Genus : *Rattus*.

Spesies : *Rattus norvegicus*.

2. Tikus *Sprague dawley*

Tikus *Sprague dawley* adalah jenis *outbred* dari tikus albino yang digunakan secara ekstensif dalam penelitian medis. Keuntungan utamanya adalah ketenangan dan kemudahan dalam penanganan. Galur tikus *Sprague dawley* pertama kali dikembangkan dan diproduksi oleh peternakan *Sprague dawley* (yang kemudian menjadi perusahaan hewan *Sprague dawley*) di Madison, Wisconsin. Tikus ini pertama kali digunakan secara luas untuk keperluan penelitian. Fasilitas penangkaran dikelola pertama kali oleh Gibco dan kemudian dibeli oleh Harlan (sekarang Harlan Sprague Dawley) pada bulan Januari 1980 (Kurrahman, 2012).

Ukuran panjang rata-rata tikus *Sprague dawley* adalah 10,5cm. berat rata-rata tikus dewasa adalah 250-300 gr untuk betina, dan 450-520 gr untuk jantan. Rentang hidup ada pada kisaran 2,5-3,5 tahun. Tikus dari galur *Sprague dawley* ini biasanya memiliki ekor yang lebih panjang sehingga meningkatkan rasio panjang tubuh dibandingkan dengan tikus galur wistar (Kurrahman, 2012).

3. Histologi Lambung Tikus

Mukosa lambung merupakan lapisan paling dalam dari lambung dan merupakan bagian terbesar dan terluas dari dinding lambung. Bagian dalam mukosa lambung dilapisi oleh sel epitel kolumnar selapis dengan inti sel yang jelas. Sebagian besar mukosa lambung dipenuhi oleh kelenjar lambung yang terletak dipermukaan luminal epitel. Bagian basal kelenjar ini terdiri dari sel chief atau sel zimogen dan kadang-kadang terdapat sel parietal, sedangkan bagian leher kelenjar terdiri dari sel leher mukosa dan sel parietal (Khattab, 2007).

a. Sel epitel permukaan/mukosa

Sel-sel ini menyusun epitel yang melapisi permukaan dalam lambung yang kontak langsung dengan lumen. Sel-sel ini berbentuk irregular sampai piramid dengan nukleus *ovoid* dibagian basal yang dikelilingi massa sitoplasmik jernih, bagian apikal sel-sel ini terdiri dari granul-granul padat parietal (Khattab, 2007).

b. Sel *chief* / zimogen

Sel-sel ini sebagian besar terletak didasar kelenjar gaster dan bertanggung jawab dalam sekresi propepsinogen. Sel-sel ini memiliki bentuk piramid atau kerucut dengan sitoplasma basofilik dan nucleus sferis yang terletak di basal parietal (Khattab, 2007).

c. Sel parietal/oksitik

Sel-sel ini dikenal dengan sel penghasil asam dan merupakan secretor utama asam HCL dig aster. Sel-sel ini tersebar diantara tipe sel yang lain. Sel parietal berukuran besar dengan bentuk piramid atau sferis, sitoplasma asidofilik, dan berinti sferis di tengah parietal (Khattab, 2007).

d. Sel *argentaffin/enteroendokrin*

Sel-sel ini sitemukan didasar kelenjar gaster, berukuran kecil dan berbentuk piramid atau kerucut. Sitoplasma nya mengandung granul-granul sekretori dibagian basal dengan nukleus sferis di basal parietal (Khattab, 2007).