



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERAN CAPSAICIN PADA PROSES PENYEMBUHAN ULKUS  
LAMBUNG TIKUS YANG DIBERI PAPARAN PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran.

**AHMAD KAUTSAR  
0105000093**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
JAKARTA  
JULI 2009**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Ahmad Kautsar

NPM : 0105000093

Tanda tangan :

Tanggal :

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Ahmad Kautsar  
NPM : 0105000093  
Program Studi : Pendidikan Kedokteran Umum  
Judul Skripsi : Peran Capsaicin Dalam Proses Penyembuhan Ulkus Lambung Tikus Yang Diberi Paparan Piroksikam

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Gregory Budiman ( )

Penguji : Dr. Elisna Syahrudin, SpP, PhD ( )

Jakarta, Juli 2009

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang maha Esa, karena atas berkat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran pada Pogram Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Terima kasih yang sebanyak-banyaknya saya sampaikan kepada dr. Gregory Budiman yang dengan sabar memberikan arahan sebagai pembimbing penelitian dan DR. Dr. Saptawati Bardosono, MSc sebagai Ketua Modul Riset FKUI yang telah memberikan izin penelitian ini. Tanpa bantuan dan bimbingan beliau kami tidak akan dapat melakukan penelitian ini. Terima kasih pula untuk Pak Dino yang membantu dalam menyediakan hewan percobaan. Terima kasih kepada Pak heri yang telah membantu dalam menganalisis data. Tak lupa kepada teman-teman kelompok yang telah membantu dalam mengumpulkan data penelitian. Tanpa mereka penelitian ini tidak mungkin dapat dilakukan. Untuk segala bantuan dan kemudahan yang diberikan, kami ucapkan terima kasih.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Untuk itu penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Jakarta, Juli 2009

Ahmad Kautsar

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Kautsar  
NPM : 0105000093  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: "Pengaruh Capsaicin pada Proses penyembuhan Lambung Tikus yang Diberi Paparan Piroksikam" beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggung jawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, Juli 2009

Yang menyatakan,

Ahmad Kautsar

## ABSTRAK

Nama : Ahmad Kautsar  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Judul : Pengaruh Capsaicin pada Proses Penyembuhan Lambung Tikus yang Diberi Paparan Piroksikam

Obat Anti Inflamasi Non steroid (OAINS) telah diketahui dapat menurunkan ketahanan mukosa lambung terhadap terbentuknya ulkus. Penggunaan OAINS kronis dapat meningkatkan kemungkinan terbentuknya ulkus. Untuk mengatasi hal ini, maka akan diteliti apakah capsaicin dapat memberi perlindungan pada mukosa lambung yang telah diberi paparan OAINS. Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa capsaicin memiliki pengaruh gastroproteksi baik pada hewan coba maupun pada manusia. Tikus Sprague Dawley dengan berat 150-200 gram dan jumlah 12 ekor dibagi dalam 4 kelompok. Semua tikus dibius dan dilakukan laparotomi. Lambung diolesi asam asetat pada tunika serosa untuk pembentukan ulkus. Pada kelompok kontrol tidak dilakukan apapun. Pada kelompok perlakuan 1 tikus diberi capsaicin pada hari ke-3 setelah induksi ulkus dengan dosis 10 mg/kg BB selama 5 hari. Pada tikus kelompok perlakuan 3 dan 4 masing-masing diberikan piroksikam dan piroksikam serta capsaicin yang juga dimulai pada hari ke-3 selama 5 hari. Pada hari ke- 10 setelah pembuatan ulkus, luas ulkus yang terbentuk diukur dengan program *Adobe Photoshop CS II* dan dianalisis. Kelompok yang di beri capsaicin menghasilkan rata-rata luas ulkus yang lebih kecil ( $2 \text{ mm}^2$ ) dibanding kontrol ( $5,33 \text{ mm}^2$ ). Kelompok yang diberi capsaicin dan piroksikam juga menunjukkan rata-rata luas ulkus yang lebih kecil ( $9,67 \text{ mm}^2$ ) jika dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan piroksikam saja ( $12,33 \text{ mm}^2$ ). Namun, hasil ini secara statistik tidak bermakna.

**Kata kunci** : OAINS, capsaicin, luas ulkus

## ABSTRACT

Name : Ahmad Kautsar  
Study Programme : General Medicine  
Title : Effect of Capsaicin On The Gastric Ulcer Healing of Rats  
Which are Exposed to Piroxicam

Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) have been proven to reduce the gastric mucosal defence system. Chronic use of NSAID can increase the likelihood of gastric ulcer. To overcome this problem, we studied the effect of capsaicin to protect gastric mucosa against NSAID. Previous studies have proved that capsacion has gatroprotective effect to both experimental animals and humans. Sprague Dawley rat weighed 150-200 gram (12) were divided into 4 groups. All of the rats were anesthetized and performed laparotomy procedure. The gastric was given acetic acid solution on its serosal surface to create an ulcer. Nothing was done in the control group. In Group 1, the rats were given capsaicin on day 3 after ulcer induction. The dosage of which was 10 mg/BW for 5 days. In group 3 and 4, the rats were given piroxicam and piroxicam combine with capsaicin respectively on the day 3 after ulcer induction for 5 days. On day 10 after ulcer induction, ulcer area was measured by Adobe Photoshop CS II and was analysed. The Average ulcer area in capsaicin group ( $2 \text{ mm}^2$ ) is smaller than control grop ( $5,33 \text{ mm}^2$ ). The Average ulcer area in capsaicin and piroxicam group ( $9,67 \text{ mm}^2$ ) is also smaller than piroxicam group ( $12,33 \text{ mm}^2$ ). However, these results are statistically insignificant.

**Keywords:** NSAID, capsacin, ulcer area.

## DAFTAR ISI

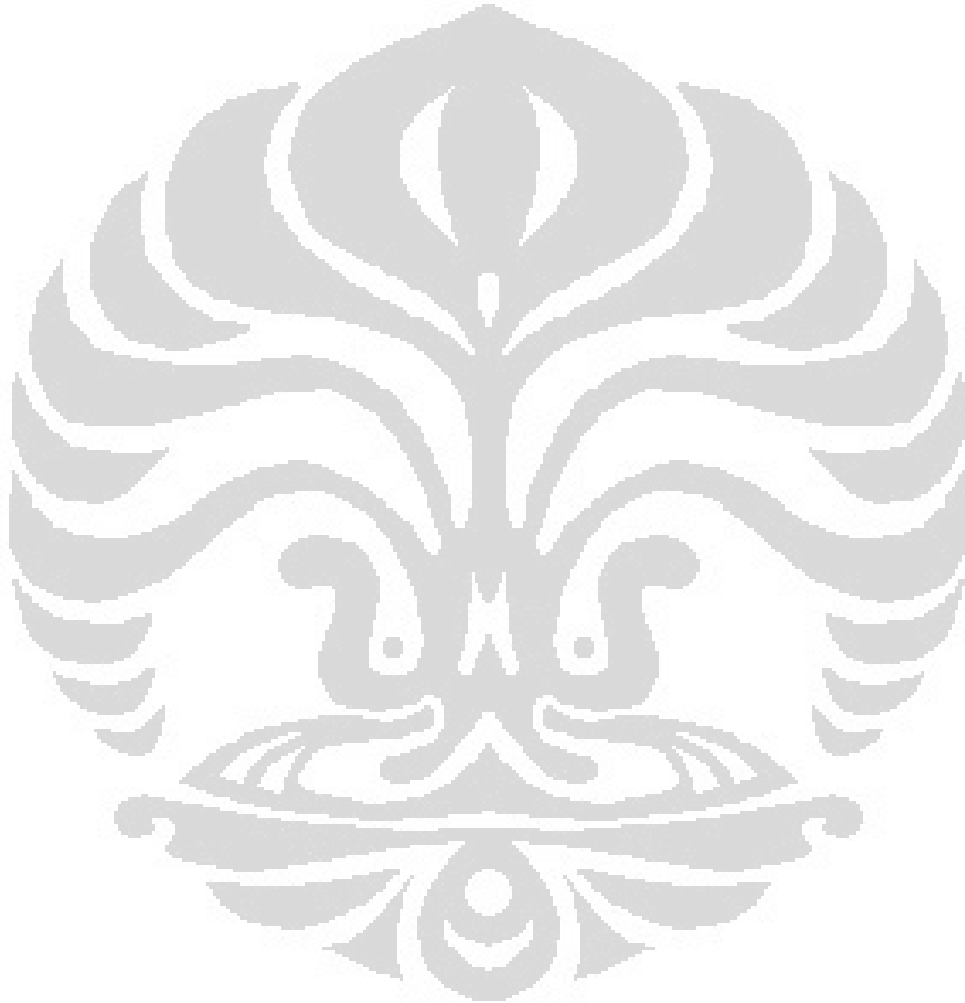
HALAMAN JUDUL .....	i
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	v
ABSTRAK .....	vi
<i>ABSTRACT</i> .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
<b>1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Hipotesis .....	2
1.4. Tujuan Penelitian.....	2
1.5. Manfaat Penelitian.....	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1. Anatomi Lambung Tikus.....	4
2.2. Histofisiologi Lambung.....	5
2.3. Ulkus Lambung.....	6
2.3.1. Definisi .....	6
2.3.2. Mekanisme Terjadinya Ulkus.....	7
2.3.3. Mekanisme Penyembuhan Ulkus .....	11
2.4. Capsaicin .....	14
2.4.1. Definisi .....	14
2.4.2. Aksi Pada Mukosa Lambung.....	15
2.5. Obat Anti-Inflamasi Non Steroid (OAINS).....	17
2.5.1. Mekanisme Kerusakan Mukosa Gastrointestinal Akibat OAINS....	18
2.5.2. Piroksikam .....	19
2.6. Kerangka konseptual .....	20
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
3.1. Desain Penelitian.....	21
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
3.3. Populasi Penelitian .....	21
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	21
3.4.1. Kriteria Inklusi .....	21
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	21
3.5. Besar Sampel .....	21



3.6. Alat dan Bahan.....	23
3.7. Cara Kerja.....	24
3.8. Definisi Operasional .....	26
3.9. Identifikasi Variabel.....	26
3.10. Rencana Manajemen dan Analisis Data.....	26
3.11. Masalah Etika.....	27
<b>4. HASIL .....</b>	<b>28</b>
4.1. Rerata Luas Ulkus .....	28
4.2. Gambar Makroskopis Ulkus Lambung.....	29
4.3. Gambar Mikroskopis Ulkus Lambung .....	31
<b>5. PEMBAHASAN.....</b>	<b>33</b>
<b>6. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>35</b>
6.1. Kesimpulan .....	35
6.2. Saran.....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>36</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>39</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Rerata Luas Ulkus pada Kelompok yang Dianalisis..... 27

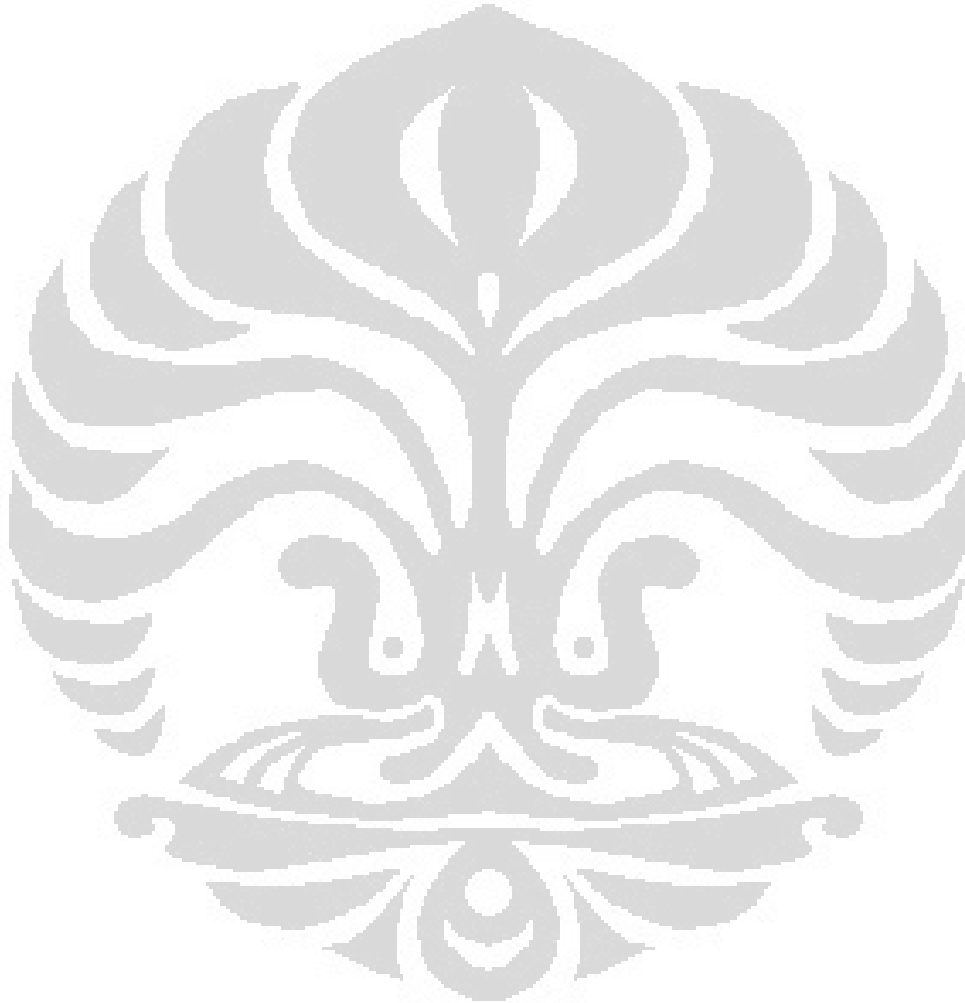


## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi lambung tikus.....	4
Gambar 2.2. Penampakan ulkus peptikum kronik.....	6
Gambar 2.3. Faktor pertahanan pada lambung .....	10
Gambar 2.4. Diagram penyebab, mekanisme pertahanan lambung dan ulkus peptikum .....	10
Gambar 2.5. Proliferasi, migrasi dan rekonstruksi kelenjar sel dan reepitelisasi mukosa lambung.....	12
Gambar 2.6. Proses penyembuhan ulkus dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. ....	14
Gambar 2.7. Struktur kimia capsaicin.....	15
Gambar 4.1. Kontrol.....	29
Gambar 4.2. Perlakuan 1 (Capsaicin).....	29
Gambar 4.3. Perlakuan 2 (Piroksikam).....	30
Gambar 4.4. Perlakuan 3 (Piroksikam+Capsaicin) .....	30
Gambar 4.5. Sediaan histologi ulkus dengan perbesaran 200x.....	31
Gambar 4.6. Sediaan histologi tepi ulkus dengan perbesaran 400x.....	31
Gambar 4.7. Sediaan histologi dasar ulkus dengan perbesaran 40x.....	32
Gambar 4.8. Sediaan histologi jaringan granulasi dengan perbesaran 400x .....	32

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil percobaan Seluruh Kelompok .....	39
Lampiran 2. Perhitungan Statistik .....	40



## DAFTAR SINGKATAN

OAINS	: Obat Anti Inflamasi non Steroid
CGRP	: <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
NO	: Nitrit Oksida
IL	: Interleukin
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGF-R	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
TGF- $\alpha$	: <i>Transforming Growth Factor <math>\alpha</math></i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
TNF	: <i>Tumour Necrosis Factor</i>
VR	: <i>Vanilloid Receptor</i>
NGF	: <i>Neonatal Growth Factor</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthetase</i>

## 1. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Ulkus peptikum masih merupakan masalah kesehatan yang penting. Ulkus peptikum insidennya cukup tinggi di Amerika Serikat, dengan 4 juta penduduk terdiagnosis setiap tahunnya.<sup>1</sup> Sekitar 20-30% dari prevalensi ulkus ini terjadi akibat pemakaian Obat Anti Inflamasi non steroid (OAINS) terutama yang nonselektif.<sup>1-2</sup> OAINS digunakan secara kronis pada penyakit-penyakit yang didasari inflamasi kronis seperti osteoarthritis. Pemakaian kronis ini semakin meningkatkan risiko terjadi ulkus peptikum.

Capsaicin merupakan suatu senyawa yang ditemukan di cabai. Dahulu, makanan yang pedas atau mengandung cabai dianggap sebagai salah satu faktor yang menyebabkan ulkus lambung. Namun, studi epidemiologis di Singapura menunjukkan insiden ulkus peptikum berbeda pada berbagai etnis. Etnis India dan Melayu yang relatif mengkonsumsi lebih banyak makanan mengandung cabai lebih jarang menderita ulkus peptikum dibanding etnis Cina.<sup>3-4</sup> Penelitian pada hewan coba pun menunjukkan pemberian capsaicin dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus dan memiliki efek gastroprotektif.<sup>5-6</sup>

Pada lambung normal, terdapat dua mekanisme yang bekerja dan mempengaruhi kondisi lambung, yaitu faktor pertahanan (*defense*) lambung dan faktor perusak (*aggressive*) lambung. Kedua faktor ini, pada lambung sehat, bekerja secara seimbang, sehingga lambung tidak mengalami kerusakan/luka. Faktor perusak lambung meliputi (1) faktor perusak endogen/berasal dari dalam lambung sendiri antara lain HCl, pepsin, dan garam empedu; (2) faktor perusak eksogen, misalnya (obat-obatan, alkohol, dan bakteri). Faktor pertahanan lambung tersedia untuk melawan atau mengimbangi kerja dari faktor tersebut di atas. Faktor/sistem pertahanan pada lambung, meliputi lapisan (1) pre-epitel; (2) epitel; (3) post epitel.<sup>2</sup>

Apabila terjadi ketidakseimbangan antara kedua faktor di atas, baik faktor pertahanan yang melemah ataupun faktor perusak yang semakin kuat, dapat mengakibatkan kerusakan pada sel-sel lambung, yang pada akhirnya akan

membentuk ulkus lambung/peptikum. Pemberian paparan eksogen yang berlebihan seperti kortikosteroid, OAINS dan kafein dapat memicu terjadinya ulkus lambung.<sup>7-9</sup> Lambung memiliki mekanisme penyembuhan ulkus sendiri. Mekanisme ini merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan migrasi sel, proliferasi, reepitelisasi, angiogenesis, dan deposisi matriks yang selanjutnya akan membentuk jaringan parut.<sup>10</sup>

Capsaicin merangsang neuron sensorik untuk mengeluarkan zat CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*) yang nantinya akan meningkatkan produksi NO.<sup>11</sup> Penelitian membuktikan bahwa capsaicin dapat meningkatkan cairan mukus lambung dan  $\text{HCO}_3^-$  yang bersifat protektif.<sup>5-6,12</sup> Oleh karena itu, pemberian capsaicin diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus lambung yang menurun akibat pemberian paparan OAINS non selektif. Salah satu contoh OAINS non selektif ini adalah piroksikam. Dengan diberikannya capsaicin, produksi NO akan bertambah yang kemudian akan meningkatkan aliran darah pada tepi ulkus. Aliran darah yang adekuat di dalam lapisan sub mukosal merupakan faktor kunci dari pertahanan/perbaikan sistem subepitel.<sup>2</sup>

## **1.2. Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu “Apakah pemberian capsaicin mampu mempercepat penyembuhan ulkus lambung tikus yang diberi paparan piroksikam?”

## **1.3. Hipotesis**

Capsaicin mampu mempercepat penyembuhan ulkus lambung pada tikus yang diberi paparan piroksikam.

## **1.4. Tujuan Penelitian**

### **1.4.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui efek pemberian capsaicin terhadap proses penyembuhan ulkus lambung yang diberi paparan piroksikam.

#### 1.4.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui efek pemberian capsaicin terhadap proses penyembuhan ulkus lambung.
- Untuk mengetahui efek pemberian piroksikam terhadap proses penyembuhan ulkus lambung.
- Untuk mengetahui perbedaan efek pemberian piroksikam dengan pemberian capsaicin terhadap proses penyembuhan ulkus lambung.
- Untuk mengetahui perbedaan efek pemberian capsaicin dengan pemberian capsaicin disertai piroksikam terhadap proses penyembuhan ulkus lambung.
- Untuk mengetahui perbedaan efek pemberian piroksikam dengan pemberian capsaicin disertai piroksikam terhadap proses penyembuhan ulkus lambung.

#### 1.5. Manfaat

Mendapat pengetahuan tentang efek pemberian capsaicin terhadap penyembuhan ulkus lambung yang diberi paparan piroksikam.

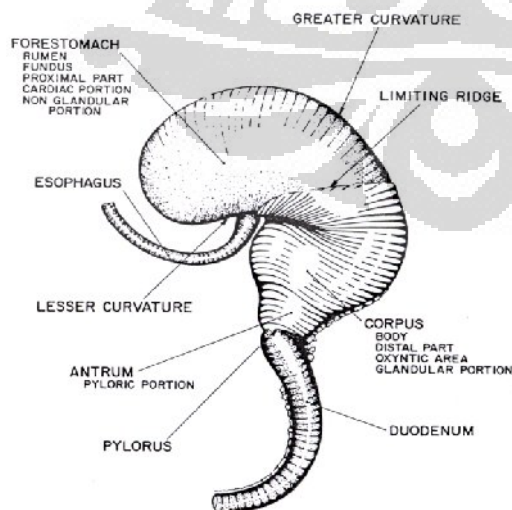


## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Anatomi Lambung Tikus

Tikus memiliki satu lambung (*monogastric*) terletak di sisi kiri rongga abdomen dan berbatasan dengan hati. Lambung dan organ pencernaan lainnya terikat ke rongga tubuh bagian dorsal oleh mesenterium yang kaya pembuluh darah. Mesenterium yang mengikat lambung pada bagian kurvatura mayor disebut omentum.

Lambung tikus terbagi menjadi 2 bagian, sisi glandular dan sisi lambung depan non-glandular yang berdinding tipis. Kedua bagian tersebut dibatasi oleh sebuah jembatan (*ridge*) yang sekaligus melapisi pintu masuknya esofagus. (Gambar 1) Struktur lambung ini mencegah terjadinya muntah pada tikus. Sisi lambung depan non-glandular memiliki lipatan mukosa yang menyerupai mukosa lumen dan dilapisi oleh sel epitel skuamosa bertingkat dan berperan sebagai *reservoir*. Sisi glandular lambung (korpus) memiliki karakteristik adanya sumur lambung yang dilapisi oleh epitel kolumnar selapis. Kelenjar lambung terdiri dari sel parietal dan *chief cell*/sel zimogen. Bagian pilorus lambung tikus dilapisi oleh epitel kolumnar selapis yang juga melapisi perpanjangan sumur labung. Dibawah lapisan tersebut terdapat kelenjar pilorus.<sup>13</sup>



Gambar 2.1 Anatomi lambung tikus<sup>13</sup>

*Fig. 3.* This is a schematic drawing of the rat stomach. The correct name for each portion of the stomach is shown in large type with the various synonyms listed beneath. [Redrawn from Robert (131).]

## 2.2. Histofisiologi Lambung

Lambung merupakan organ gabungan eksokrin dan endokrin yang mencernakan makanan dan sekresi hormone. Fungsi lambung antara lain adalah tempat untuk menyimpan makanan yang kemudian disalurkan ke usus halus dengan kecepatan tertentu. Lambung mensekresikan HCL dan enzim-enzim yang mencerna protein.<sup>14</sup>

Pada inspeksi makro lambung memiliki 4 regio, yakni : kardia, fundus, korpus dan pilorus. Permukaan lambung ditandai oleh adanya peninggian atau lipatan yang dinamakan *rugae*. Saat lambung terisi oleh makanan , lipatan-lipatan ini menjadi rata.<sup>15-16</sup>

Mukosa lambung dibentuk oleh sel epitel permukaan. Beberapa dari sel epitel permukaan ini menginvasinasi lamina propria di bawahnya untuk membentuk *gastric pit* ( sumur lambung). Lamina propria dari lambung terdiri dari jaringan ikat jarang, sel otot polos, dan sel limfoid. Lapisan mukosa dan lapisan submukosa di bawahnya dipisahkan oleh lapisan sel otot polos yang disebut lapisan muskularis mukosa.<sup>15-16</sup>

Setiap hari lambung mensekresi kurang lebih 2 liter cairan. Sel-sel yang bertanggung jawab untuk sekresi adalah: 1) mukosa oksintik yang melapisi korpus dan fundus, dan 2) daerah kelenjar pilorik. Pada dinding mukosa oksintik terdapat 3 jenis sel sekretorik yaitu sel mukus leher yang mengeluarkan mukus encer, sel utama yang menghasilkan prekursor enzim pepsinogen, dan sel parietal yang mengeluarkan HCl dan faktor intrinsik. Mukus yang dihasilkan oleh sel mukus leher berfungsi sebagai sawar protektif melalui (1) sifat lubrikasinya melindungi mukosa lambung dari cedera mekanis, (2) melapisi dinding lambung sehingga melindungi dari *self-digestion* oleh kerja pepsin, (3) sifat mukus yang alkali melindungi dinding lambung dari cedera asam dengan menetralisasi HCl.<sup>15-17</sup>

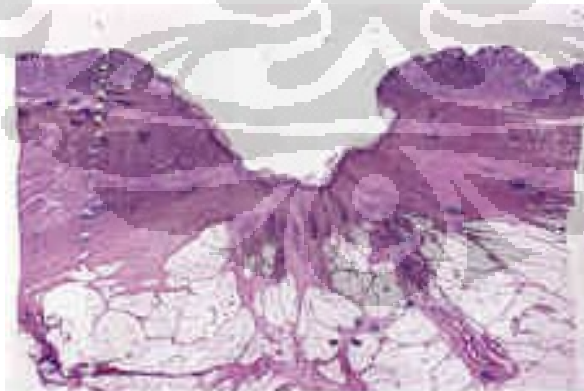
Selain itu, terdapat sel endokrin khusus, yaitu sel G yang terletak di daerah kelenjar pylorus. Sel ini berfungsi menghasilkan gastrin ke dalam darah. Setelah kembali ke mukosa oksintik, gastrin akan merangsang sel utama dan sel parietal sehingga terjadi peningkatan sekresi getah lambung.<sup>15-17</sup>

## 2.3. Ulkus Lambung

### 2.3.1. Definisi

Dalam perspektif histologis, ulkus merupakan hilangnya sel epitel yang mencapai atau menembus muskularis mukosa, dengan diameter kedalaman  $> 5$  mm. ulkus dibedakan dengan erosi, dimana erosi berukuran lebih kecil ( $< 5$ mm) dan lebih superfisial. Mukosa superfisial hanya memiliki pembuluh kapiler, sehingga erosi hanya dapat menyebabkan perdarahan ringan, tidak mungkin sampai menyebabkan perdarahan yang signifikan, adanya jaringan parut, atau perforasi seperti ulkus.<sup>18</sup>

Bila ulkus mengenai otot dan menyebabkan kerusakan otot, maka akan terbentuk jaringan fibrosis, dan akan meninggalkan lekukan. Pada ulkus yang aktif dan terbentuk sempurna dapat terdapat lapisan pada permukaannya berupa exudat purulent, bakteri, atau debris nekrosis. Jaringan fibrosis yang terbentuk akan menggantikan dinding otot dan memanjang ke subserosa. Pada tepinya muskularis mukosa menyatu dengan muskularis eksterna. Dapat terlihat adanya penebalan pembuluh darah yang diakibatkan oleh proliferasi fibrosa subendotelial, dan hipertrofi berkas saraf.<sup>18</sup>



Gambar 2.2 : penampakan ulkus peptikum kronik. Tampak lapisan otot luar telah rusak total. Tampak adanya *overhanging mucosa* dan *sloping* mukosa.<sup>18</sup>

## 2.3.2. Mekanisme Terjadinya Ulkus

### 2.3.2.1. Faktor pertahanan mukosa gastro duodenal

Ada dua penyebab utama terbentuknya ulkus; (1) produksi mukus yang terlalu sedikit, atau (2) terlalu banyak asam yang diproduksi atau dikirimkan ke saluran cerna.<sup>2,18-20</sup>

Epitel lambung mengalami iritasi terus-menerus oleh 2 faktor perusak:

1. perusak endogen (HCl, pepsinogen/pepsin dan garam empedu)
2. perusak eksogen (obat-obatan, alkohol dan bakteri)

Untuk menangkal iritasi terdapat sistem pertahanan mukosa gastro duodenal yang mempertahankan keutuhan dan memperbaiki mukosa lambung bila timbul kerusakan. Sistem ini terdiri dari 3 lapisan yakni pre epitel, epitel dan post epitel.<sup>1</sup> Sistem ini terdiri dari faktor pre-epitelial (*mucus-bicarbonate-phospholipid "barrier"*), epitel permukaan (sel epitel permukaan yang dihubungkan oleh *tight junctions* dan *generating bicarbonate*, mukus, fosfolipid, peptida trefoil, prostaglandin, dan *heat shock proteins*), perbaruan sel (proliferasi dari sel progenitor yang diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan PGE<sub>2</sub>), aliran darah melalui mikrovaskular mukosa, sistem pertahanan endotelial, invasi sensorik, PG dan NO. Pengosongan lambung serta volume lambung juga berperan penting dalam pertahanan mukosa lambung.<sup>17-20</sup>

Lapisan pre epitel berisi mukus-bikarbonat yang bekerja sebagai rintangan fisikokemikal terhadap molekul seperti ion hidrogen. Mukus yang disekresi sel epitel permukaan mengandung 95% air dan campuran lipid dengan glikoprotein. Mukus membentuk lapisan penahan air/hidrofobik dengan asam lemak yang muncul keluar dari membran sel. Lapisan mukosa yang tidak tembus air ini merintang difusi ion dan molekul seperti pepsin. Bikarbonat memiliki kemampuan mempertahankan perbedaan pH yakni pH 1-2 di dalam lumen lambung dengan pH 6-7 di dalam sel epitel. Sekresi mukus distimulasi oleh hormon gastrointestinal (gastrin dan secretin), prostaglandin E<sub>2</sub>, dan agen kolinergik. Aspirin dan garam empedu memecah gel mukus dan lapisan fosfolipid yang akan menyebabkan difusi balik asam dan kerusakan mukosa.<sup>20</sup> Lapisan mukus bikarbonat merupakan pelindung pre-epitelial utama antara lumen dan epitel.<sup>2,20</sup>

Sel epitel permukaan adalah pertahanan kedua dengan kemampuan:

- menghasilkan mukus
- transportasi ionik sel epitel serta produksi bikarbonat yang dapat mempertahankan pH intraselular (pH 6-7)
- *intracellular tight junction*

Bila pertahanan pre epitel dapat ditembus oleh faktor agresif maka sel epitel yang berbatasan dengan daerah yang rusak akan bermigrasi memperbaiki kerusakan. Proses ini disebut restitusi. Proses ini merupakan perpindahan sel dan memerlukan sirkulasi darah yang baik dan lingkungan yang alkali. Beberapa faktor pertumbuhan seperti: EGF, FGF, TGF $\alpha$  berperan dalam membantu proses restitusi.

Kerusakan berat yang tidak dapat diperbaiki melalui proses restitusi dilaksanakan melalui proliferasi sel. Proliferasi sel diatur oleh prostaglandin, FGF, dan TGF $\alpha$ . Setelah terjadi proliferasi akan terbentuk pembuluh darah baru pada area kerusakan. FGF dan VEGF memegang peranan penting dalam proses pembentukan pembuluh darah ini.<sup>20</sup>

Sistem mikrovaskular yang baik di dalam lapisan submukosa lambung adalah faktor penting dari pertahanan atau perbaikan sistem subepitel. Sirkulasi yang baik dapat menghasilkan bikarbonat untuk menetralkan HCl yang disekresi sel parietal, memberikan asupan mikronutrien dan oksigen serta membuang hasil metabolik toksik.<sup>20</sup> Gangguan pada aliran darah menghasilkan metabolisme anaerobik dan menyebabkan *oxygen-free radicals* yang mengawali peroksidasi lipid dan kerusakan dari sel mukosa.<sup>20</sup>

Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa lambung, dihasilkan dari metabolisme asam arakidonat memegang peran penting pada pertahanan dan perbaikan sel epitel lambung, menghasilkan mukus-bikarbonat, menghambat sekresi sel parietal, mempertahankan sirkulasi mukosa dan restitusi sel epitel.

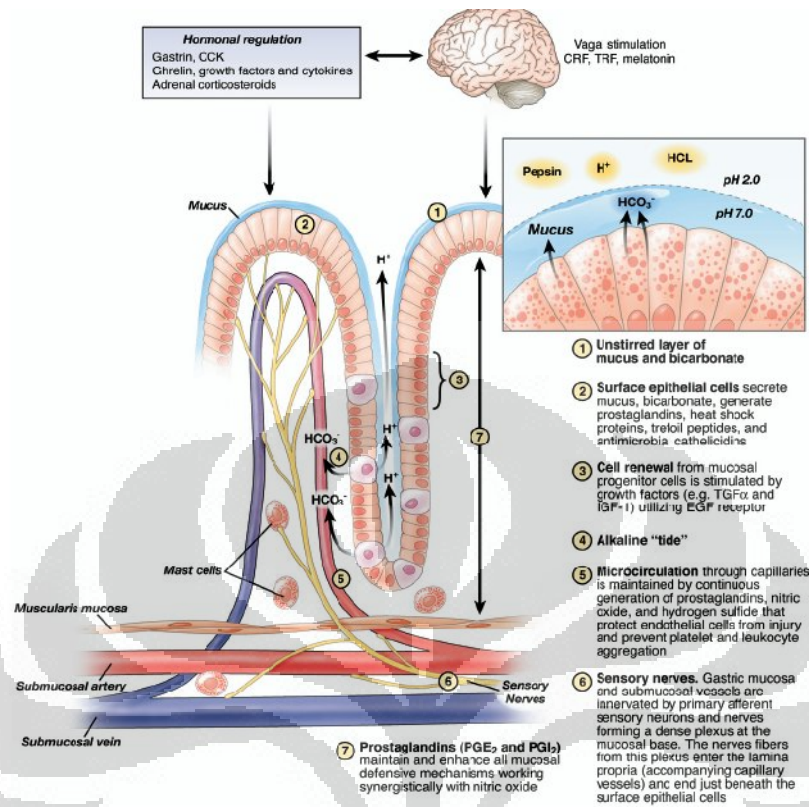
NO merupakan vasodilator lokal yang poten pada sistem pertahanan mukosa lambung. Dalam jumlah minimum NO berfungsi untuk mempertahankan perfusi dari mukosa lambung. Bila jumlah berlebihan, NO dapat mengakibatkan kerusakan pada lambung karena efek anti inflamasinya.<sup>18,20</sup>

### 2.3.2.2. Mekanisme Gastroproteksi Neurogenik

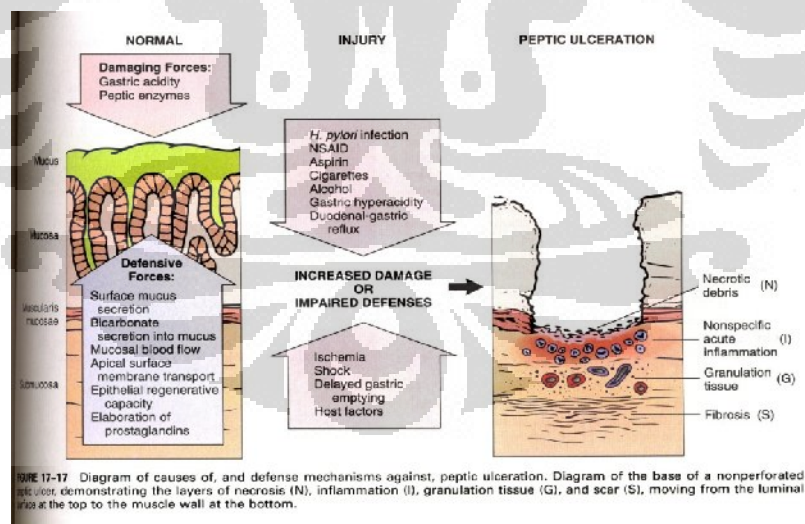
Hiperemia dan gastroproteksi dimediasi oleh pelepasan CGRP dari serat saraf aferen dan pembentukan NO. CGRP membantu menjaga integritas mukosa lambung dengan melindungi endotel vaskular dari cedera. Pada kondisi terjadi hipersekresi asam lambung yang dapat mencederai lambung, CGRP mampu menghambat pengeluaran asam lambung sehingga kerusakan lambung tidak terjadi. Akumulasi asam pada lumen lambung menginduksi serat saraf nosiseptif melepaskan CGRP, yang melalui aktivasi reseptor CGRP<sub>1</sub>, memfasilitasi pelepasan somatostatin dan menurunkan pelepasan gastrin, histamin, dan asetilkolin, sehingga pengeluaran asam lebih lanjut dapat dihambat.<sup>11</sup>

Pada kondisi yang mengancam mukosa lambung, serat-serat saraf aferen melepaskan CGRP sebagai transmitter utama, mengaktifkan NO sebagai messenger kedua, yang kemudian akan menginisiasi reaksi-reaksi yang memperkuat pertahanan mukosa lambung, dan membantu perbaikan mukosa yang terluka.<sup>11</sup>

Aferen-aferen kemosensitif merespon berbagai zat kimia, termasuk asam, mediator-mediator inflamasi (histamin, bradikinin, prostanoïd), juga messenger imunologis (IL-1). Aferen-aferen kemonosiseptif akan mengumpulkan aliran darah ke lambung, sehingga memperlancar penghantaran bikarbonat ke permukaan epitel dan lapisan mukus di atasnya, memfasilitasi pembuangan faktor-faktor yang menyebabkan perlukaan, dan meningkatkan pertahanan dan perbaikan mukosa.<sup>11</sup>



Gambar 2.3 Faktor pertahanan pada lambung<sup>20</sup>



Gambar 2.4 Diagram penyebab, mekanisme defense, dan ulkus peptikum<sup>21</sup>

### 2.3.3. Mekanisme Penyembuhan Ulkus

Mekanisme penyembuhan ulkus pada lambung merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan migrasi sel, proliferasi, reepitelisasi, angiogenesis, dan deposisi matriks yang selanjutnya akan membentuk jaringan parut. Proses ini di kontrol oleh *growth factor*, *transcription factor*, dan sitokin.<sup>10,22</sup>

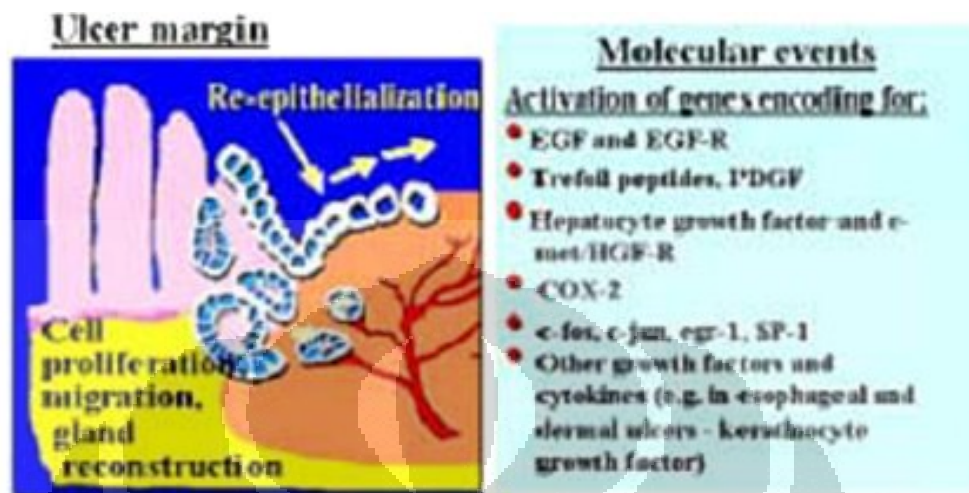
#### 2.3.3.1. Aktivitas Seluler dan Molekuler di Tepi Ulkus

Secara histologis, ulkus terdiri atas dua struktur utama : tepi ulkus dan jaringan granulasi pada dasar ulkus. Tepi ulkus terbentuk oleh mukosa jaringan sekitar ulkus yang tidak mengalami nekrosis. Komponen ini merupakan komponen sel epitelial. Jaringan granulasi pada dasar ulkus merupakan komponen jaringan ikat yang terdiri dari fibroblas, makrofag, dan sel endotel yang berproliferasi membentuk pembuluh darah mikro.<sup>10,22</sup>

Mukosa dari tepi ulkus membentuk suatu zona penyembuhan. Sel-sel epitel yang membatasi kelenjar dari tepi ulkus berdediferensiasi, mengekspresikan reseptor epidermal faktor pertumbuhan (EGF-R) dan aktif berproliferasi. Proliferasi sel dimulai pada hari ke-3 setelah pembentukan ulkus. Proliferasi penting dalam penyembuhan ulkus karena proses ini menyuplai sel-sel epitel yang penting untuk reepitelisasi permukaan mukosa dan rekonstruksi kelenjar lambung. Sel-sel ini bermigrasi dari tepi ulkus ke jaringan granulasi untuk mereepitelisasi dasar ulkus. Selain itu, sel-sel epitel dari dasar tepi ulkus membentuk tabung (*tube*) yang terdiri dari *ulcer-associated cell lineage*, yang menginvasi jaringan granulasi, bermigrasi menuju ke permukaan, bercabang dan bertransformasi menjadi kelenjar lambung di jaringan parut ulkus.<sup>10,22</sup>

Faktor pertumbuhan merupakan stimulus utama untuk proliferasi, pembelahan, migrasi, dan reepitelisasi sel. Faktor pertumbuhan utama dihasilkan oleh platelet, makrofag dan jaringan yang terluka. Selain itu, ulserasi sendiri menginduksi sel mukosa yang membatasi ulkus untuk mengkode gen faktor pertumbuhan (seperti EGF, bFGF, HGF, VEGF dan PDGF) dan COX2. Faktor pertumbuhan ini diproduksi secara lokal, mengaktifkan proliferasi dan migrasi sel epitel melalui jalur autokrin dan parakrin.<sup>10,22</sup>





Gambar 2.5 Proliferasi, migrasi dan rekonstruksi kelenjar sel dan reepitelisasi mukosa lambung.<sup>22</sup>

#### 2.3.3.2. Re-epitelisasi

Reepitelisasi merupakan migrasi sel-sel epitel dari tepi ulkus untuk memulihkan kontinuitas epitel. Proses ini penting karena epitel yang kontinu berperan sebagai sawar yang melindungi jaringan granulasi dari luka mekanik dan kimia, atau infeksi.<sup>10,22</sup>

#### 2.3.3.3. Proses Transduksi Sinyal yang Terjadi pada Mukosa Ulkus Selama Proses Penyembuhan

Studi *in vivo* terhadap ulkus lambung pada tikus mendemonstrasikan bahwa ulserasi memicu overekspresi EGF dan reseptornya (EGF-R) di sel-sel epitel tepi ulkus.<sup>10,22</sup>

#### 2.3.3.4. Kejadian Selular dan Molekular Pada Jaringan Granulasi: Angiogenesis

Jaringan granulasi berkembang di dasar ulkus dalam waktu 48-72 jam setelah ulserasi. Jaringan granulasi terdiri dari sel-sel jaringan ikat yang berproliferasi, misalnya makrofag, fibroblas, dan sel-sel endotel yang berproliferasi. Jaringan granulasi ini berasal dari pembentukan pembuluh kapiler baru (angiogenesis).

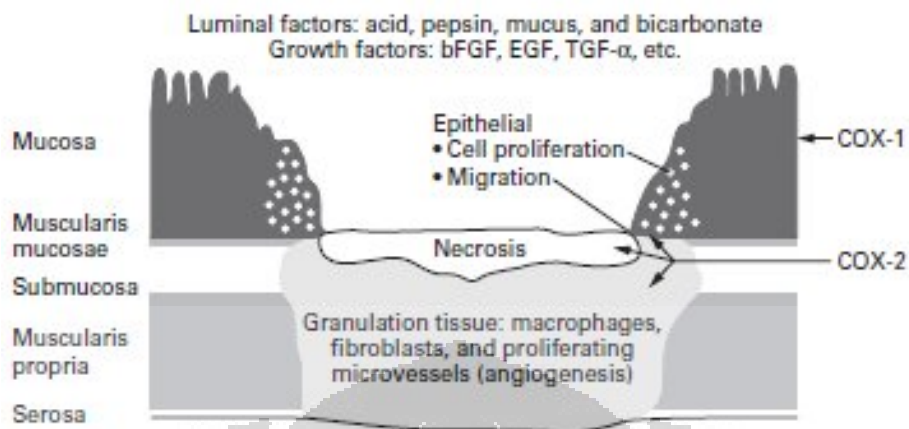
Migrasi fibroblas ke jaringan granulasi dan proliferasinya dirangsang oleh faktor pertumbuhan: TGF $\beta$ , PDGF, EGF, FGF dan sitokin. TNF $\alpha$  dan IL-1 yang berasal dari sel-sel inflamasi, mengaktifkan sel endotel dan makrofag. Jaringan granulasi menyuplai sel-sel jaringan ikat (mensintesis matriks ekstraseluler) untuk memulihkan lamina propria dan pembuluh kapiler.<sup>10,22</sup>

#### **2.3.3.5. Angiogenesis**

Pembentukan pembuluh kapiler baru dari pembuluh yang sudah ada – penting untuk penyembuhan ulkus gastroduodenal kronik. Angiogenesis diatur oleh faktor-faktor angiogenik (misalnya VEGF), dan faktor-faktor antiangiogenik (misalnya endostatin). Ketidakseimbangan produksi faktor-faktor angiogenik dan antiangiogenik dapat mengganggu angiogenesis dan proses penyembuhan. Di sisi lain, peningkatan produksi faktor angiogenik dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus. Faktor angiogenik diantaranya bFGF, VEGF, PDGF, angiopoietins dan mungkin faktor pertumbuhan dan sitokin, termasuk IL-1 dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). VEGF adalah regulator penting dalam angiogenesis. Reseptor dari VEGF terdapat pada sel endotel. Pengikatan VEGF pada reseptornya akan memicu proliferasi dan migrasi sel endotel serta pembentukan pembuluh darah.<sup>10,22</sup>

#### **2.3.3.6. Remodeling Jaringan**

Penggantian jaringan granulasi dengan jaringan parut terjadi bersamaan dengan perubahan komposisi dari matriks ekstraselular. Faktor pertumbuhan yang menstimulasi sintesis kolagen dan komponen jaringan ikat lain juga mempengaruhi sintesis dan aktivasi dari metalloproteinase (enzim yang mendegradasi komponen matriks ekstraselular). Hasil akhir dari proses sintesis yang diimbangi dengan degradasi matriks ekstraselular adalah remodelling dari jaringan ikat.<sup>10,22-24</sup>



Gambar 2.6 Proses penyembuhan ulkus dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.<sup>24</sup>

Penyembuhan ulkus dicapai melalui pengisian defek mukosa oleh sel-sel yang bermigrasi dari tepi ulkus dan jaringan ikat, termasuk mikrovaskular yang berasal dari jaringan granulasi. Kecepatan dan kualitas penyembuhan ulkus terutama tergantung dari (1) migrasi dan proliferasi sel-sel epitel pada bagian tepi ulkus, (2) angiogenesis pada dasar ulkus (ulcer bed), (3) maturasi dan kontraksi jaringan granulasi pada dasar ulkus, dan (4) kualitas remodeling struktur epitel dan mesenkim pada fase akhir proses penyembuhan.<sup>23-24</sup>

Pada mukosa lambung yang intak, cyclooxygenase 1 (COX-1) merupakan isoform COX yang dominan. Namun, selama proses penyembuhan ulkus, ekspresi cyclooxygenase 2 (COX-2) sangat meningkat pada repair zone penyembuhan ulkus.<sup>23-24</sup>

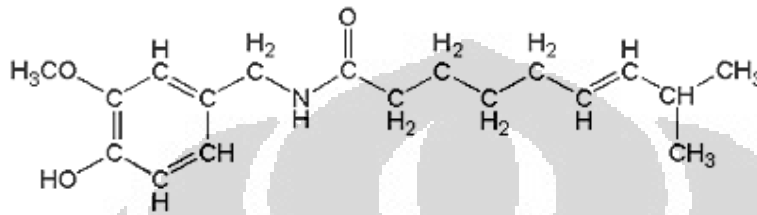
## 2.4. Capsaicin

### 2.4.1. Definisi

Capsaicin merupakan alkaloid yang memiliki kelarutan tinggi di dalam alkohol namun rendah di dalam air. Selain itu, capsaicin dianggap sebagai minyak, dan dengan sifat lipofiliknya, capsaicin juga memiliki kelarutan dalam lemak. Hal ini yang menjadi dasar, dengan meminum susu, dapat mengurangi sensasi ‘terbakar’ yang dihasilkan oleh cabai. Capsaicin memiliki titik leleh pada 62 - 65 °C dan titik didih 210-220 °C.<sup>25</sup>

Capsaicin memiliki rumus struktur kimia N-(4-hidroksi-3metoksibenzil)-8-metil-trans-6-nonenamid. Capsaicin dapat juga dirumuskan dengan rumus kimia

8-metilnon-6enoil-4hidroksi-3-metoksibenzilamid atau trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid atau asam isodekanoat vanilamid. Capsaicin memiliki rumus molekul  $C_{18}H_{27}NO_3$  dengan berat molekul 305.41 g/mol.<sup>25</sup>



Gambar 2.7 Struktur kimia capsaicin<sup>27</sup>

Cabai (genus *Capsicum*) adalah satu-satunya tanaman yang mengandung capsaicin, berasal dari Amerika Selatan. Capsaicin memiliki beberapa keuntungan bagi kesehatan manusia. Zat ini berperan dalam membantu pasien dengan beberapa kondisi seperti tukak lambung. Capsaicin juga berperan sebagai obat pencernaan, meningkatkan sekresi saliva dan asam lambung serta meningkatkan aktivitas saluran cerna. Studi terakhir juga menemukan, bahwa capsaicin berperan menjaga zat karsinogen untuk tidak terikat pada DNA, sehingga meningkatkan potensi obat antikanker.

Saat ini, penggunaan terbaik capsaicin adalah sebagai penghilang sakit topikal (*topical painkiller*). Mekanismenya adalah capsaicin menimbulkan sensasi panas yang selanjutnya akan merangsang saraf nyeri untuk berhenti melepaskan mediator nyeri.<sup>26-28</sup>

#### 2.4.2. Aksi Pada Mukosa Lambung

Sifat capsaicin yang larut dalam lemak memudahkan capsaicin menembus taut kedap yang dibentuk oleh membran epitel yang melapisi mukosa lambung. Pada mukosa lambung terdapat ujung saraf bebas neuron aferen yang mempunyai reseptor capsaicin atau sering disebut sebagai reseptor *vanilloid*. Rangsangan capsaicin pada ujung saraf ini menimbulkan rasa perih dan panas.<sup>11</sup>

Neuron aferen primer yang sensitif terhadap capsaicin dan ujung-ujung sarafnya mengekspresikan TRPV-1/VR-1 reseptor vaniloid. Stimulasi terminal saraf kemoreseptif ini oleh  $H^+$  dan bradikinin, dll, akan diikuti oleh pelepasan takinin, somatostatin, dan CGRP (Calcitonin-gene related peptide) yang akan meningkatkan produksi NO yang berfungsi untuk meningkatkan ketahanan mukosa lambung dan membantu proses penyembuhan ulkus.<sup>11</sup>

Dinding arteri pada lambung menerima serat peptidergik ini dalam jumlah yang banyak, dan capsaicin menimbulkan vasodilatasi neurogenik yang diikuti peningkatan aliran darah mukosal. Hiperemia yang disebabkan neuropeptida sensorik dari CGRP neurokinin A dengan NO terlibat dalam *neuron-mediated gastroprotection*.<sup>11</sup>

Pada dosis yang relatif kecil (dosis eksitatorik) capsaicin memberikan pengaruh yang baik bagi mukosa lambung yaitu terjadi peningkatan aliran darah mukosa lambung, peningkatan sekresi mukus, dan peningkatan sekresi  $HCO_3^-$ . Namun pada dosis yang besar (dosis neurotoksik) capsaicin justru mengakibatkan kerusakan neuron aferen yang berperan dalam menjaga keutuhan mukosa lambung.<sup>11</sup> Dosis eksitatorik peroral berkisar antara 0,25 – 0,5 mg/kg berat badan, sedangkan dosis neurotoksik adalah lebih besar dari 100 mg/kg berat badan.<sup>27</sup>

Pada dosis eksitatorik, capsaicin berikatan dengan reseptor VR1 dan menimbulkan reaksi pembukaan kanal kation. Pembukaan kanal ini mengakibatkan terjadinya influks ion calcium ( $Ca^{2+}$ ) dan kemudian terjadi depolarisasi membran. Apabila depolarisasi membran yang terjadi melampaui nilai ambang batas rangsang maka timbul aksi potensial di sepanjang neuron aferen. Aksi potensial inilah yang akan menyebabkan tercetusnya pelepasan CGRP dari ujung saraf bebas.<sup>28</sup>

Dosis neurotoksik capsaicin dapat merusak neuron yang terdapat pada ganglion akar spinal. Pada masa neonatal dosis neurotoksik capsaicin mengakibatkan penghentian transport aksonal NGF (*Neonatal Growth Factor*) dari perifer ke pusat. Hal ini menyebabkan terjadinya kematian sel-sel saraf. Pada saat dewasa dosis neurotoksik capsaicin mengakibatkan influks  $Ca^{++}$  intrasel yang berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan neuron.<sup>28</sup>

Mukosa lambung membutuhkan pasokan darah yang adekuat untuk mempertahankan keutuhannya. Apabila jumlah pasokan darah mengalami penurunan (hipoperfusi) maka mukosa lambung cenderung akan mengalami nekrosis dan terjadi tukak.<sup>20</sup> Pasokan darah yang adekuat ini dipengaruhi oleh adanya *nitric oxide* (NO) yang secara endogen disintesis dari arginin dan oksigen oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang terdapat pada endotel pembuluh darah, saraf, dan makrofag.

Capsaicin merupakan suatu zat yang dapat meningkatkan pembentukan NO. Zat ini bekerja dengan merangsang neuron aferen pada mukosa lambung. Rangsangan tersebut akan mencetuskan pengeluaran CGRP (calcitonin-gene related peptide) yang berperan dalam proses pembentukan NO. Perangsangan oleh capsaicin ini mengakibatkan produksi NO yang memadai sehingga aliran darah mukosa tetap terjaga dan terhindar dari proses nekrosis yang diakibatkan oleh hipoperfusi darah ke jaringan.<sup>11</sup>

## **2.5. Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS)**

Obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Prinsip efek terapeutik obat AINS yaitu kemampuannya dalam menghambat produksi prostaglandin. Enzim pertama pada jalur pembentukan prostaglandin yaitu *cyclooxygenase* (COX). Enzim ini terdapat dalam dua bentuk yaitu *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 merupakan isoform yang ditemukan pada banyak sel dan jaringan normal. COX-1 menghasilkan prostaglandin yang memelihara fungsi organ, melindungi integritas mukosa lambung, dan menghasilkan tromboksan derivat platelet yang berperan dalam agregasi platelet dan vasokonstriksi. Sitokin dan mediator inflamasi yang terdapat selama respon inflamasi menyebabkan produksi COX-2. COX-2 menghasilkan prostaglandin yang memediasi nyeri dan inflamasi.<sup>9,20, 29-31</sup>

### **2.5.1 Mekanisme Kerusakan Mukosa Gastrointestinal Akibat OAINS**

OAINS menghambat produksi prostaglandin dengan menghambat COX. Terhambatnya COX menyebabkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan aliran darah mukosa, kerusakan vaskular, akumulasi leukosit dan

penurunan *cell turnover*, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan mukosa. Diantara semua faktor di atas, kerusakan mikrovaskular berperan penting dalam terjadinya kerusakan mukosa. Prostaglandin E dan I merupakan vasodilator poten yang secara terus menerus dihasilkan oleh endotel vaskular. Terhambatnya sintesis prostaglandin E dan I menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, terjadi peningkatan jumlah neutrofil yang terlekat pada endotel vaskular yang cepat dan signifikan. Perlekatan neutrofil menyebabkan stasis aliran pada mikrovaskular dan kerusakan mukosa melalui iskemia dan pelepasan *oxygen derived free radicals and proteases*.

Pada suatu penelitian pada tikus, penghambat COX-1 selektif menurunkan aliran darah mukosa lambung tanpa mempengaruhi perlekatan leukosit ke *mesenteric venules*. Sebaliknya, penghambat COX-2 selektif meningkatkan perlekatan leukosit namun tidak menurunkan aliran darah mukosa lambung. Hanya terapi bersama penghambat COX-1 dan COX-2 yang dapat merusak mukosa lambung, menunjukkan bahwa penurunan aliran darah mukosa dan peningkatan perlekatan leukosit harus terjadi bersamaan untuk menimbulkan kerusakan mukosa lambung.

Penghambatan sintesis prostaglandin memegang peranan penting dalam kerusakan mukosa akibat OAINS, namun bukan satu-satunya cara. OAINS juga dapat menginduksi kerusakan lokal. Pemberian topikal OAINS meningkatkan permeabilitas gastrointestinal, menyebabkan masuknya *luminal aggressive factors* ke mukosa. OAINS merupakan asam organik lemah. Pada kondisi asam di lambung, OAINS diubah menjadi asam *unionised* yang lebih larut dalam lemak, yang berpenetrasi masuk sel-sel epitel lambung, dimana pH normal. OAINS akan ter-re-ionisasi dan terperangkap di dalam sel, menyebabkan kerusakan lokal.<sup>9,20, 29-31</sup>

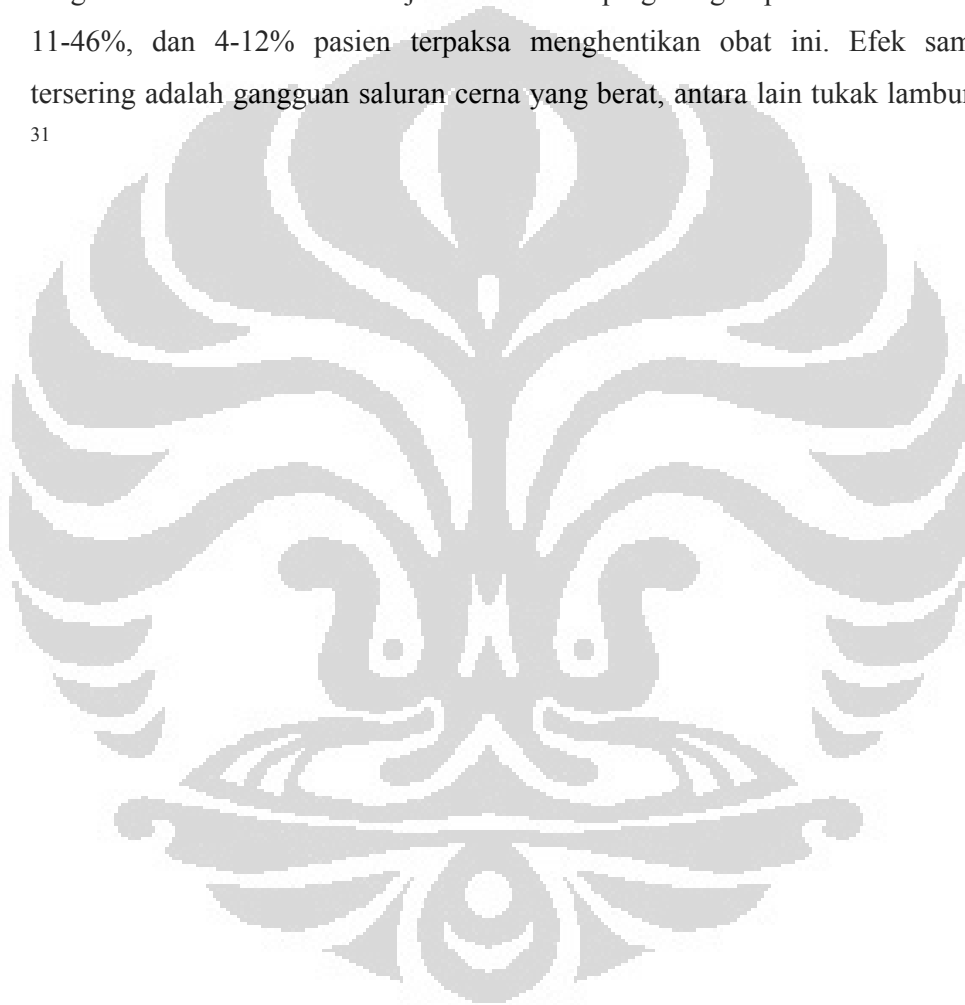
### 2.5.2 Piroksikam

Piroksikam merupakan jenis obat golongan AINS. Obat ini penghambat nonselektif kedua jenis enzim siklooksigenase, yakni COX-1 dan COX-2.<sup>6,28-30</sup> COX-1 terdapat pada hampir semua jaringan, dan berperan dalam fungsi fisiologis normal pada beberapa jaringan (sebagai *house-keeper*). Ekspresi COX-1

yang kontinu pada mukosa saluran cerna bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin termasuk PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> berperan dalam meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, meningkatkan aliran darah mukosa, meningkatkan proliferasi sel. Proses ini akan melindungi mukosa terhadap ulserasi.<sup>30</sup>

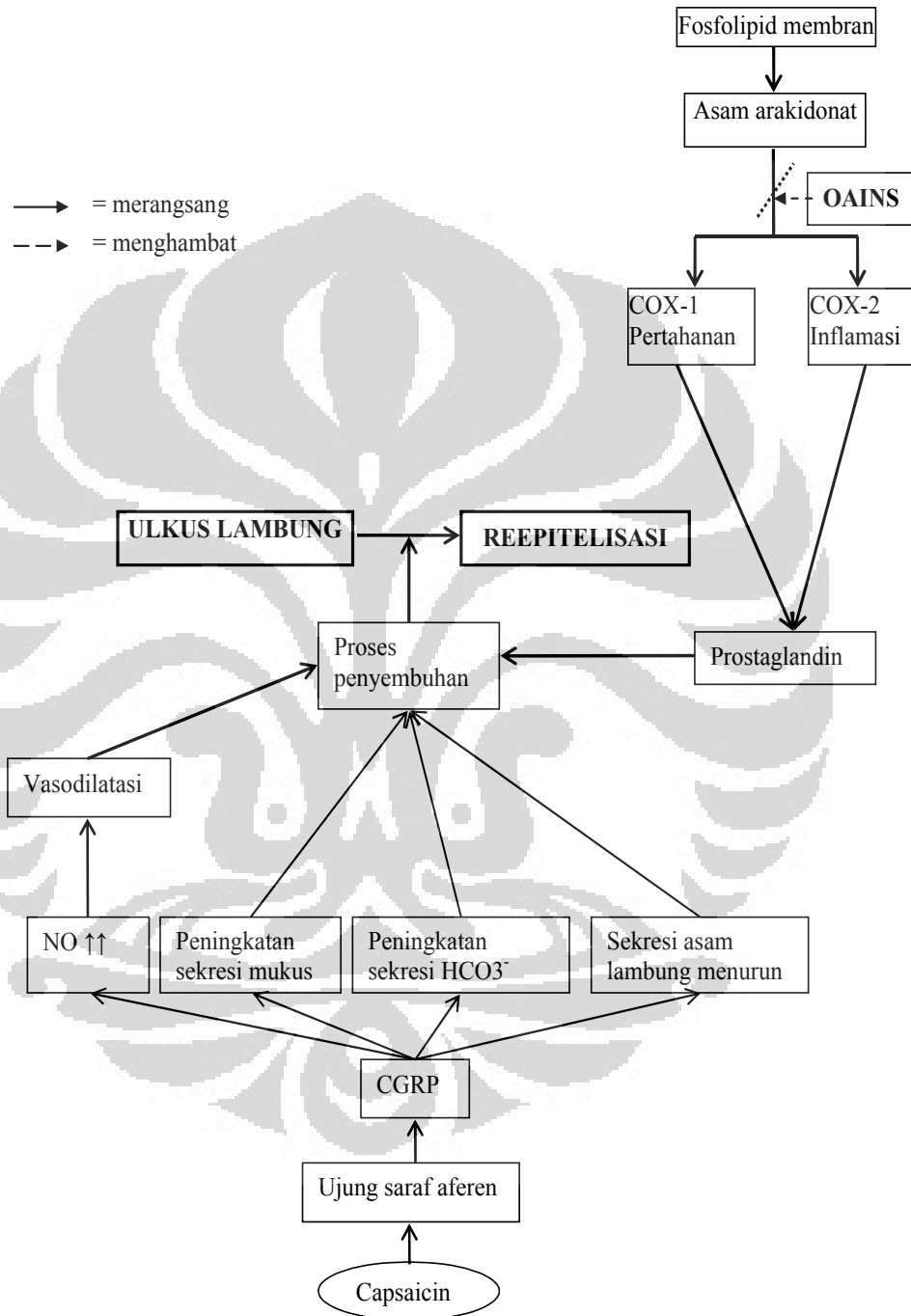
Selain itu, pada konsentrasi tinggi, piroksikam juga menghambat migrasi Sel Polimorfonukler (PMN), menurunkan produksi oksigen radikal, dan menghambat fungsi limfosit.<sup>29</sup> Frekuensi kejadian efek samping dengan piroksikam mencapai 11-46%, dan 4-12% pasien terpaksa menghentikan obat ini. Efek samping tersering adalah gangguan saluran cerna yang berat, antara lain tukak lambung.<sup>29-</sup>

31





## 2.6. Kerangka Konsep



### 3. METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Desain

Penelitian ini menggunakan desain penelitian studi eksperimental untuk mengetahui efek pemberian capsaicin pada ulkus lambung yang telah diberi paparan piroksikam pada tikus.

#### 3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di Animal House Skill Lab Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada bulan Maret 2008 – Agustus 2008.

#### 3.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus Sprague Dawley jantan hasil *breeding* di Animal House Skill Lab Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

#### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### 3.4.1 Kriteria Inklusi

- Sampel telah dipuasakan selama 24 jam sebelum pembuatan ulkus
- Tikus jantan dengan berat badan 150 – 200 gram, usia 3 bulan

##### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

- Tidak terbentuk ulkus pada lambung tikus
- Terjadi perforasi
- Terdapat penyakit penyerta pada sampel
- Terjadi perdarahan pada lambung
- Tikus mati sebelum dilakukan pemeriksaan

#### 3.5 Besar Sampel

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian induk mengenai efek pemberian capsaicin pada ulkus lambung tikus yang telah diberi paparan obat anti inflamasi steroid, deksametason, dan kafein yang dilakukan oleh enam orang peneliti.

Jumlah kelompok dalam penelitian induk adalah 14 kelompok, yaitu :

1. Kelompok kontrol : setelah induksi ulkus tidak mendapat perlakuan
2. Kelompok perlakuan 1 : setelah induksi ulkus diberikan capsaicin per oral.
3. Kelompok perlakuan 2 : setelah induksi ulkus diberikan aspirin per oral.
4. Kelompok perlakuan 3 : setelah induksi ulkus diberikan ibuprofen per oral.
5. Kelompok perlakuan 4 : setelah induksi ulkus diberikan indometasin per oral.
6. Kelompok perlakuan 5 : setelah induksi ulkus diberikan deksametason per oral.
7. Kelompok perlakuan 6 : setelah induksi ulkus diberikan kafein per oral.
8. Kelompok perlakuan 7 : setelah induksi ulkus diberikan piroksikam per oral.
9. Kelompok perlakuan 8 : setelah induksi ulkus diberikan aspirin dan capsaicin per oral.
10. Kelompok perlakuan 9 : setelah induksi ulkus diberikan ibuprofen dan capsaicin per oral.
11. Kelompok perlakuan 10 : setelah induksi ulkus diberikan indometasin dan capsaicin per oral.
12. Kelompok perlakuan 11 : setelah induksi ulkus diberikan deksametason dan capsaicin per oral.
13. Kelompok perlakuan 12 : setelah induksi ulkus diberikan kafein dan capsaicin per oral.
14. Kelompok perlakuan 13 : setelah induksi ulkus diberikan piroksikam dan capsaicin per oral.

Jumlah sampel dalam penelitian ini dihitung berdasarkan jumlah dalam kelompok induk. Karena terdapat 14 kelompok, maka berdasarkan rumus Federer jumlah sampel minimal adalah :

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

t = kelompok perlakuan

n = jumlah ulangan

Berdasarkan rumus diatas, dengan  $t = 14$ , didapatkan jumlah sampel pada percobaan ini:

$$(14-1)(n-1) \geq 15$$

$$(n - 1) \geq 1,15$$

$$n \geq 2,15$$

$$n = 3$$

$$\text{Besar sampel (N)} = t \times n$$

$$= 14 \times 3$$

$$= 42 \text{ ekor tikus}$$

Dalam penelitian ini, penulis hanya menulis dan membahas efek capsaicin pada ulkus lambung tikus yang diberi paparan piroksikam. Dengan demikian kelompok perlakuan yang termasuk dalam cakupan penelitian penulis adalah kelompok kontrol, kelompok perlakuan capsaicin (2), kelompok perlakuan piroksikam (8), dan kelompok perlakuan piroksikam dan capsaicin (14). Sehingga jumlah hewan yang digunakan 12 ekor, dibagi dalam 4 kelompok dengan masing-masing 3 ekor per kelompok yang dipilih secara acak.

### 3.6 Alat dan Bahan

Alat yang di gunakan dalam penelitian ini adalah :

- Sonde
- *Syringe*
- Kandang tikus
- Benang *catgut* dan jarum ukuran 3.0
- Peralatan bedah minor (*minor set*)
- *Cotton bud*
- *Scanner* Canon CanoScan 3200
- Papan *Styrofoam*

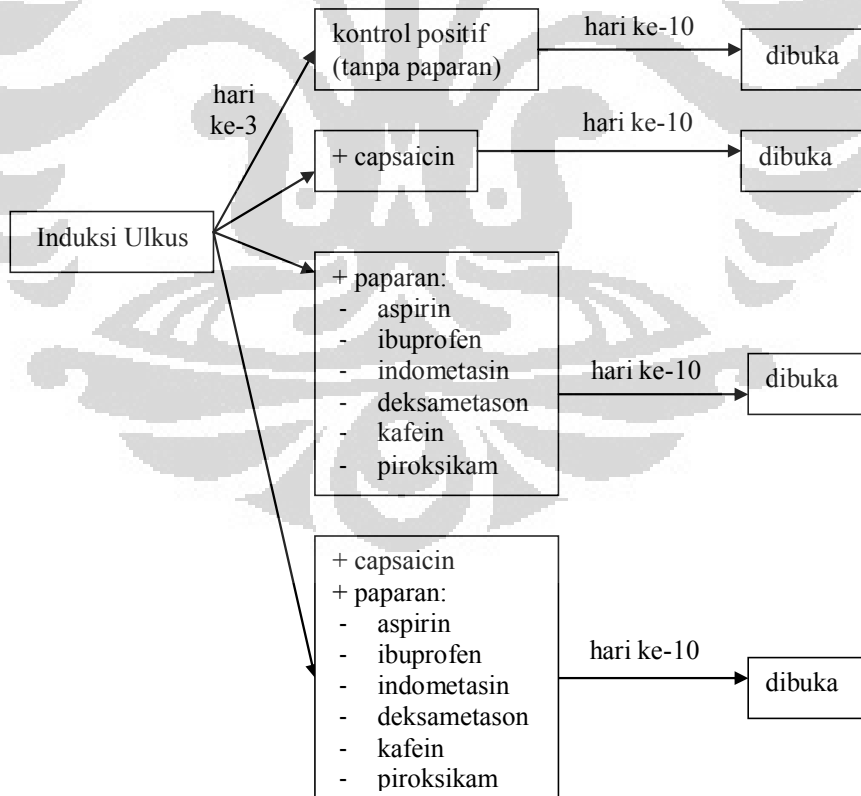
### Bahan

- *8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide* (MP Biomedical CAT NO: 190239; LOT NO. 1560F)
- Asam asetat glacial
- NaCl 0,9%

- *Povidone iodine*
- Formalin
- Ether
- Aspirin, ibuprofen, indometasin, deksametason, piroksikam, kafein

### 3.7 Cara Kerja<sup>32</sup>

Langkah-langkah kerja yang dilakukan dalam penelitian ini terdiri dari (1) induksi atau pembuatan ulkus, (2) pemberian paparan pada tikus, (3) pemberian capsaicin pada tikus, dan (4) pemeriksaan luas ulkus. Pemberian paparan (OAINS, deksametason, dan kafein) dan capsaicin dilakukan setelah hari ketiga pemberian ulkus. Sedangkan pemeriksaan luas ulkus dilakukan setelah hari ke-10 induksi ulkus.



Gambar 3.1 Prosedur Cara Kerja Penelitian

### 3.7.1 Prosedur Pembuatan Ulkus

- Tikus dipuasakan selama 24 jam
- Peralatan bedah steril disiapkan
- Tikus yang telah dipuasakan, dibius dengan ether
- Tikus difiksasi pada papan fiksasi
- Dilakukan tindakan aseptis dengan pemberian *povidon iodine*
- Kulit abdomen diinsisi dan disisihkan ke tepi
- Insisi lapisan otot sampai peritoneum terbuka, cavum peritoneum dibuka dan dipertahankan dengan klem/hag
- Lambung tikus dikeluarkan
- Dinding lambung kiri dioleskan asam asetat glacial dengan menggunakan *cotton bud* dan ditahan hingga 60 detik. Kemudian dibersihkan dan dibilas dengan NaCl 0,9%
- Lambung kembali dimasukkan pada posisi semula
- Jahit lapis demi lapis mulai dari peritoneum, otot, lalu kulit
- Tikus pasca operasi diletakkan pada satu kandang sendiri

### 3.7.2 Prosedur pemberian

#### 3.7.2.1 Prosedur pemberian paparan

Piroksikam di berikan dengan sonde langsung ke gaster pada hari ketiga setelah pembuatan ulkus dengan dosis pada tikus 3 mg/kg, q24h.<sup>33</sup>

#### 3.7.2.2 Prosedur pemberian capsaicin

- Capsaicin dilarutkan dalam minyak sayur dan diberikan secara enteral menggunakan sonde.
- Dosis pemberian capsaicin pada 1 tikus = 10 mg/kgBB/hari =  $10/1000 \times (150-200) = 1,5-2$  mg/hari → 2 mg/hari.

### 3.7.3 Teknik Pemeriksaan Luas Ulkus

- Lambung dipisahkan dari esofagus dan duodenum.
- Lambung diinsisi menyusuri kurvatura mayor hingga sisi dalam lambung tampak terpisah dua bagian.

- Preparat dipindai dengan menggunakan *scanner* dengan menggunakan papan standar dari *styrofoam* agar jaringan tidak menempel pada kaca *scanner*
- Pemindaian dilakukan dengan resolusi dengan resolusi 150 dpi
- Luas ulkus dihitung dengan grid ukuran 1x1mm pada program Adobe Photoshop

### 3.8 Definisi Operasional

- Ulkus lambung adalah suatu gambaran bulat atau oval, bergaung, dengan ukuran lebih dari 5 mm kedalaman submukosa pada mukosa lambung akibat terputusnya kontinuitas atau integritas mukosa lambung.<sup>6</sup>
- Capsaicin merupakan suatu senyawa yang ditemukan di cabai. Capsaicin memiliki efek gastroprotektif. Neuron sensorik yang sensitif terhadap capsaicin akan melepaskan CGRP, yang kemudian meningkatkan prostaglandin sitoprotektif (PGI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub>) pada jaringan lambung.
- Piroksikam merupakan obat golongan AINS yang menghambat enzim COX secara nonselektif. Obat ini digunakan digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan memiliki efek pada menurunnya ketahanan mukosa lambung.

### 3.9 Identifikasi Variabel

Variabel bebas : capsaicin

Variabel tergantung : luas ulkus

### 3.10 Rencana Manajemen dan Analisis Data

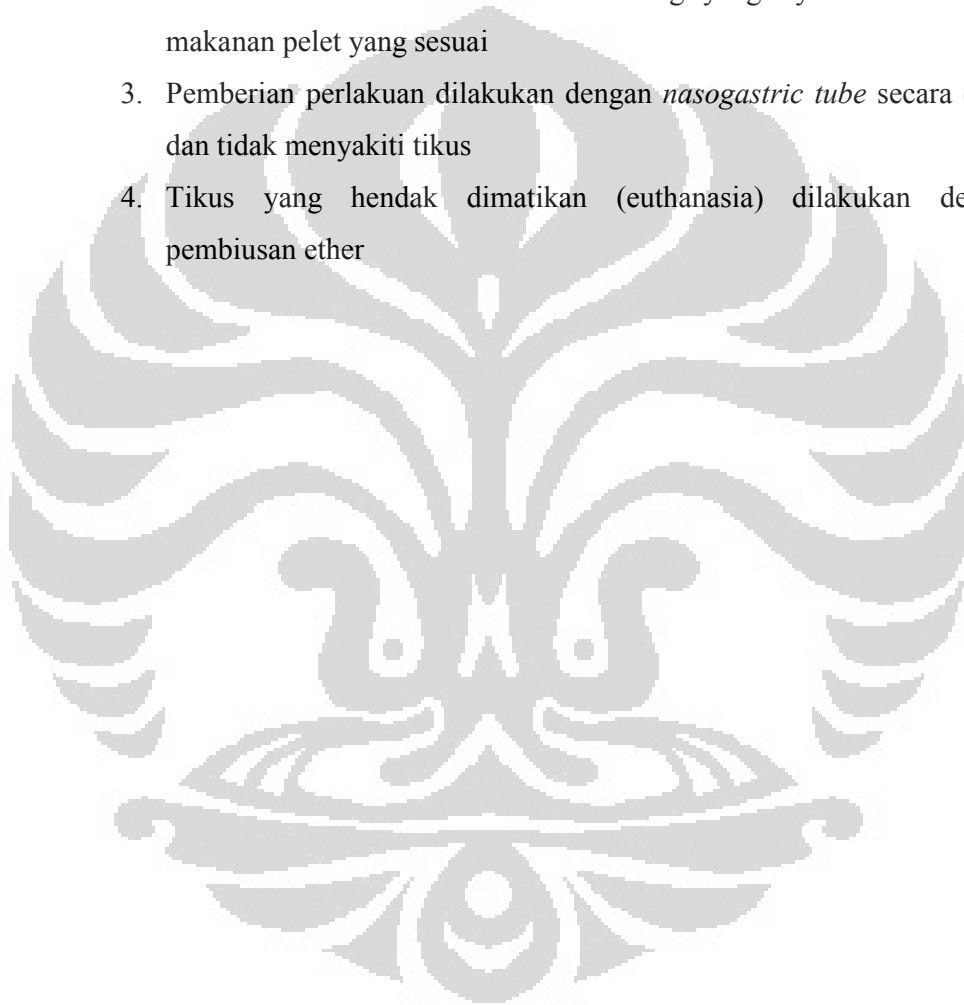
- Variabel = variabel numerik (jumlah capsaicin dan luas ulkus)
- Skala pengukuran = skala numerik rasio (jumlah capsaicin dan luas ulkus mempunyai nilai nol alami)
- Hipotesis = hipotesis komparatif (membandingkan besar ulkus yang diberi berbagai perlakuan).
- Uji hipotesis = Dilakukan uji *one-way anova* bila memenuhi syarat sebaran data normal serta bila  $p < 0,05$  dilakukan analisis *post-hoc*. Atau dilakuakn uji Kruskal-Wallis bila tidak memenuhi syarat sebaran

data normal. Serta bila  $p < 0,05$  dilakukan uji *post-hoc* menggunakan uji Mann-Whitney.

### 3.11 Masalah Etika

Implikasi etik percobaan pada hewan:

1. Hewan coba dipelihara dalam animal house yang memenuhi syarat
2. Hewan coba diletakkan dalam kandang yang nyaman dan diberi makanan pelet yang sesuai
3. Pemberian perlakuan dilakukan dengan *nasogastric tube* secara cepat dan tidak menyakiti tikus
4. Tikus yang hendak dimatikan (euthanasia) dilakukan dengan pembiusan ether





## 4. HASIL

### 4.2 Rerata Luas Ulkus

Hasil rerata luas ulkus pada kelompok yang dianalisis di tampilkan pada tabel 4.2.

**Tabel 4.1 Rerata Luas Ulkus pada Kelompok yang Dinalisis**

Perlakuan	N	Rerata Luas Ulkus (mm <sup>2</sup> )	Standar Deviasi
Kontrol	3	5,33	3,21
Capsaicin	3	2	1
Piroksikam	3	12,33	10,26
Piroksikam + capsaicin	3	9,67	1,53

Berdasarkan uji normalitas data didapatkan sebaran data masing-masing data normal. Selanjutnya dilakukan uji hipotesis untuk membuktikan adanya perbedaan antara masing-masing perlakuan. Oleh karena uji hipotesis digunakan untuk mengetahui hipotesis komparatif pada data numerik lebih dari 2 kelompok tidak berpasangan yang memiliki distribusi normal, maka dilakukan uji *one-way anova*.

Pada analisis *post-hoc* didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok 1 (capsaicin) ( $p=0,476$  CI 95% -6,96 - 13,60). Kelompok kontrol dengan kelompok 4 (piroksikam dan capsaicin) juga tidak didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,359$  CI 95% -14,60 - 5,93). Kelompok 1 (Capsacin) dengan kelompok 4 (piroksikam dan capsaicin) tidak pula didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,123$  CI 95% -17,93 - 2,60). Selain itu, kelompok 3 (piroksikam) dan kelompok kontrol tidak pula menunjukkan perbedaan bermakna ( $p=0,155$  CI 95% -3,27 - 17,27). Sedangkan antara kelompok perlakuan yang diberi capsaicin dengan kelompok perlakuan yang diberi piroksikam terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,049$  CI 95% 0,06 - 20,6 ).

Dan, kelompok 3 (piroksikam) dan kelompok 4 (piroksikam dan capsaicin) tidak ditemukan perbedaan bermakna ( $p = 0,566$  CI 95% -7,60 – 12,93).

#### 4.2 Gambar Makroskopis Ulkus Lambung

Gambar ulkus pada masing-masing perlakuan ditunjukkan pada gambar 4.1, gambar 4.2, gambar 4.3, dan Gambar 4.4.



**Gambar 4.1 Ulkus pada kelompok kontrol**



**Gambar 4.2 Ulkus pada Kelompok Capsaicin**



**Gambar 4.3 Ulkus pada kelompok Piroksikam**



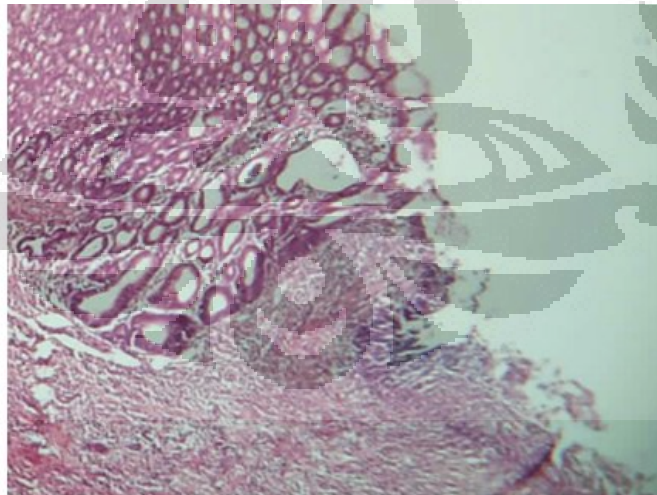
**Gambar 4.4 Ulkus pada Kelompok Piroksikam dan Capsaicin**

### 4.3 Gambaran Mikroskopis Ulkus Lambung

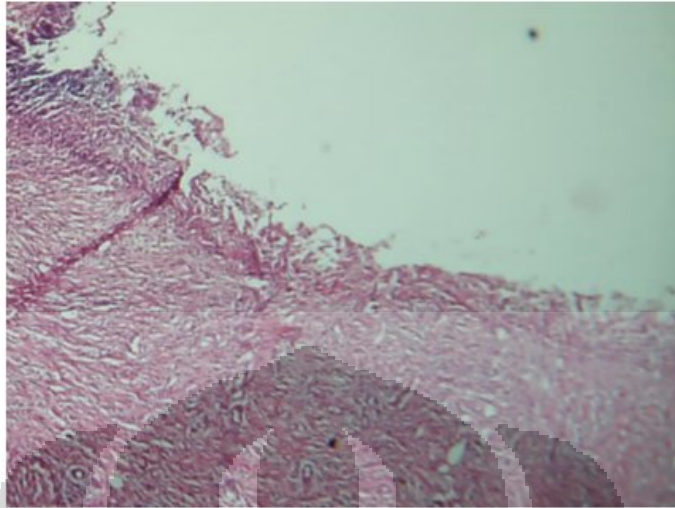
Gambaran mikroskopis ulkus lambung ditunjukkan pada gambar 4.5, gambar 4.6, gambar 4.7, dan gambar 4.8.



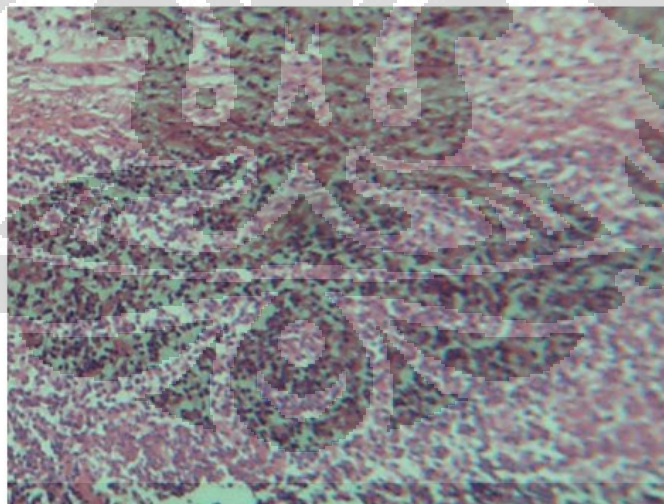
**Gambar 4.5. Ulkus Lambung (pembesaran 200x)**



**Gambar 4.6. Tepi ulkus (pembesaran 400x)**



**Gambar 4.7. Dasar ulkus (pembesaran 400x)**



**Gambar 4.8. Jaringan granulasi pada proses penyembuhan ulkus (pembesaran 400x)**

## 5. PEMBAHASAN

Rata-rata luas ulkus hasil induksi asam asetat pada lambung tikus hari ke-10 pada kelompok kontrol adalah  $5,33 \text{ mm}^2$ . Pemberian capsaicin per oral pada tikus mungkin dapat mempercepat penyembuhan. Kelompok tikus yang mendapat capsaicin per oral saja menunjukkan rata-rata luas ulkus yang sedikit lebih kecil yakni  $2 \text{ mm}^2$ , namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Rata-rata luas ulkus lebih kecil menunjukkan waktu penyembuhan ulkus yang lebih cepat.

Capsaicin mempercepat proses penyembuhan ulkus lambung yang diinduksi asam asetat. Capsaicin dapat meningkatkan aliran darah mukosa lambung, meningkatkan sekresi mukus, dan meningkatkan sekresi  $\text{HCO}_3^-$ . Capsaicin bekerja dengan merangsang neuron aferen pada mukosa lambung, yang akan mencetuskan pengeluaran CGRP yang membentuk NO. NO akan menimbulkan vasodilatasi neurogenik, yang diikuti peningkatan aliran darah mukosa, yang penting pada proses penyembuhan ulkus.<sup>5-6,11</sup> Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian terdahulu oleh Kang JY,dkk.<sup>6</sup>

Pemberian piroksikam pada ulkus yang diinduksi asam asetat menghasilkan rata-rata luas ulkus yang lebih besar. Piroksikam memberikan efek buruk pada ulkus lambung. kelompok perlakuan yang diberi piroksikam memiliki rata-rata luas ulkus  $12,33 \text{ mm}^2$ , Sedangkan kontrol memiliki rata-rata luas ulkus  $5,33 \text{ mm}^2$ . Meskipun begitu hasil ini secara statistik tidak bermakna. Piroksikam merupakan OAINS non selektif yang menghambat enzim COX-1 dan COX-2.<sup>29-31</sup> Hambatan pada kedua enzim ini menghambat sintesis prostaglandin sehingga terjadi vasokonstriksi dan menghambat proses penyembuhan ulkus.<sup>9,29-31</sup>

Pemberian capsaicin pada kelompok tikus yang juga diberi piroksikam mungkin dapat mempercepat penyembuhan ulkus jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberi piroksikam saja, walaupun secara statistik tidak bermakna. Hal ini terlihat dari rata-rata luas ulkus pada kelompok piroksikam dan capsaicin sebesar  $9,67 \text{ mm}^2$  dan pada kelompok yang diberi piroksikam saja sebesar  $12,33 \text{ mm}^2$ . Capsaicin dan piroksikam bekerja pada proses yang sama

dalam proses penyembuhan ulkus yakni regulasi mikrosirkulasi lambung. Sehingga, pemberian piroksikam yang menyebabkan vasokonstriksi mikrosirkulasi lambung akibat hambatan sintesis prostaglandin dapat diimbangi oleh vasodilatasi yang terjadi akibat pemberian capsaicin.

Perbandingan rata-rata luas ulkus pada masing-masing kelompok perlakuan hampir semua menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik, kecuali antara kelompok capsaicin dengan kelompok piroksikam (lampiran 2). Namun, jika dilihat hanya dengan nilai rata-rata saja hubungan ini mungkin ada. Karena itu, jika besar sampel penelitian kami diperbesar, mungkin hubungan ini akan lebih terlihat.

Adanya data hasil penelitian yang tidak bermakna pada penelitian ini mungkin disebabkan pada kelemahan pada pelaksanaan metodologi penelitian kami. Pada penelitian kami metode induksi ulkus menggunakan teknik aplikasi serosa. Pada metode ini, kami menggunakan modifikasi yakni mengaplikasikan asam asetat menggunakan *cotton bud*. Teknik aplikasi serosa dengan modifikasi yang kami lakukan belum terbukti apakah dapat membentuk ulkus yang representatif. Selain itu, saat induksi ulkus, penekanan *cotton bud* pada tunika serosa mungkin tidak sama pada setiap hewan coba sehingga hal ini mungkin berpengaruh pada hasil yang secara statistik tidak bermakna. Meskipun begitu, beberapa penelitian menggunakan teknik aplikasi serosa dan teknik aplikasi serosal, yang sampai saat ini merupakan teknik terbaik dan termudah dalam menginduksi ulkus.<sup>5-6,32</sup>

Selain itu, proses laparotomi yang dilakukan pada tikus tidaklah mudah. Hal ini terbukti dari 42 tikus yang dilaparotomi, 3 tikus mati sebelum pengukuran luas ulkus dapat dilakukan (lampiran 1).

Dan pada penelitian ini, kriteria penyembuhan hanya dihitung berdasarkan rata-rata luas ulkus. Proses penyembuhan ulkus dibuktikan secara histologis tidak pada semua data. Padahal, proses penyembuhan ulkus melibatkan interaksi komponen seluler pada ulkus tersebut.



## 6. KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian di atas, dapat diambil kesimpulan:

- a. Capsaicin tidak terbukti mampu mempercepat penyembuhan ulkus lambung pada tikus yang diberi paparan piroksikam.
- b. Capsaicin tidak terbukti mampu mempercepat penyembuhan ulkus lambung pada tikus yang tidak diberi paparan piroksikam.
- c. Piroksikam tidak terbukti mampu memperlambat penyembuhan ulkus lambung pada tikus.
- d. Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian capsaicin dengan pemberian piroksikam dalam proses penyembuhan ulkus lambung pada tikus.
- e. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian capsaicin dengan pemberian piroksikam dan capsaicin dalam proses penyembuhan ulkus lambung pada tikus.
- f. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian piroksikam dengan pemberian piroksikam dan capsaicin dalam proses penyembuhan ulkus lambung pada tikus.

### 6.2 Saran

Berdasarkan dari hasil yang diperoleh, penelitian ini masih perlu dilanjutkan terutama dalam hal-hal sebagai berikut:

- a. Diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih banyak dengan metode pembuatan ulkus aplikasi serosal yang menggunakan alat yang lebih standar dan penilaian histologis ulkus.
- b. Diperlukan penelitian lebih lanjut pada manusia untuk membuktikan apakah capsaicin dapat berpengaruh dalam mempercepat proses penyembuhan ulkus lambung.



**DAFTAR PUSTAKA**

1. Valle JD. Peptic ulcer disease and related disorder. In : Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison's principle of internal medicine. 17th ed. US : McGrawHill; 2008. p.1865.
2. Tarigan Pengarapen. Tukak gaster dalam buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi IV. Editor: Sudoyo AW, et al. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006. p. 340-6
3. Kang JY, LaBrooy SJ, Yap I, Guan R, Lim KP, Math MV, et al. Racial differences in peptic ulcer frequency in singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 1987; 2 :239-44.
4. Kang, J. Y., K. G. Yeoh, H. P. Chia, H. P. Lee, Y. W. Chia, R. Guan, and I. Yap. Chili-protective factor against peptic ulcer? *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 576–579 .
5. Kang JY, Teng CH, Wee A, Chen FC. Effect of capsaicin on ethanol induced gastric mucosal injury in the rat. *Gut* 1995; 36 : 664-9
6. Kang JY, Teng CH, Chen FC. Effect of capsacicin and cimetidine on the healing of acetic acid induced gastric ulceration in the rat. *Gut* 1996; 38 : 832-6.
7. Gyula Mozsik, Janos Szolcsanyi, Istvan Racz . Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol* 2005 September 7;11(33):5180-5184.
8. Harada N, Okajima K, Uchiba M, Katsuragi T. Contribution of capsaicin-sensitive sensory neurons to stress-induced increases in gastric tissue levels of prostaglandins in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285:G1214-24.
9. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. NSAIDS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's : The pharmacological basis of therapeutics*. 11th edition. USA: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 673-77.
10. Tarnawski AS. Cellular and molecular mechanisms of ulcer healing. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50; S24–S33.

11. Holzer P dan Pabst M. Visceral Afferent Neurons : Role in Gastric Mucosal Protection. *News Physiol Sci*, 1999, 14 : 201-206.
12. Aihara, et al. Mechanism Underlying Capsaicin-stimulated HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Secretion in the Stomach- comparison with Mucosal Acidification. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. June 28, 2005.
13. Baker Henry J., Lindsey J. Russell, Weisbroth Steven H. The laboratory rat vol. 1 biology and diseases. USA: Academic Press; 1979. p. 78-9.
14. Ganong WF. Gastrointestinal function. In: Ganong WF, editor. *Review of medical physiology*. 21<sup>st</sup> Edition. Singapore: McGraw Hill Medical Publishing; 2001 p. 467-513.
15. Gartner LP, Hiatt JL. Digestive system. In: Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 2<sup>nd</sup> ed. USA: WB Saunders; 2003. p. 392-6.
16. Junquiera L.C, Carneiro J, Kelley R.O. *Basic Histology*. 10<sup>th</sup> edition, Washington: Lange; 2003. p. 316-23.
17. Sherwood L. Stomach. In: Sherwood L. *Human physiology: from cells to systems*. 5<sup>th</sup> edition. USA: Brooks/Cole; 2003. p.606-12
18. Valle JD, Chey WD, Scheiman JM. Acid peptic disorder. Dalam: Yamada T, et.al. *Yamada's Textbook of Gastroenterology* 4th Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2003
19. Corwin EJ. *Pathophysiology*. 3rd Edition. USA:Lippincott Williams & Wilkins. 2008
20. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008;*135*:41-60.
21. Liu C, Crawford JM. Peptic ulcers. In: In: Kumar, Abbas, Fausto. *Robbins and Cotran: pathologic basis of disease*. 7th ed. China: Elsevier Saunders, 2005; p. 816-19.
22. Tarnawski A. Cellular and molecular mechanism of gastrointestinal ulcer healing. *Digestive diseases and sciences* 2005; 50 (1):s34-3
23. M Li, Soldato P, Wallace J. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: Shifting the angiogenic balance. *PNAS* 2002; 99(20);13243–13247.

24. Halter F, Tarnaswki AS, Schmassmann, Peskar BM. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing. *Gut* 2001;49:443-453.
25. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General: Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on Capsaicin. c2002 Available from: [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html).
26. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms. *Pharmacological reviews*. Vol. 51, Issue 2, 159-212, June 1999.
27. Davidson MW. 2004. Capsaicin. Diunduh dari: <http://micro.magnet.fsu.edu/phytochemicals/pages/capsaicin.html>.
28. Warzecha Z, Dembinski A, Jaworek J, Ceranowicz P, Szlachcic A, Walocha J, Konturek SJ. Role of sensory nerves in pancreatic secretion and caerulein-induced pancreatitis. *J Physiol Pharmacol*. 1997 Mar;48(1):43-58
29. Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed. USA : McGrawHill; 2004. p. 576-87.
30. Feldmann M. Cyclooxygenase and GI mucosal Protection. A quarterly clinical review. 2001;4:57
31. Gan S, Wilmana PF. Analgesik Anti-piretik Anti Inflamasi Non Steroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam : Gan S, Setiabudy R, Nafrialdi (editor). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2007. h. 241
32. Okabe S, Amagese S. An overview of acetic acid ulcer models-the history and state of the art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull*. 2005 Aug; 28 (8): 1321-41.
33. Grant K. Rat medication guide: piroxicam. c2006 [cited 2007 May 24]. Available from: <http://ratguide.com/meds/>.

### Lampiran 1 Hasil Percobaan Seluruh Kelompok

No. Tikus	Keterangan tikus	Luas ulkus (1 kotak = 1mm X 1mm = 1mm <sup>2</sup> )
1 – a	Kontrol	3
1 – b	Kontrol	9
1 – c	Kontrol	4
2 – a	Capsaicin	1
2 – b	Capsaicin	2
2 – c	Capsaicin	3
3 – a	Aspirin	30
3 – b	Aspirin	41
3 – c	Aspirin	102
4 – a	Ibuprofen	10
4 – b	Ibuprofen	13
4 – c	Ibuprofen	15
5 – a	Indometasin	95
5 – b	Indometasin	13
5 – c	Indometasin	13
6 – a	Deksametason	4
6 – b	Deksametason	18
6 – c	Deksametason	-
7 – a	Kafein	6
7 – b	Kafein	15
7 – c	Kafein	4
8 – a	Piroksikam	1
8 – b	Piroksikam	15
8 – c	Piroksikam	21
9 – a	Aspirin + Capsaicin	17
9 – b	Aspirin + Capsaicin	22
9 – c	Aspirin + Capsaicin	12
10 – a	Ibuprofen + Capsaicin	13
10 – b	Ibuprofen + Capsaicin	0
10 – c	Ibuprofen + Capsaicin	2
11 – a	Indometasin + Capsaicin	0
11 – b	Indometasin + Capsaicin	0
11 – c	Indometasin + Capsaicin	0
12 – a	Deksametason + Capsaicin	15
12 – b	Deksametason + Capsaicin	10
12 – c	Deksametason + Capsaicin	-
13 – a	Kafein + Capsaicin	4
13 – b	Kafein + Capsaicin	1
13 – c	Kafein + Capsaicin	-
14 – a	Piroksikam + Capsaicin	11
14 – b	Piroksikam + Capsaicin	8
14 – c	Piroksikam + Capsaicin	10

Universitas Indonesia

## Lampiran 2 Perhitungan Statistik

Case Processing Summary

		Cases						
		Valid		Missing		Total		
		N	Percent	N	Percent	N	Percent	
skorpiro	varpiro	1,00	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
		2,00	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
		8,00	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
		14,00	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%



## Descriptives

varpiro			Statistic	Std. Error	
skorpiro	1,00	Mean	5,3333	1,85592	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		-2,6521
			Upper Bound		13,3187
		5% Trimmed Mean	.		
		Median	4,0000		
		Variance	10,333		
		Std. Deviation	3,21455		
		Minimum	3,00		
		Maximum	9,00		
		Range	6,00		
		Interquartile Range	.		
		Skewness	1,545		1,225
		Kurtosis	.		.
	2,00	Mean	2,0000	,57735	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		-,4841
			Upper Bound		4,4841
		5% Trimmed Mean	.		
		Median	2,0000		
		Variance	1,000		
		Std. Deviation	1,00000		
		Minimum	1,00		
		Maximum	3,00		
		Range	2,00		
		Interquartile Range	.		
		Skewness	,000		1,225
		Kurtosis	.		.
	8,00	Mean	12,3333	5,92546	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		-13,1619
			Upper Bound		37,8285
		5% Trimmed Mean	.		
		Median	15,0000		
		Variance	105,333		
		Std. Deviation	10,26320		
		Minimum	1,00		
		Maximum	21,00		
		Range	20,00		
		Interquartile Range	.		
		Skewness	-1,090		1,225
		Kurtosis	.		.
	14,00	Mean	9,6667	,88192	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		5,8721
			Upper Bound		13,4612
		5% Trimmed Mean	.		
		Median	10,0000		
		Variance	2,333		
		Std. Deviation	1,52753		
		Minimum	8,00		
		Maximum	11,00		
		Range	3,00		
		Interquartile Range	.		
		Skewness	-,935		1,225
		Kurtosis	.		.

### Tests of Normality

varpiro	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
skorpiro 1,00	,328	3	.	,871	3	,298
2,00	,175	3	.	1,000	3	1,000
8,00	,269	3	.	,949	3	,567
14,00	,253	3	.	,964	3	,637

a. Lilliefors Significance Correction

### ANOVA

skorpiro

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	188,667	3	62,889	2,114	,177
Within Groups	238,000	8	29,750		
Total	426,667	11			

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: skorpiro

LSD

(I) varpiro	(J) varpiro	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1,00	2,00	3,33333	4,45346	,476	-6,9364	13,6030
	8,00	-7,00000	4,45346	,155	-17,2697	3,2697
	14,00	-4,33333	4,45346	,359	-14,6030	5,9364
2,00	1,00	-3,33333	4,45346	,476	-13,6030	6,9364
	8,00	-10,33333*	4,45346	,049	-20,6030	-,0636
	14,00	-7,66667	4,45346	,123	-17,9364	2,6030
8,00	1,00	7,00000	4,45346	,155	-3,2697	17,2697
	2,00	10,33333*	4,45346	,049	,0636	20,6030
	14,00	2,66667	4,45346	,566	-7,6030	12,9364
14,00	1,00	4,33333	4,45346	,359	-5,9364	14,6030
	2,00	7,66667	4,45346	,123	-2,6030	17,9364
	8,00	-2,66667	4,45346	,566	-12,9364	7,6030

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Keterangan :

- Kelompok Kontrol → 1
- Kelompok Capsaicin → 2
- Kelompok Piroksikam → 8
- Kelompok Piroksikam dan Capsaicin → 14