



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERAN CAPSAICIN DALAM MEMPERCEPAT
PENYEMBUHAN ULKUS PADA LAMBUNG YANG DIBERI
PAPARAN DEKSAMETASON:
SUATU STUDI PADA TIKUS**

SKRIPSI

**HARRIS
0105000832**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2009**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERAN CAPSAICIN DALAM MEMPERCEPAT
PENYEMBUHAN ULKUS PADA LAMBUNG YANG DIBERI
PAPARAN DEKSAMETASON:
SUATU STUDI PADA TIKUS**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana
kedokteran.**

**HARRIS
0105000832**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER UMUM
JAKARTA
JUNI 2009**

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Harris

NPM : 0105000832

Tanda tangan :

Tanggal : 30 Juni 2009

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Harris
NPM : 0105000832
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Peran Capsaicin Dalam Mempercepat
Penyembuhan Ulkus Pada Lambung Yang diberi
Paparan Deksametason: Suatu Studi Pada Tikus

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 M.Biomed ()

Penguji : dr. Elisna Syahrudin SpP Ph.D ()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 30 Juni 2009

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan anugerahNya yang diberikan pada penulis sehingga laporan penelitian dengan judul “Peran Capsaicin Dalam Mempercepat Penyembuhan Ulkus Pada Lambung Yang Diberi Paparan Deksametason” ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulisan laporan penelitian ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan untuk memperoleh gelar akademis Pendidikan Kedokteran Umum Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah memberi bantuan dan bimbingan pada penulis dalam menyelesaikan laporan penelitian ini. Ucapan terima kasih ditujukan kepada:

1. dr. Gregory Budiman M.Biomed yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan nasihat dan bantuan kepada penulis selama pembuatan proposal, pelaksanaan penelitian dan pembuatan laporan penelitian.
2. Dr. dr. Ernie H. Purwaningsih MS yang telah memberikan saran selama pembuatan proposal penelitian.
3. Pak Dino yang telah membantu dalam menyediakan dan merawat hewan percobaan serta memberi bantuan mengenai perawatan, dan pemberian obat pada hewan coba.
4. Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah menyediakan tempat dan alat untuk penelitian.
5. Kepada Pak Heri dan Sheila Sheha yang telah membantu dalam menyelesaikan analisa statistika.
6. Terima kasih atas do'a, saran, kritik, dan dukungan dari Ibu, Bapak, dan Adik. Achmad Kautsar, Diana Andarini, Dewi Puspito Sari, Ernadia Wulansari, dan M. Anggawiyatna atas kerja samanya dalam penelitian ini.
7. Kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu selama penelitian berlangsung.

Sekali lagi, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya. Penulis berharap semoga Allah SWT membalas kebaikan yang telah diberikan pada penulis dan selalu melimpahkan rahmatNya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyajian laporan penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karenanya penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dengan tangan terbuka sehingga nantinya menjadi bahan pelajaran bagi penulis dan dorongan untuk menulis karya ilmiah selanjutnya.

Akhir kata semoga karya ilmiah dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya.

Jakarta, Juni 2009

Penulis

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Harris
NPM : 0105000832
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Skripsi

demikian demi 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: " Peran Capsaicin Dalam Memprecepat Penyembuhan Ulkus Pada Lambung Yang diberi Paparan Deksmetason: Suatu Studi Pada Tikus" 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 menjalani 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.

Dibuat di : Jakarta
Pada tanggal : 30 Juni 2009
Yang menyatakan,

(Harris)

ABSTRAK

Nama : Harris
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Judul : Peran Capsaicin Dalam Memprecepat Penyembuhan Ulkus Pada Lambung Yang diberi Paparan Deksametason: Suatu Studi Pada Tikus

Ulkus peptikum adalah hilangnya sel epitel yang mencapai atau menembus mukularis mukosa dengan diameter kedalaman < 5 mm. Ulkus dapat terjadi akibat produksi mukus yang terlalu sedikit atau produksi asam yang berlebihan. Salah satu obat yang sering digunakan dalam praktek dokter dan dapat menimbulkan efek samping ulkus peptikum adalah deksametason, suatu glukokortikoid sintetik. Glukokortikoid mempengaruhi respon peradangan dengan mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotrien yang diakibatkan oleh aktivasi fosfolipase A₂ sehingga berfungsi sebagai suatu antiinflamasi poten. Namun, glukokortikoid dalam dosis besar mempunyai efek samping merangsang produksi asam dan pepsin yang berlebihan di dalam lambung dan memudahkan timbulnya ulkus peptikum.

Gastroproteksi pada lambung dimediasi oleh pelepasan CGRP dari serat saraf aferen dan pembentukan NO. Capsaicin adalah suatu alkaloid yang larut dalam alkohol dan terdapat pada cabai. Capsaicin bekerja dengan merangsang pelepasan CGRP yang selanjutnya memicu pelepasan NO yang berfungsi untuk meningkatkan aliran darah ke lambung. Pada penelitian terdahulu, telah dibuktikan bahwa capsaicin dapat membantu mempercepat proses penyembuhan ulkus peptikum, namun belum pernah dilakukan pemberian capsaicin bersamaan suatu zat yang dapat menimbulkan ulkus seperti deksametason. Percobaan dilakukan dengan menginduksi ulkus pada lambung tikus kemudian tikus diberi capsaicin dan deksametason per oral pada hari yang sama.

Hasil menunjukkan perbedaan luas ulkus pada tiap kelompok percobaan, namun perbedaan tersebut tidaklah bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan jumlah sampel yang terlalu sedikit, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan teknik yang serupa menggunakan jumlah sampel yang lebih besar.

Kata kunci: *ulkus peptikum; capsaicin; deksametason, proses penyembuhan ulkus.*

ABSTRACT

Name : Harris
Study Programme : General Medicine
Title : The Role of Capsaicin in Accelerating Healing Process of Peptic Ulcer on Stomach Exposed to Dexamethasone: A Study on Rat

Peptic ulcer is the loss of epithelial cell through muscularis mucosa with diameter of depth less than 5 mm. Peptic ulcer can be caused by lack of mucous or excess of acid production. In clinical practice, there are a lot of drugs can induce peptic ulcer, e.g dexamethasone. Dexamethasone is one of syntethic glucocorticoid. Glucocorticoid, a potent anti-inflammatory, effect inflammatory reaction by decrease prostaglandin and leukotrien synthesis caused by activation of fosfolipase A₂. However, large amount of glucocorticoid has side effect to increase acid and pepsin production then induce peptic ulcer.

Stomach has own self-defence mechanism which mediated by CGRP release from afferent nerve and produce nitric oxide (NO). Capsaicin is an alcohol solved material which is contained in chili. Capsaicin stimulates the release of CGRP moreover stimulates release of nitric oxide (NO) that increase blood supply to the stomach. On the previous research, it has been proven that capsaicin can accelerate ulcer healing process. However, the interaction of the capsaicin with other drugs which induce peptic ulcer e.g. dexamethasone has not been tested yet. The test was started with induction of ulcer on rat's stomach moreover it's given with capsaicin and dexamethasone per oral in the same day.

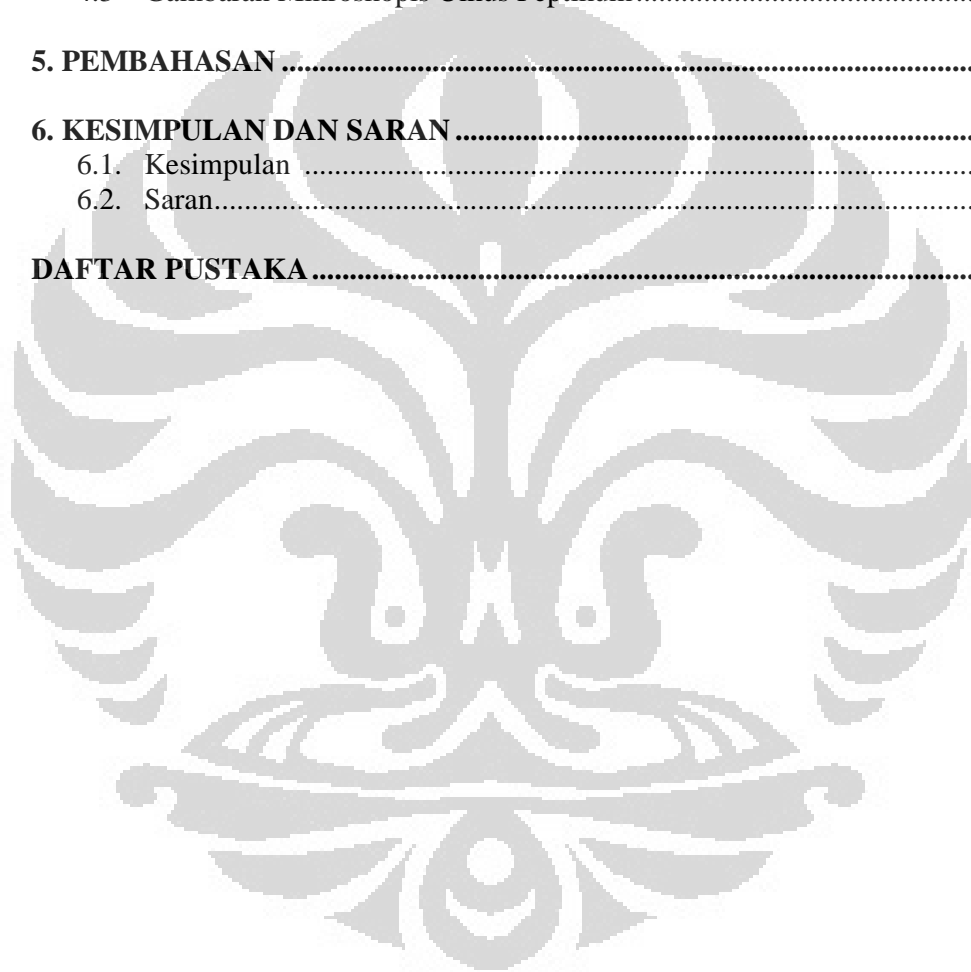
The results shown difference of ulcer size from every group, however, the difference is not significant. It possibly caused by small number of the tested sample so it needs continous research with similar technique but larger number of sample.

Keywords: peptic ulcer; capsaicin; dexamethasone; ulcer healing process

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Hipotesis.....	2
1.4. Tujuan	2
1.4.1 Tujuan Umum	2
1.4.2 Tujuan Khusus	2
1.5. Manfaat Penelitian	2
2. TINJAUAN PUSTAKA	4
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	6
2.3.3. Mekanisme Gastroproteksi Neurogenik.....	8
2.3.4. Mekanisme Penyembuhan Ulkus.....	11
2.4. Capsaicin.....	14
2.4.1 Definisi.....	15
2.4.2 Aksi Pada Mukosa Lambung	16
2.5. Deksametason	17
2.6. Kerangka Konsep.....	20
3. METODE PENELITIAN	21
3.1. Desain Penelitian.....	21
3.2. Alat dan bahan.....	21
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.4. Populasi dan Sampel	22
3.5. Kriteria Sampel	22
3.5.1 . Kriteria Inklusi	22
3.5.2. Kriteria Eksklusi.....	22
3.6. Besar Sampel.....	22
3.7. Cara Kerja	23
3.7.1 Prosedur Pembuatan Ulkus	23

3.7.2	Prosedur pemberian paparan	24
3.7.3	Teknik Pemeriksaan Luas Ulkus.....	24
3.8.	Identifikasi Variabel.....	25
3.9.	Rencana Manajemen dan Analisis Data.....	25
3.10.	Definisi Operasional.....	25
3.11.	Masalah Etika.....	26
4.	HASIL	27
4.1.	Hasil Percobaan.....	27
4.2.	Gambaran Makroskopis Ulkus Peptikum	27
4.3.	Gambaran Mikroskopis Ulkus Peptikum	29
5.	PEMBAHASAN	32
6.	KESIMPULAN DAN SARAN	35
6.1.	Kesimpulan	35
6.2.	Saran.....	35
	DAFTAR PUSTAKA.....	36



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil percobaan.....	27
Tabel 2. Hasil uji kemaknaan dengan uji Mann-Whitney.....	34

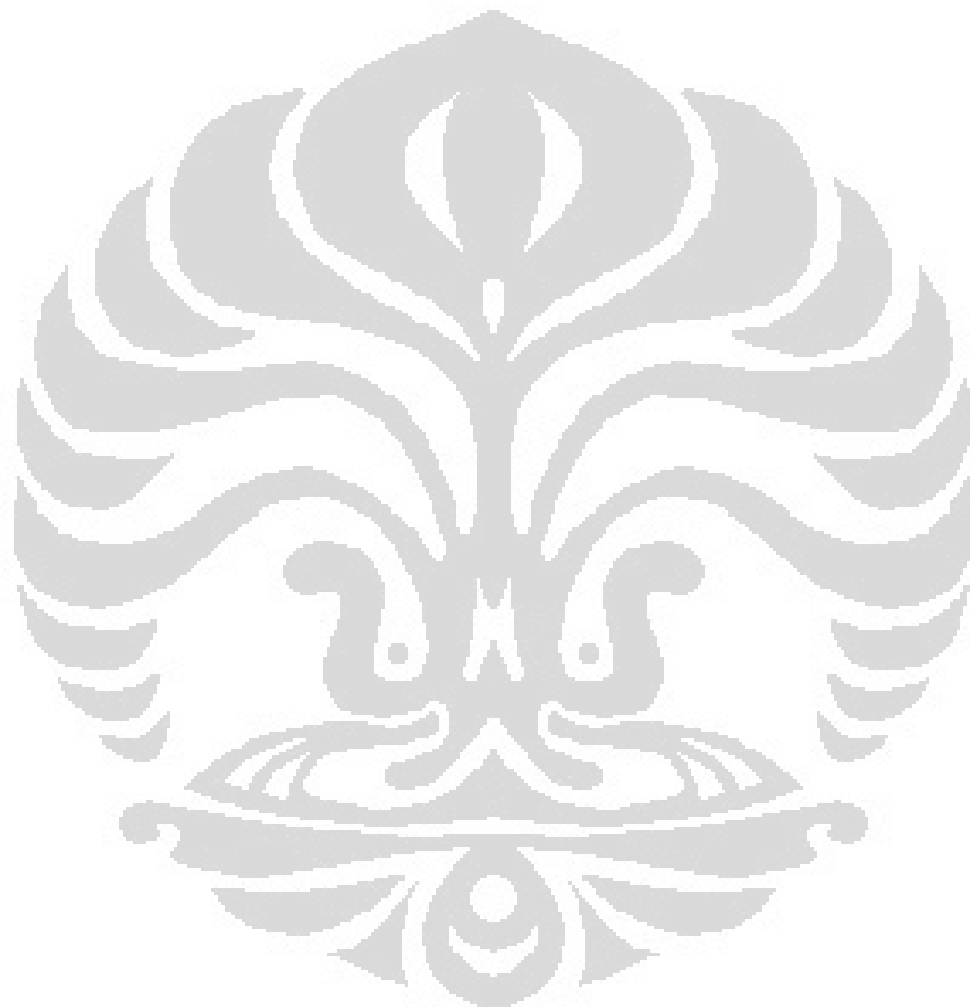


DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi lambung tikus	4
Gambar 2. Penampakan ulkus peptikum kronik	6
Gambar 3. Faktor pertahanan pada lambung	10
Gambar 4. Diagram penyebab, mekanisme defense, dan ulkus peptikum.....	11
Gambar 5. Proliferasi,migrasi dan rekonstruksi kelenjar sel dan reepitelisasi mukosa lambung	12
Gambar 6. Proses penyembuhan ulkus dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.....	14
Gambar 7. Struktur kimia capsaicin.....	15
Gambar 8. Mekanisme kerja obat glukokortikoid	19
Gambar 9. Gambar Makroskopis Ulkus Peptikum	19
• Gambar 9.1. Kontrol	27
• Gambar 9.2. Capsaicin.....	28
• Gambar 9.3. Deksametason	28
• Gambar 9.4. Deksametason + Capsaicin	29
Gambar 10. Gambar Mikroskopis Ulkus Peptikum	
• Gambar 10.1. Ulkus Peptikum	29
• Gambar 10.2. Tepi ulkus	30
• Gambar 10.3. Dasar ulkus	30
• Gambar 10.4. Jaringan granulasi pada proses penyembuhan ulkus	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik.....	39
--------------------------------------	----



DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
CBG	: <i>Corticosteroid-binding globulin</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGF	: <i>Endothelial Growth Factor</i>
EGF-R	: <i>Epidermal Growth Factor-Receptor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
GRs	: <i>Glucocorticoid Response Elements</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
NaCl	: <i>Sodium Chloride</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
OAINS	: <i>Obat Anti Inflamasi Non-Steroid</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin E₂</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factor alpha</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

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 diatas. Faktor/sistem pertahanan pada lambung, meliputi lapisan (1) pre-epitel; (2) epitel; (3) post epitel.¹

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 dapat memicu terjadinya ulkus lambung.^{2,3,4} 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.⁵

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, penelitian baru-baru ini memperoleh hasil bahwa pernyataan tersebut tidak benar. Capsaicin ternyata memiliki efek gastroprotektif.²

Capsaicin merangsang neuron sensorik untuk mengeluarkan zat CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*) yang nantinya akan meningkatkan produksi NO.² Penelitian membuktikan bahwa capsaicin dapat meningkatkan cairan mukus lambung dan HCO₃⁻ yang bersifat protektif.^{6,7} Oleh karena itu, pemberian capsaicin diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus lambung yang menurun akibat pemberian paparan. 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.¹

1.2. Rumusan Masalah

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

1.3. Hipotesis

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

1.4. Tujuan

1.4.1. Tujuan Umum

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

1.4.2. Tujuan Khusus

- Mengetahui efek pemberian capsaicin dibandingkan kontrol dalam mempercepat penyembuhan ulkus lambung
- Mengetahui efek pemberian deksametason dibandingkan kontrol dalam menghambat penyembuhan ulkus lambung
- Mengetahui efek pemberian capsaicin+deksametason dibandingkan kontrol dalam mempercepat penyembuhan ulkus lambung
- Mengetahui efek pemberian capsaicin+deksametason dibandingkan capsaicin dalam mempercepat penyembuhan ulkus lambung

1.5. Manfaat Penelitian

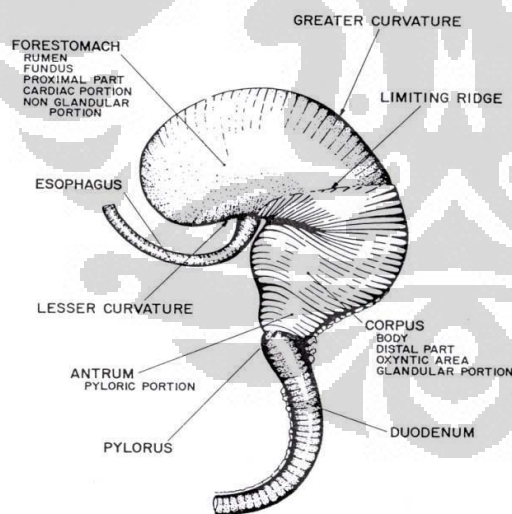
Mendapat pengetahuan tentang efek pemberian capsaicin terhadap penyembuhan ulkus lambung yang diberi paparan kortikosteroid.

BAB 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 ber dinding 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. Di bawah lapisan tersebut terdapat kelenjar pilorus.⁸



Gambar 1. Anatomi lambung tikus⁸

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.^{9,10}

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.^{11,12}

Mukosa lambung dibentuk oleh sel epitel permukaan. Beberapa dari sel epitel permukaan ini menginvasi 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.^{11,12}

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.⁹⁻¹³

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.¹⁰⁻¹³

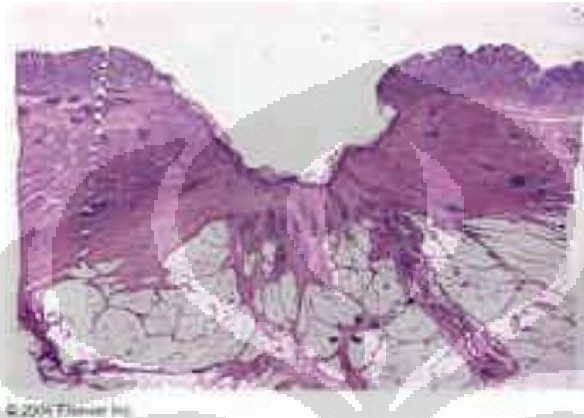
2.3 Ulkus Lambung

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 (< 5mm) 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.¹¹

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.¹¹



Gambar 2 : penampakan ulkus peptikum kronik. Tampak lapisan otot luar telah rusak total. Tampak adanya *overhanging mucosa* dan *sloping mucosa*.¹¹

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.^{4,11-14}

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.¹ 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 PGE2), 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.¹¹⁻¹⁴

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. Musin membentuk lapisan penahan air/hidrofobik dengan asam lemak yang muncul keluar dari membran sel. Lapisan mukosa yang tidak tembus air merintangi 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 E₂, dan agen kolinergik. Aspirin dan garam empedu memecah gel mukus dan lapisan fosfolipid yang akan menyebabkan difusi balik asam dan kerusakan mukosa.¹¹ Lapisan mukus bikarbonat merupakan pelindung pre-epitelial utama antara lumen dan epitel.^{4,11}

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 bukan pembelahan sel dan memerlukan sirkulasi darah yang baik dan lingkungan yang alkali. Beberapa faktor pertumbuhan seperti: EGF, FGF, TGF α 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 α . Setelah terjadi proliferasi akan terbentuk pembuluh darah baru pada area kerusakan. FGF dan VEGF memegang peranan penting dalam proses pembentukan pembuluh darah ini.¹¹

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.¹¹ Gangguan pada aliran darah menghasilkan metabolisme anaerobik dan menyebabkan *oxygen-free radicals* yang mengawali peroksidasi lipid dan kerusakan dari sel mukosa.¹¹

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

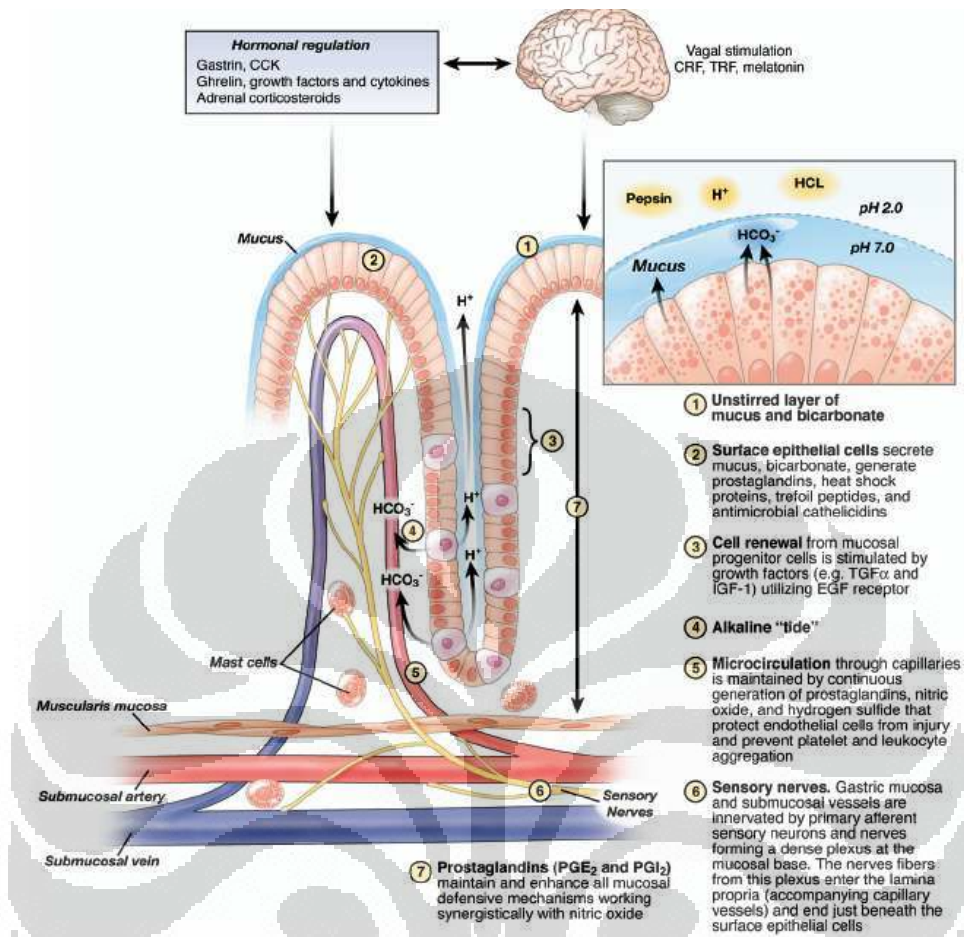
mukosa lambung. Bila jumlah berlebihan, NO dapat mengakibatkan kerusakan pada lambung karena efek anti inflamasinya.^{11,12}

2.3.3. 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 CGRP₁, memfasilitasi pelepasan somatostatin dan menurunkan pelepasan gastrin, histamin, dan asetilkolin, sehingga pengeluaran asam lebih lanjut dapat dihambat.¹³

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.¹³

Aferen-aferen kemosensitif merespon berbagai zat kimia, termasuk asam, mediator-mediator inflamasi (histamin, bradikinin, prostanoid), 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.¹³



Gambar 3. Faktor pertahanan pada lambung¹³

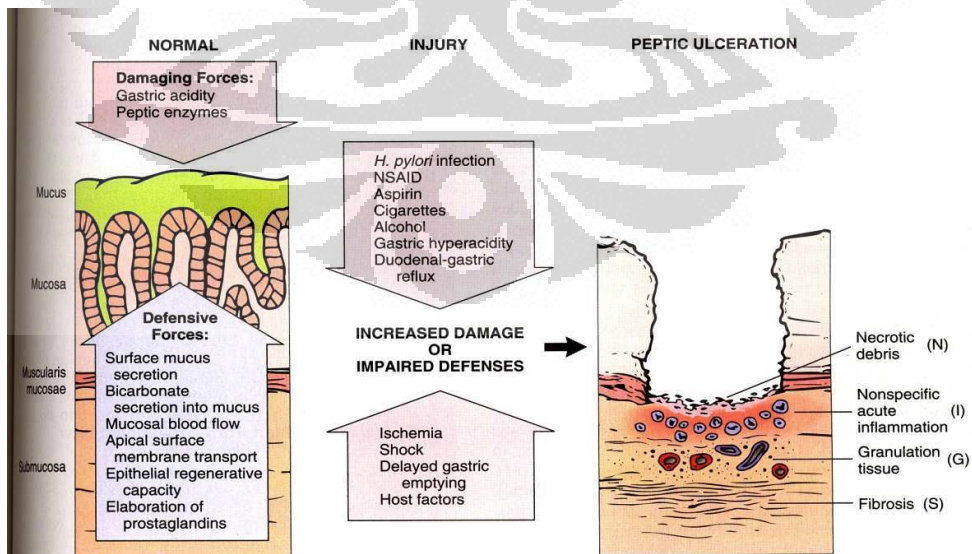


FIGURE 17-17 Diagram of causes of, and defense mechanisms against, peptic ulceration. Diagram of the base of a nonperforated peptic ulcer, demonstrating the layers of necrosis (N), inflammation (I), granulation tissue (G), and scar (S), moving from the luminal surface at the top to the muscle wall at the bottom.

Gambar 4. Diagram penyebab, mekanisme defense, dan ulkus peptikum¹⁴

2.3.4 Mekanisme Penyembuhan Ulkus

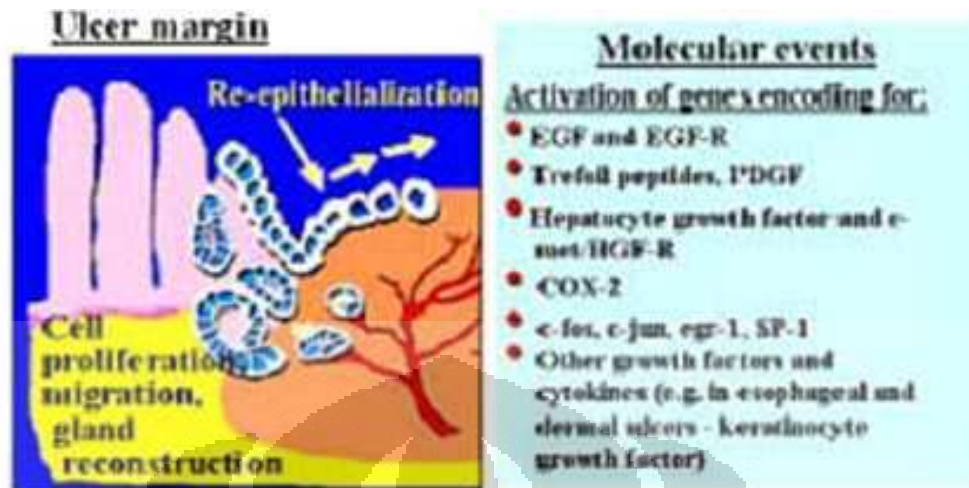
Mekanisme penyembuhan ulkus pada lambung merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan migrasi sel, proliferasi, reepitelisasi, angiogenesis, dan deposisi matriks yang selanjutnya akan membentuk jaringan parut. Proses ini di kontrol oleh *growth factor*, *transcription factor*, dan sitokin.^{7,15}

2.3.4.1 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.^{7,15}

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.^{7,15}

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.^{7,15}



Gambar 5. Proliferasi, migrasi dan rekonstruksi kelenjar sel dan reepitelisasi mukosa lambung.¹⁵

2.3.4.2 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.^{7,15}

2.3.4.3 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.^{7,15}

2.3.4.4 Kejadian Selular dan Molekular Pada Jaringan Granulasi: Angiogenesis

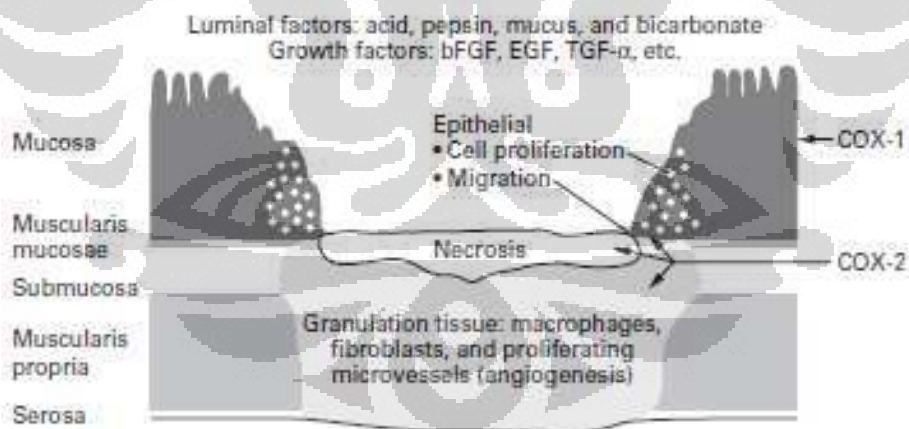
Jaringan granulasi berkembang di dasar ulkus dalam waktu 48-72 jam setelah ulserasi. Jaringan granulasi terdiri dari sel-sel jaringan ikat yang berproliferasi, misalnya makrofag, fibroblas, dan sel-sel endotel yang berproliferasi. Jaringan granulasi ini berasal dari pembentukan pembuluh kapiler baru (angiogenesis). Migrasi fibroblas ke jaringan granulasi dan proliferasinya dirangsang oleh faktor pertumbuhan: TGFβ, PDGF, EGF, FGF dan sitokin. TNFα 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.^{7,15}

2.3.4.5 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- α). 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.^{7,15}

2.3.4.6 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.^{7,15-17}



Gambar 6. Proses penyembuhan ulkus dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.^{19,20}

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.

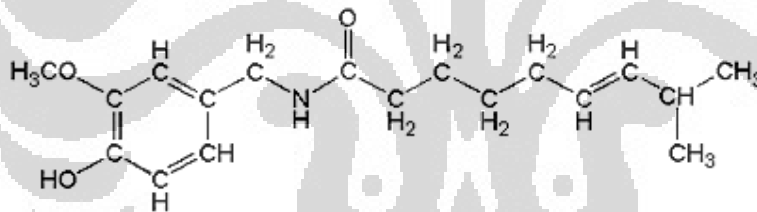
Pada mukosa lambung yang intak, cyclooxygenase 1 (COX-1) merupakan isoform COX yang dominan. Namun, selama proses penyembuhan ulkus, ekspresi cyclooxygenase 2 (COX-2) sangat meningkat pada repair zone penyembuhan ulkus¹⁷

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.¹⁸

Capsaicin memiliki rumus struktur kimia N-(4-hidroksi-3-metoksibenzil)-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.¹⁸



Gambar 7. Struktur kimia capsaicin¹⁸

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.¹⁹⁻²¹

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.²²

Neuron aferen primer yang sensitif terhadap capsaicin dan ujung-ujung sarafnya mengekspresikan TRPV-1/VR-1 reseptor vanilloid. 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.²²

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*.²²

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.⁶ 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.²⁰

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.²⁰

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.²⁰

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. 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.⁶ 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.

2.5 Deksametason

Deksametason adalah suatu glukokortikoid sintetik yang 25 kali lebih poten dari kortisol dan 40 kali dari hidrokortison.²³ Hormon adrenokortikal alami adalah molekul steroid yang diproduksi dan dilepaskan oleh korteks adrenal. Sekresi steroid adrenokortikal dikontrol oleh pelepasan kortikotropin hipofisis (ACTH). Korteks adrenal melepaskan sejumlah besar steroid ke dalam sirkulasi.

Steroid hormonal dapat digolongkan menjadi:

1. glukokortikoid, yang mempunyai efek penting pada metabolisme karbohidrat dan protein
2. mineralokortikoid, yang mempunyai aktivitas utama menahan garam.²⁴

Pada orang dewasa normal tanpa stres, 10-20 mg kortisol disekresikan per hari, yang puncaknya pada waktu dini hari dan sesudah makan serta juga dipengaruhi oleh cahaya. Di plasma, kortisol terikat dengan plasma protein. *Corticosteroid-binding globulin* (CBG), suatu α_2 -globulin yang disintesis oleh hati, pada keadaan normal mengikat 75 % hormon dalam sirkulasi. Sisanya dalam bentuk bebas (20 %) atau terikat tidak kuat pada albumin (5 %). Waktu paruh kortisol dalam sirkulasi normal kira-kira 60-90 menit.

Pada waktu memasuki jaringan, glukokortikoid berdifusi menembus sel membran → terikat pada kompleks reseptor sitoplasmik glukokortikoid *heat-shock protein* kompleks → *heat shock* protein dilepas → kompleks hormon-reseptor ditranspor ke dalam inti → berinteraksi dengan unsur respons glukokortikoid (*glucocorticoid response elements, GREs*) pada berbagai gen dan protein pengatur yang lain dan merangsang atau

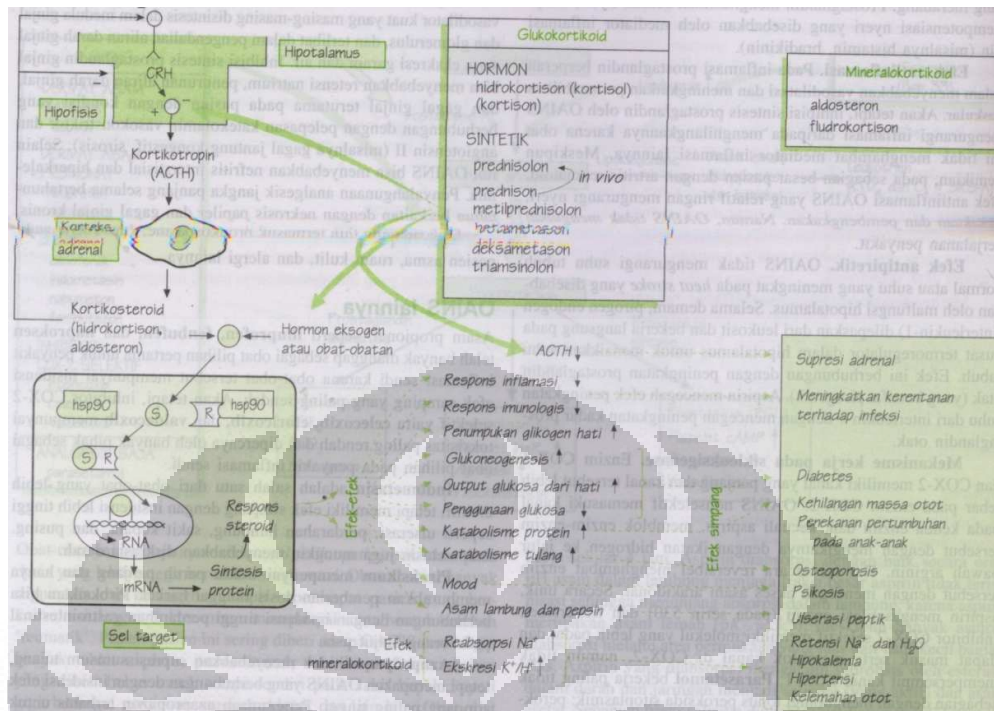
menghambat ekspresinya. Jadi, hormon glukokortikoid ini tidak menghambat kerja reseptor pada DNA.

Glukokortikoid mempunyai efek penting terhadap metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Glukokortikoid juga meningkatkan ambilan asam amino oleh hati dan ginjal serta meningkatkan aktivitas enzim yang diperlukan oleh glukoneogenesis. Di hati, glukokortikoid meningkatkan penimbunan glikogen dengan jalan merangsang aktivitas glikogen sintase dan meningkatkan produksi glukosa dari protein.

Glukokortikoid juga mempunyai efek katabolik pada jaringan limfoid dan jaringan ikat, otot, lemak, dan kulit. Glukokortikoid mempengaruhi respon peradangan dengan mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotrien yang diakibatkan oleh aktivasi fosfolipase A₂.²⁵

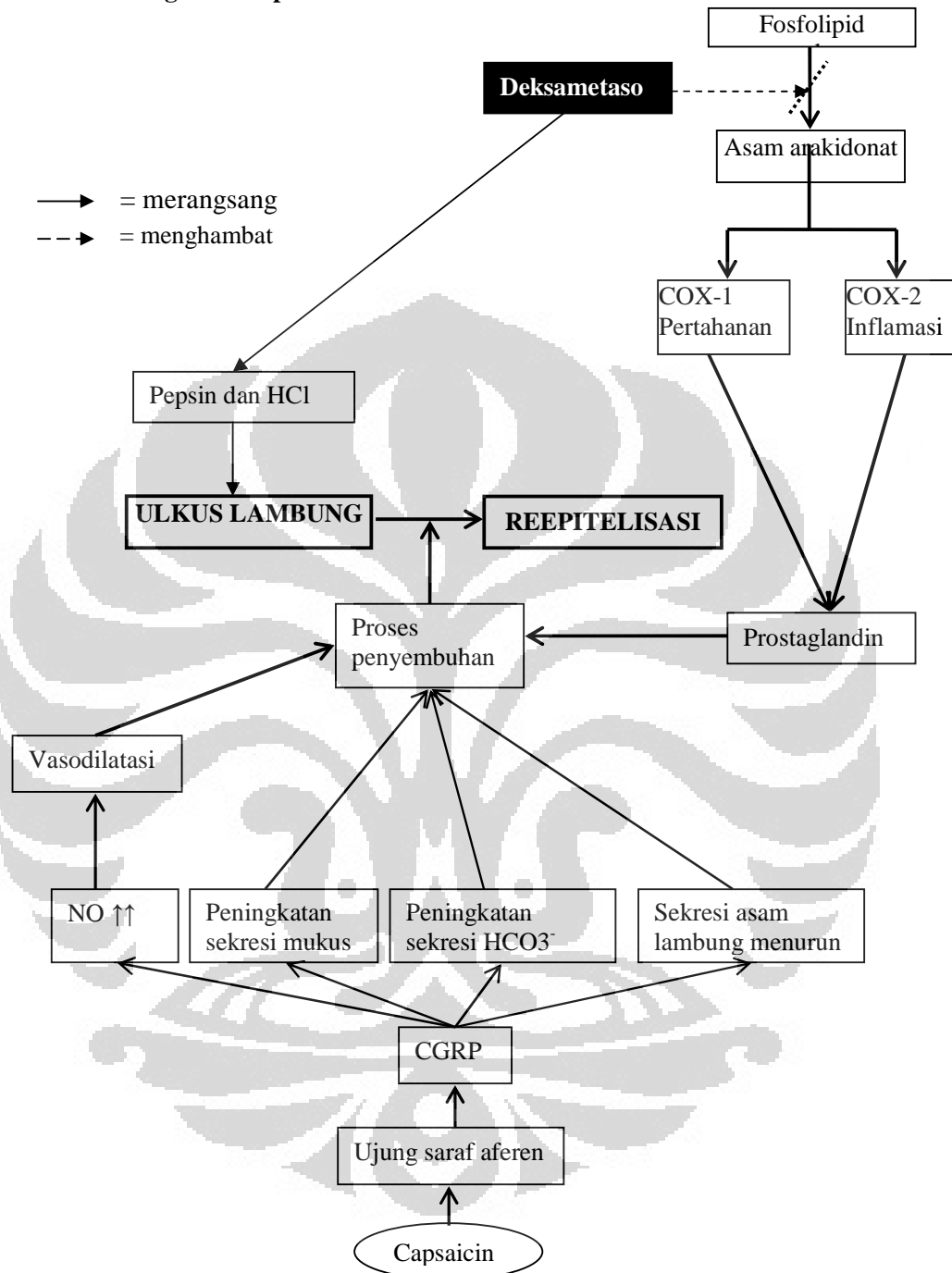
Dosis pemberian deksametason pada manusia dewasa adalah 0,25 - 1,6 mg/hari dan pada anak-anak adalah 0.0233 - 0.333mg/kgBB/hari. Dosis pemberian rata-rata deksametason secara oral pada orang dewasa adalah 0,75 mg/hari²⁶

Ulkus peptikum adalah komplikasi yang kadang-kadang terjadi pada pengobatan dengan kortikosteroid.²⁷ Glukokortikoid dalam dosis besar mempunyai efek samping merangsang produksi asam dan pepsin yang berlebihan di dalam lambung dan memudahkan timbulnya ulkus peptikum.²⁴ Suatu studi retrospektif pada pasien tumor otak yang menjalani radiasi dan mendapat deksametason, ulkus peptikum terjadi pada 5 dari 89 (5,6%) pasien yang mendapat dosis obat 12 mg hari. Ulkus terbentuk setelah 3-9 minggu pemberian obat. Ulkus peptikum tidak terjadi pada pasien yang mendapat dosis obat lebih rendah.²⁸



Gambar 8. Mekanisme kerja obat glukokortikoid²⁴

2.6. Kerangka Konsep



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Penelitian ini merupakan penelitian bersarang (*nested*) dari penelitian yang dilakukan bersama untuk jenis paparan obat yang berbeda. Oleh karena itu, jumlah kelompok perlakuan dan penentuan besar sampel dalam penelitian ini merupakan gabungan hasil perhitungan dari semua kelompok bersarang yang tergabung dalam penelitian bersama. Dalam penelitian ini, peneliti mengelompokkan perlakuan pada tikus menjadi 14 kelompok:

3.2 Alat dan bahan

Hewan coba

- Tikus Sprague Dawley jantan berat badan 150-200 gram, usia 3 bulan

Alat

- Kandang tikus
- Sonde
- 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

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Animal House Skill Lab Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada bulan Maret 2007 – September 2008, dengan rincian sebagai berikut:

penyelesaian proposal dan perencanaan pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Maret 2007 – Januari 2008, pelaksanaan eksperimen dilakukan pada bulan Maret 2008 – Agustus 2008, pengolahan dan analisis data dilakukan pada bulan Agustus 2008 – Desember 2008, dan pembuatan laporan dilakukan pada bulan Januari 2009 – Juni 2009.

3.4 Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

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

3.5.2 Kriteria Eksklusi

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

3.6 Besar Sampel

Penentuan jumlah sampel menurut FREDERER:

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

t = kelompok perlakuan

n = jumlah ulangan

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

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

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

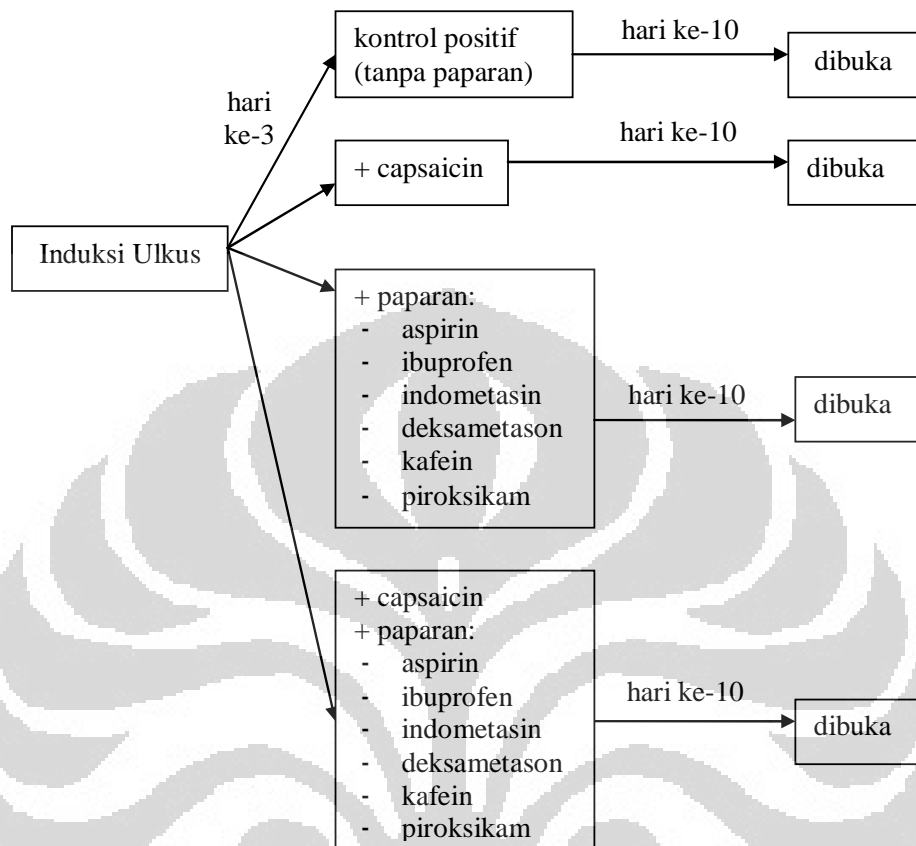
$$n \geq 2,15$$

$$n = 3$$

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

$$= 14 \times 3$$

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



3.7 Cara Kerja

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 paparan

Deksametason

- Deksametason diberikan secara enteral menggunakan sonde dengan dosis pada tikus = $0,5-2,0 \text{ mg/kgBB/hari}^{29} = 0,15 - 0,6 \text{ mg/tikus percobaan/hari}$.

Prosedur pemberian capsaicin

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

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 150 dpi
- Luas ulkus dihitung dengan grid ukuran 1x1mm pada program Adobe Photoshop

3.8 Identifikasi Variabel

Variabel bebas : capsaicin

Variabel tergantung : luas ulkus

3.9 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 = uji Kruskal-Wallis karena tidak memenuhi syarat sebaran data normal. Bila $p < 0,05$ dilakukan uji *post-hoc* menggunakan uji Mann-

Whitney. Sebelumnya dilakukan uji sebaran data menggunakan uji Shapiro-Wilk.

3.10 Definisi Operasional

- Ulkus lambung adalah suatu gambaran bulat atau oval, dengan ukuran lebih dari 5 mm kedalaman submukosa pada mukosa lambung akibat terputusnya kontinuitas atau integritas mukosa lambung.⁹
- 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_2 dan PGE_2) pada jaringan lambung.
- Dekسامetason adalah suatu glukokortikoid sintetik yang mempunyai kemampuan sebagai suatu antiinflamasi jangka panjang yang cukup poten. Glukokortikoid dalam dosis besar mempunyai efek samping merangsang produksi asam dan pepsin yang berlebihan di dalam lambung dan memudahkan timbulnya ulkus peptikum

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.

BAB 4 HASIL

4. 1. Hasil Percobaan

No. Tikus	Keterangan tikus	Luas ulkus (1 kotak = 1mm X 1mm =1mm ²)
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	Deksametason	22
3 – b	Deksametason	18
3 – c	Deksametason	-
4 – a	Deksametason + Capsaicin	15
4 – b	Deksametason + Capsaicin	10
4 – c	Deksametason + Capsaicin	-

Tabel 1. Hasil percobaan

Keterangan

0 = sembuh

- = data tidak diperoleh

4.2. Gambaran Makroskopis Ulkus Peptikum



Gambar 9.1. Kontrol



Gambar 9.2. Capsaicin



Gambar 9.3. Deksametason

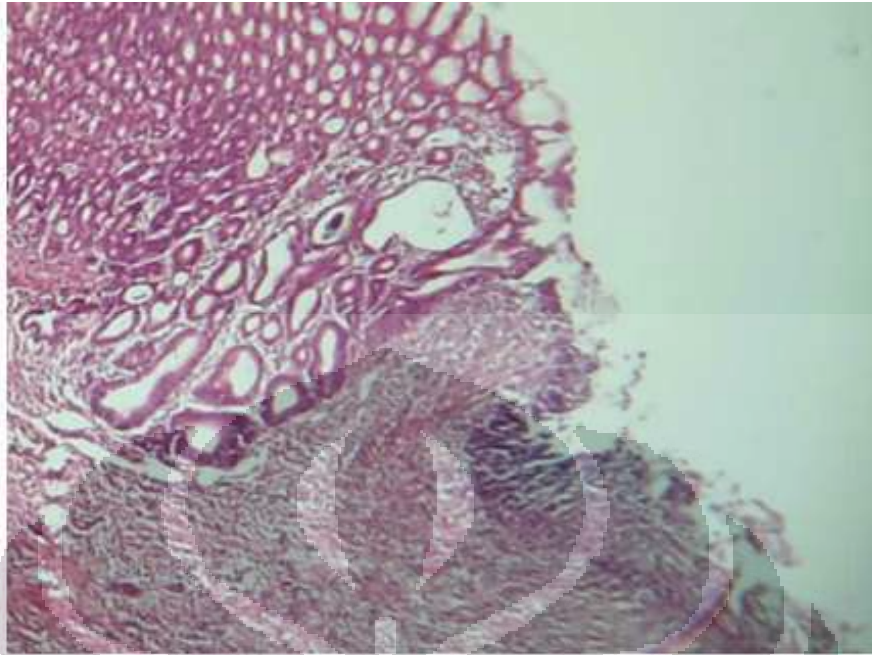


Gambar 9.4. Deksametason + Capsaicin

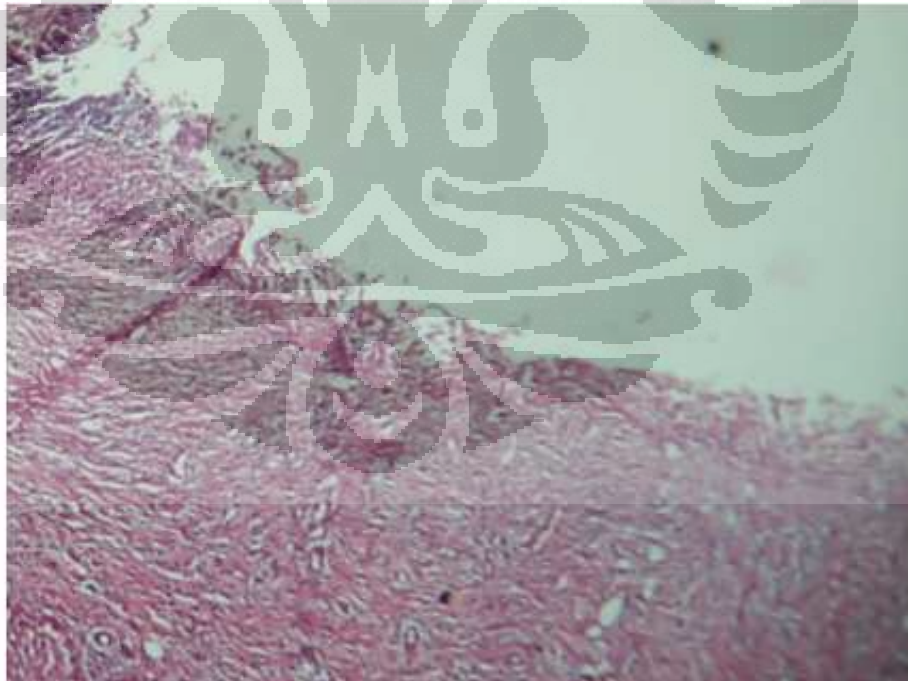
4.3. Gambaran Mikroskopis Ulkus Peptikum



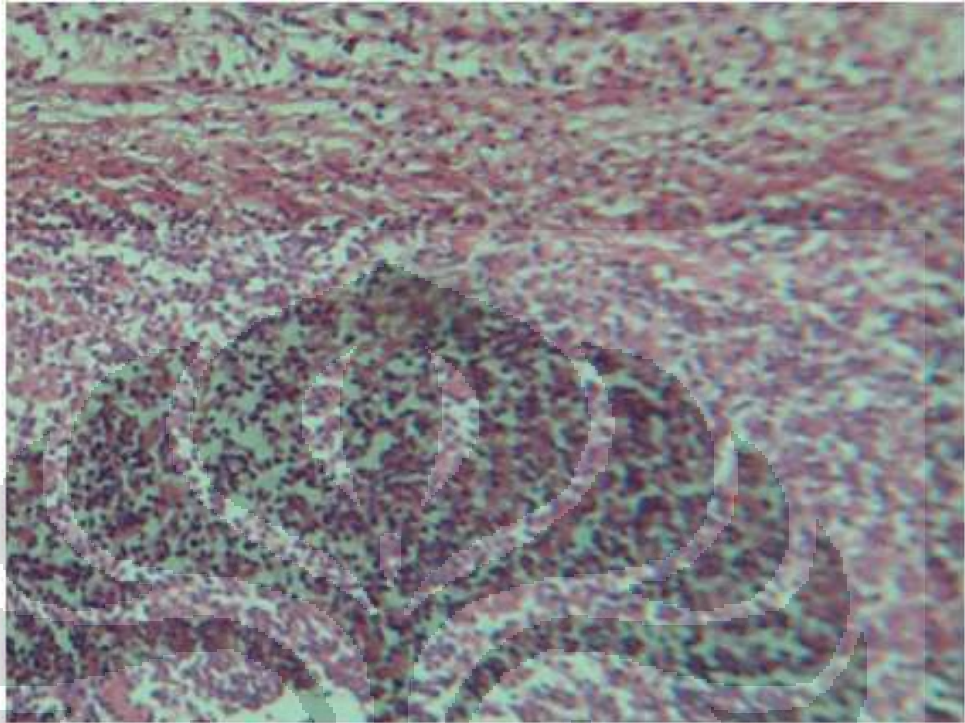
Gambar 10.1. Ulkus Peptikum (pembesaran 200x)



Gambar 10.2. Tepi ulkus (pembesaran 400x)



Gambar 10.3. Dasar ulkus (pembesaran 400x)



Gambar 10.4. Jaringan granulasi pada proses penyembuhan ulkus (pembesaran 400x)

BAB 5 PEMBAHASAN

Pada percobaan yang dilakukan, terdapat dua sampel yang hasilnya tidak dimasukkan ke dalam tabel hasil percobaan. Kedua sampel tersebut mati sebelum waktu yang ditentukan untuk dilakukannya pemeriksaan luas ulkus. Hal ini kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain (1) teknik induksi ulkus menggunakan asam asetat yang dilakukan secara manual, sehingga terjadi paparan asam asetat yang lebih kuat yang menyebabkan terjadinya perforasi lambung; (2) teknik penjahitan perut tikus yang tidak sempurna sehingga memungkinkan terjadinya perdarahan, ataupun infeksi yang menyebabkan terjadinya perlekatan organ intraabdomen; (3) tikus tidak mau makan setelah dilakukan proses pembedahan.

Berdasarkan hasil yang diperoleh, selanjutnya dilakukan penghitungan nilai median. Pada kelompok 1 (kontrol) didapatkan median = 4 mm². Pada kelompok 2 (hanya diberi paparan capsaicin saja), nilai median = 2 mm². Pada kelompok 3 (diberi paparan deksametason saja), didapatkan nilai median = 20 mm². Pada kelompok 4 (diberi paparan capsaicin dan deksametason) didapatkan nilai median = 12,5 mm².

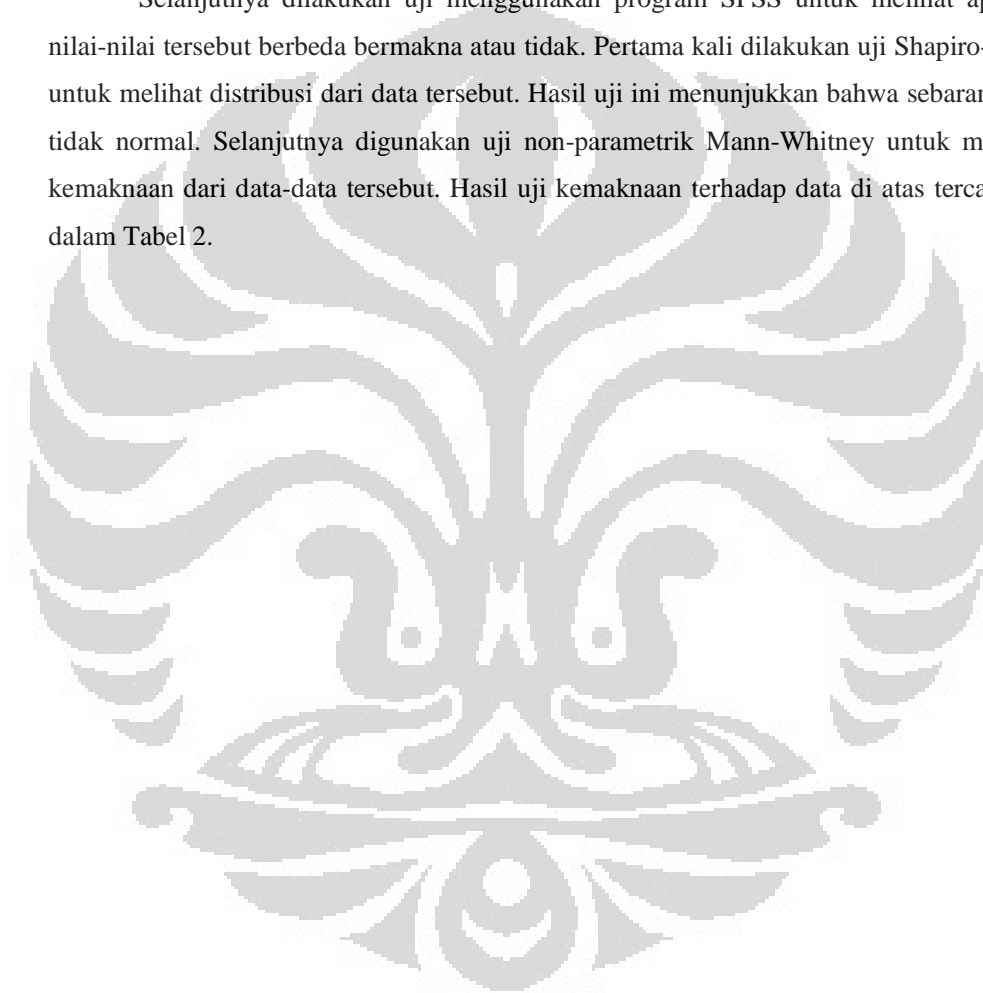
Berdasarkan nilai median diatas, dapat ditarik kesimpulan bahwa nilai median pada ulkus yang diberi paparan capsaicin mempunyai luas lebih kecil daripada kontrol. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa pada dosis yang relatif kecil (dosis eksitatorik) capsaicin memberikan pengaruh yang baik bagi mukosa lambung yaitu terjadi peningkatan aliran darah mukosa lambung, peningkatan sekresi mukus, dan peningkatan sekresi HCO₃⁻. Selain itu, capsaicin merupakan suatu zat yang dapat meningkatkan pambentukan NO, yang selanjutnya akan meningkatkan pasokan darah ke daerah ulkus sehingga merangsang terjadinya penyembuhan⁶.

Pada kelompok 3 (diberi paparan deksametason saja), nilai median = 20 mm², lebih besar daripada nilai median kontrol (4 mm²). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa glukokortikoid dalam dosis besar mempunyai efek samping merangsang produksi asam dan pepsin yang berlebihan di dalam lambung dan memudahkan timbulnya ulkus peptikum.²⁸

Pada kelompok 4 (diberi paparan capsaicin dan deksametason), nilai median = 12,5 mm², lebih besar daripada nilai median kelompok 1 (4 mm²) dan kelompok 2 (2 mm²) namun lebih kecil dari kelompok 3 (20 mm²). Hal ini memperlihatkan bahwa pada kelompok 4 terjadi perluasan ulkus melebihi luas ulkus pada kontrol, namun ulkus yang terbentuk lebih kecil dibandingkan kelompok 3, yang kemungkinan akibat adanya capsaicin yang merangsang terjadinya penyembuhan. Luas ulkus lebih besar daripada

kontrol ataupun kelompok 2 kemungkinan disebabkan oleh kerja deksametason yang meliputi beberapa mekanisme yang tidak seluruhnya dihambat oleh kerja capsaicin, sehingga penyembuhan yang terjadi tidak sebaik kelompok yang hanya mendapat capsaicin (kelompok 2). Deksametason selain menghambat penyembuhan ulkus, juga menginduksi terjadinya ulkus dengan merangsang produksi HCl dan pepsin secara berlebihan. Sedangkan capsaicin bekerja dengan merangsang percepatan penyembuhan ulkus.

Selanjutnya dilakukan uji menggunakan program SPSS untuk melihat apakah nilai-nilai tersebut berbeda bermakna atau tidak. Pertama kali dilakukan uji Shapiro-Wilk untuk melihat distribusi dari data tersebut. Hasil uji ini menunjukkan bahwa sebaran data tidak normal. Selanjutnya digunakan uji non-parametrik Mann-Whitney untuk melihat kemaknaan dari data-data tersebut. Hasil uji kemaknaan terhadap data di atas tercantum dalam Tabel 2.



Kelompok uji	Hasil uji kemaknaan (p)	Keterangan
Kontrol-capsaicin	0,077	Tidak bermakna
Kontrol-Deksametason	0,083	Tidak bermakna
Kontrol-Deksametason+capsaicin	0,083	Tidak bermakna
Capsaicin-Deksametason	0,083	Tidak bermakna
Capsaicin-Deksametason+capsaicin	0,083	Tidak bermakna
Deksametason-	0,121	Tidak bermakna
Deksametason+capsaicin		

Tabel 2. Hasil uji kemaknaan dengan uji Mann-Whitney

Berdasarkan hasil perhitungan statistika menggunakan uji Mann-Whitney, didapatkan bahwa perbedaan antar kelompok uji yang pada perhitungan secara kasar menggunakan median terlihat jelas, ternyata tidak bermakna. Tidak ada satupun perbandingan antar kelompok uji yang menunjukkan hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$). Hal ini diduga disebabkan oleh (1) kurangnya jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini sehingga total sampel menjadi berkurang bermakna ketika terdapat sampel yang mati; (2) prosedur pembuatan sediaan yang belum ideal sehingga banyak sampel yang mati dan semakin mengurangi jumlah sampel. Diperkirakan kesalahan-kesalahan prosedur ini akibat kesalahan dalam melakukan langkah-langkah (*human error*) pada metode pembuatan ulkus.

Akibatnya perbedaan luas ulkus yang timbul pada setiap sampel tidak cukup signifikan untuk mewakili perbedaan pada tiap-tiap kelompok. Berdasarkan uji statistika tersebut, dapat disimpulkan bahwa luas ulkus antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi paparan capsaicin, diberi paparan deksametason, maupun dengan kelompok yang diberi kedua paparan adalah tidak berbeda bermakna. Diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mendapatkan perbedaan yang bermakna pada tiap kelompok perlakuan.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian di atas, didapatkan hasil bahwa pemberian capsaicin dapat mempercepat penyembuhan ulkus. Pada kelompok yang diberi kedua paparan obat, luas ulkus yang diperoleh menunjukkan adanya efek pemberian capsaicin dalam mempercepat penyembuhan ulkus, namun luas ulkus yang terbentuk tidak sebaik pada kelompok yang hanya mendapat capsaicin. Hal tersebut kemungkinan disebabkan tidak semua mekanisme kerja deksametason dalam membentuk ulkus dihambat oleh kerja capsaicin. Namun, hipotesis tentang peran capsaicin dalam mempercepat penyembuhan ulkus lambung yang diberi paparan deksametason tidak terbukti bermakna berdasarkan statistika.

6.2 Saran

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

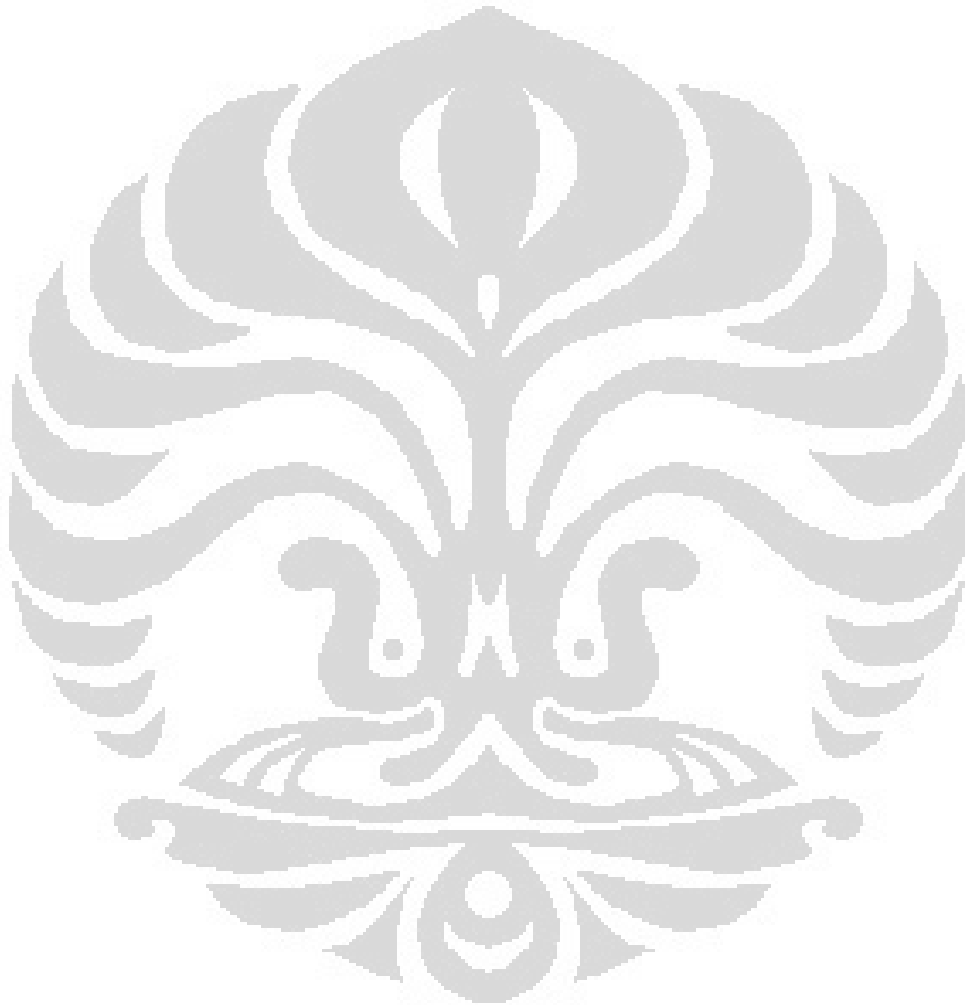
1. Penelitian dengan teknik serupa menggunakan sampel dengan jumlah yang lebih banyak untuk menghindari pengurangan sampel yang bermakna selama penelitian.
2. Prosedur penelitian yang lebih disempurnakan terutama dalam hal induksi ulkus lambung. Diperlukan teknik yang dapat menjamin bahwa ulkus yang terbentuk pada tiap sampel memiliki luas yang hampir sama.
3. Penelitian histopatologik untuk melihat ulkus yang terbentuk, sehingga dapat diperoleh gambaran awal kedalaman ulkus untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk memeriksa reaksi (penyembuhan atau perburukan) yang terjadi akibat paparan obat-obat tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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
2. 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,
3. 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
4. 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. h. 340-6
5. Tarnawski AS. Cellular and molecular mechanisms of ulcer healing. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50; S24–S33.
6. Gyula Mozsik, Janos Szolcsanyi, Istvan Racz . Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol* 2005 September 7;11(33):5180-5184.
7. Holzer P dan Pabst M. Visceral Afferent Neurons : Role in Gastric Mucosal Protection. *News Physiol Sci*, 1999, 14 : 201-206
8. Baker Henry J., Lindsey J. Russell, Weisbroth Steven H. *The laboratory rat vol. 1 biology and diseases.* USA: Academic Press, 1979. P. 78-9.
9. Ganong WF. *Review of Medical Physiology.* McGraw-Hill Medical Publishing. 21st Edition. 2001.
10. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems.* 5th Edition. USA: Brooks/Cole; 2003. p 606-1.
11. Valle JD, Chey WD, Scheiman JM. Acid peptic disorder in: Yamada T, et.al. *Yamada's Textbook of Gastroenterology* 4th Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2003
12. Corwin EJ. *Pathophysiology.* 3rd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
13. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008;135:41-60.
14. Liu C, Crawford JM. Peptic ulcers. In: Kumar, Abbas, Fausto. *Robbins and Cotran: pathologic basis of disease.* 7th ed. China: Elsevier Saunders, 2005; p. 816-19.
15. Tarnawski A. Cellular and molecular mechanism of gastrointestinal ulcer healing. *Digestive diseases and sciences* 2005; 50 (1):24-33

16. 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.
17. Halter F, Tarnaswki AS, Schmassmann, Peskar BM. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing. *Gut* 2001;49:443-453.
18. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General: Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on Capsaicin. c2002 [cited 2007 May 24] Available from URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html.
19. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological reviews*. 1999;51(2):159-212.
20. Davidson MW. 2004. Capsaicin. Available from URL: <http://micro.magnet.fsu.edu/phytochemicals/pages/capsaicin.html>.
21. 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
22. Aihara, et al. Mechanism Underlying Capsaicin-stimulated HCO₃⁻ Secretion in the Stomach- comparison with Mucosal Acidification. *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*. June 28, 2005.
23. Dorland, W.A. Newman. Kamus kedokteran Dorland. – Ed 29 –. alih bahasa: Huriawati Hartanto,dkk. editor edisi bahasa Indonesia: Huriawati Hartanto,dkk. Jakarta: EGC. 2005. h. 600
24. Neal Michael J., At a glance: farmakologi medis. – ed 5 – alih bahasa: dr. Juwalita Surapsari. Editor: Amalia Safitri. Jakarta: Erlangga. 2006. h. 72-3
25. Katzung Bertram G.. Farmakologi dasar dan klinik (Basic & clinical pharmacology). – Ed 6 –. alih bahasa: Staf dosen farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. editor: Azwar Agoes. Jakarta: EGC. 1997. h. 617-21
26. Anonymous. Dexamethasone intensol oral. Available from URL: <http://www.medscape.com/druginfo/>
27. Suherman K.S. Ascobat P., Adrenokortikotropin, adenokortikosteroid, analog sintetik dan antagonisnya dalam farmakologi dan terapi. – Ed 5 –.editor: Sulistia Gan Gunawan, et.al..Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. 2007. h. 513

28. Pezner Richard D., Lipsett James A.. Peptic ulcer disease dan other complications in patient receiving dexamethasone palliation for brain metastasis. California: West J Med. Nov 1982. P 1-4. Available from URL: www.pubmed.com
29. Anonymous. Dexamethasone in rat medication guide. Available from URL: <http://ratguide.com/meds/>. Visited at Tue, 7 August 2007



LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik

Descriptives(a)

Score	perlakuan	Statistic	Std. Error	
kontrol	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	.	.	
	capsaicin	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		.	.	

deksametason	Mean		20.0000	2.00000
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-5.4124	
		Upper Bound	45.4124	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		20.0000	
	Variance		8.000	
	Std. Deviation		2.82843	
	Minimum		18.00	
	Maximum		22.00	
	Range		4.00	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		.	.
	Kurtosis		.	.
	deksacaps	Mean		12.5000
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	-19.2655	
		Upper Bound	44.2655	
5% Trimmed Mean			.	
Median			12.5000	
Variance			12.500	
Std. Deviation			3.53553	
Minimum			10.00	
Maximum			15.00	
Range			5.00	
Interquartile Range			.	
Skewness			.	.
Kurtosis			.	.

Tests of Normality(b)

perlakua	n	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
score	kontrol	.328	3	.	.871	3	.298
	capsaicin	.175	3	.	1.000	3	1.000
	deksametason	.260	2	.			
	deksacaps	.260	2	.			

a Lilliefors Significance Correction

b score is constant when perlakuan = indocaps. It has been omitted.

1. Kelompok kontrol-capsaicin

Ranks

	VARDEKS		Mean Rank	Sum of Ranks
	A	N		
SKORDEK	1.00	3	4.83	14.50
S	2.00	3	2.17	6.50
	Total	6		

Test Statistics(b)

	SKORDEK
	S
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	6.500
Z	-1.771
Asymp. Sig. (2-tailed)	.077
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: VARDEKSA

2. Kelompok kontrol-deksametason

Ranks

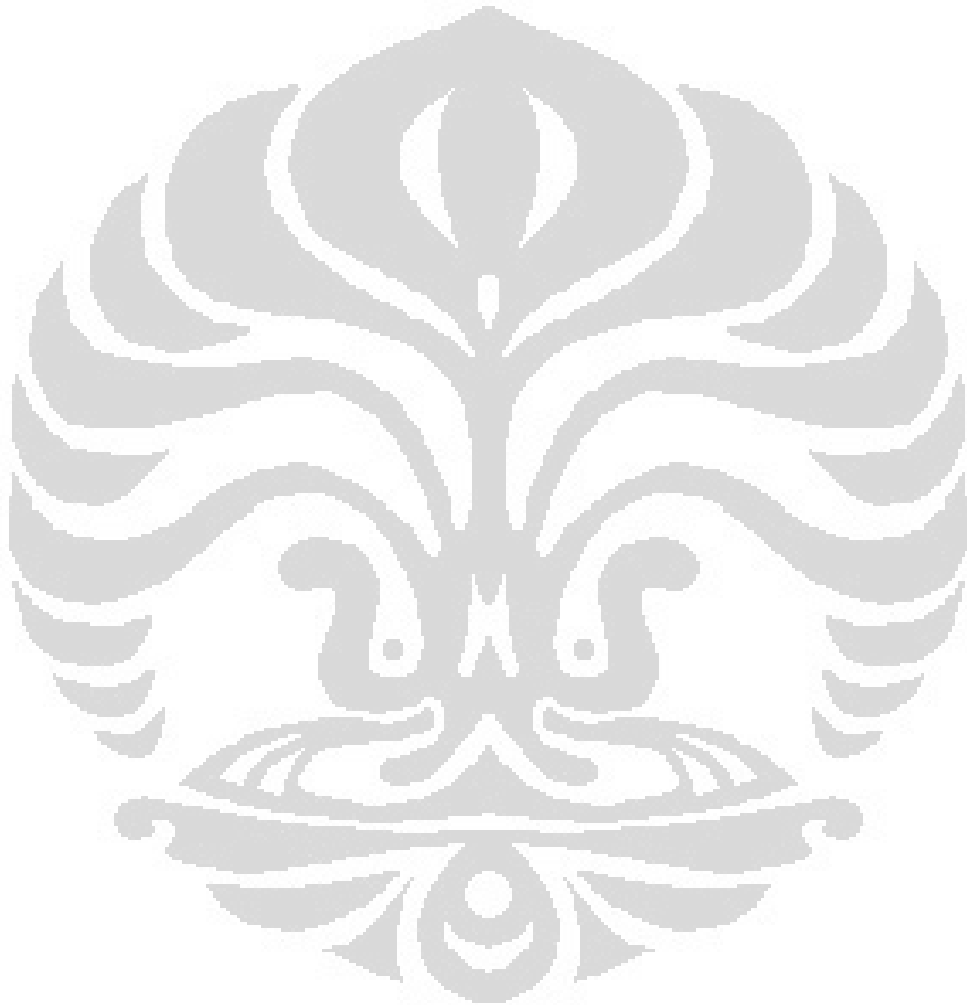
	VARDEKS		Mean Rank	Sum of Ranks
	A	N		
SKORDEK	1.00	3	2.00	6.00
S	6.00	2	4.50	9.00
	Total	5		

Test Statistics(b)

	SKORDEK
	S
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: VARDEKSA



3. Kelompok kontrol-deksametason+capsaicin

Ranks

	VARDEKS		Mean Rank	Sum of Ranks
	A	N		
SKORDEK	1.00	3	2.00	6.00
S	12.00	2	4.50	9.00
	Total	5		

Test Statistics(b)

	SKORDEK S
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: VARDEKSA

4. Kelompok capsaicin-deksametason

Ranks

	VARDEKS		Mean Rank	Sum of Ranks
	A	N		
SKORDEK	2.00	3	2.00	6.00
S	6.00	2	4.50	9.00
	Total	5		

Test Statistics(b)

	SKORDEK S
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: VARDEKSA

5. Kelompok capsaicin-deksametason+capsaicin

Ranks

	VARDEKS		Mean Rank	Sum of Ranks
	A	N		
SKORDEK	2.00	3	2.00	6.00
S	12.00	2	4.50	9.00
Total		5		

Test Statistics(b)

	SKORDEK S
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: VARDEKSA

6. Kelompok deksametason-deksametason+capsaicin

Ranks

	VARDEKS		Mean Rank	Sum of Ranks
	A	N		
SKORDEK	6.00	2	3.50	7.00
S	12.00	2	1.50	3.00
Total		4		

Test Statistics(b)

	SKORDEK S
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	3.000
Z	-1.549
Asymp. Sig. (2-tailed)	.121
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.333(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: VARDEKSA

