

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN
MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK
JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) SEBAGAI
GASTROPROTEKTOR PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS
NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

RIRIN WIDIAWATI

1808260023

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

2022

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN
MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK
JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) SEBAGAI
GASTROPROTEKTOR PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS
NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
kelulusan sarjana kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

RIRIN WIDIAWATI

1808260023

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Ririn Widiawati

NPM : 1808260023

Judul Skripsi : Perbandingan Efek Gastroprotektif Madu Trigona Dan Madu Sidr Dikombinasikan Dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Sebagai Gastroprotektor Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Parasetamol

Dengan pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 4 Februari 2022



Ririn Widiawati



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Erliani
NPM : 1808260085
Judul : Hubungan Pemakaian Masker N95 Dan Masker Bedah Terhadap Kejadian
Acne vulgaris Pada Tenaga Medis Di Rumah Sakit Umum Daerah
Panyabungan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI,

Pembimbing

(dr. Riri Arisanty Syafrin Lubis, M. Ked (DV), Sp. DV)

Penguji1

Penguji2

(dr. Hervina, Sp. KK, FINS DV, MKM) (Dr. dr. Shahrul Rahman, Sp. PD-FINASIM)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K))

NIDN : 0106098201

Ketua Prodi Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 07 Februari 2022

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kehadiran Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar.,Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti,M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
3. dr. Des Suryani, M.Biomed selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Ilham Hariaji, M.Biomed dan dr. Siti Mirhalina Hasibuan, Sp. PA yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan dua yang memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. Orangtua dan keluarga tercinta, Ayahanda Suparno, Ibunda Suherni, Eni Widiastuti, Amd. Keb., Ibu Darawati, dan Om Zahwansah yang telah memberikan doa, kasih sayang luar biasa dan dukungan material maupun moral.
6. Seluruh laboran dan staf pekerja di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah banyak membantu selama berlangsungnya penelitian.
7. Sejawat Shinta Damayanti, Aqilah Hanifah, Riski Ananda Hasibuan, Malinda Nuriani Hasibuan, Neli Adelia Resmalita dan Aulia Rahmi Pratiwi serta seluruh angkatan 2018 yang telah banyak membantu dalam

usaha memperoleh data yang saya perlukan, saling membantu dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, Saya berharap Allah Subhanahu Wata'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 4 Februari 2022

Ririn Widiawati

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Ririn Widiawati
NPM : 1808260023
Fakultas : Fakultas Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atas skripsi saya yang berjudul: Perbandingan Efektivitas Madu Trigona Dan Madu Sidr Dikombinasikan Dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Sebagai Gastroprotektor Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Parasetamol. Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada Tanggal : 4 Februari 2022

Yang menyatakan

Ririn Widiawati

ABSTRAK

Latar Belakang : Parasetamol (*Acetaminophen*) merupakan obat analgesik-antipiretik yang paling umum digunakan di seluruh dunia. Resiko penyalahgunaan dan penggunaan dosis yang berlebihan bisa mengakibatkan kerusakan pada organ lambung (tukak lambung). Berbagai studi menyatakan Minyak jintan hitam dan madu digunakan sebagai obat untuk berbagai masalah kesehatan. Termasuk memiliki efek protektif terhadap kerusakan organ ginjal dan hepar namun belum ada studi yang mempelajari efek protektif terhadap gaster. **Tujuan:** membandingkan efektivitas kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona dengan minyak jintan hitam ditambah madu sidr terhadap efek gastroprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol. **Metode:** penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*. Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 28 hari. Pemeriksaan derajat ulkus lambung secara makroskopis dan penilaian jumlah skor ulkus secara histopatologis dilakukan. Analisis data menggunakan *uji Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan *uji Mann-Whitney*. **Hasil:** Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis tunggal 2 g/KgBB pada pembentukan tukak lambung tikus ditandai dengan peningkatan derajat ulkus lambung dan peningkatan jumlah skor ulkus pada KP (kontrol positif). Pada pemeriksaan makroskopik tidak terdapat perbedaan signifikan pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB dan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari terhadap lambung tikus yang telah diinduksi parasetamol. **Kesimpulan:** Pemberian parasetamol memiliki pengaruh terhadap kerusakan lambung tikus. Serta pemberian minyak jintan hitam ditambah madu dibandingkan dengan minyak jintan hitam ditambah madu trigona memiliki efek gastroprotektif yang sama yang terlihat secara makroskopis.

Kata kunci: *Lambung, madu sidr, madu trigona, minyak jintan hitam, parasetamol, tukak lambung, skor ulkus*

ABSTRACT

Background: Paracetamol (Acetaminophen) is the most commonly used analgesic-antipyretic drug worldwide. The risk of abuse and the use of excessive doses can result in damage to the stomach organs (gastric ulcers). Various studies state that black cumin oil and honey are used as medicine for various health problems. Including having a protective effect against damage to the kidneys and liver, but there have been no studies studying the protective effect on the stomach. **Objective:** To compare the effectiveness of the combination of black cumin oil and trigona honey with black cumin oil plus sidr honey on the gastroprotective effect in Wistar rats induced by paracetamol. **Methods:** Experimental research with posttest only with controlled group design. A total of 4 groups were treated for 28 days. Macroscopic examination of the degree of gastric ulcer and histopathological assessment of the number of ulcer scores were carried out. Data analysis used the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test. **Results:** There is an effect of giving a single dose of paracetamol 2 g/kg BW on the formation of gastric ulcers in rats characterized by an increase in the degree of gastric ulcer and an increase in the number of ulcer scores on KP (positive control). On macroscopic examination, there was no significant difference in the administration of black cumin oil at a dose of 2 ml/kg BW plus sidr honey with a dose of 1 g/kg BW and black cumin oil at a dose of 2 ml/kg BW plus trigona honey at a dose of 7.4 ml/kg BW for 28 days on the stomachs of rats treated with has been induced by paracetamol. **Conclusion:** Giving paracetamol affects gastric damage in rats. And giving black cumin oil plus honey compared to black cumin oil plus trigona honey had the same gastroprotective effect. **Keywords:** stomach, sidr honey, trigona honey, black cumin oil, paracetamol, gastric ulcer, ulcer score

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Hipotesis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Lambung.....	5
2.1.1 Anatomi Lambung.....	5
2.1.2 Fisiologi Lambung.....	6
2.1.3 Histologi Lambung	7
2.1.3.1 Lapisan Mukosa.....	7
2.1.3.2 Submukosa	7
2.1.3.3 Muskularis Eksterna	8
2.1.3.4 Serosa.....	8

2.1.4 Mekanisme Pertahanan Mukosa Lambung.....	8
2.1.4.1 Mukus Mukosa.....	9
2.1.4.2 Prostaglandin.....	9
2.1.4.3 Sel-sel Epitel.....	9
2.2 Tukak Lambung.....	10
2.2.1 Epidemiologi.....	10
2.2.2 Etiologi.....	10
2.2.3 Patofisiologi.....	10
2.4 Parasetamol.....	11
2.4.1 Definisi parasetamol.....	11
2.4.2 Dosis Parasetamol.....	11
2.4.3 Struktur Kimia Parasetamol.....	12
2.4.4 Mekanisme Kerja parasetamol.....	12
2.4.5 Pengaruh parasetamol terhadap lambung.....	12
2.5 Jintan Hitam.....	13
2.6 Madu.....	16
2.6.1 Madu Trigona.....	20
2.6.2 Madu Sidr.....	20
2.7 Kerangka Teori.....	22
2.8 Kerangka konsep.....	23
BAB 3 METODE PENELITIAN	24
3.1 Definisi Operasional.....	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.2.1 Tempat Penelitian.....	26
3.2.2 Waktu Penelitian.....	26
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	26
3.4 Prosedur Penelitian.....	27
3.4.1 Alat.....	28
3.4.2 Bahan.....	28
3.5 Prosedur Kerja.....	29

3.5.1 Uji fitokimia minyak jintan hitam	29
3.5.2 Uji fitokimia madu	30
3.5.3 Persiapan Hewan Coba.....	31
3.5.4 Pemberian minyak jintan hitam dan madu	31
3.5.5 Penilaian derajat ulkus lambung	32
3.5.6 Uji histopatologi.....	32
3.6 Metode Pengumpulan Data	34
3.7 Metode Analisis Data.....	34
3.8 Alur penelitian	35
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
4.1 Hasil Penelitian.....	36
4.2 Analisis Data.....	39
4.3 Pembahasan	41
4.4 Keterbatasan	44
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Lambung	5
Gambar 2.2 Dinding gaster : (M) mukosa,(SM) submukosa, (ME) muskularis eksterna, dan (S) serosa	7
Gambar 2.3 Struktur Kimia Parasetamol.....	12
Gambar 2.4 (A) Tumbuhan <i>N. sativa</i> , (B) Bunga, (C) Kapsul Buah, (D) Biji	14
Gambar 2.5 Thymoquinone.....	15
Gambar 2.6 Madu	17
Gambar 2.7 Asam Fenolik dan Flavonoid Madu	18
Gambar 2.8 Kerangka teori	22
Gambar 2.9 Kerangka konsep	23
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	35
Gambar 4.1 Grafik Nilai Derajat Ulkus	37
Gambar 4.2 Gambaran Makroskopis Lambung Tikus	38
Gambar 4.3 Grafik Skor Ulkus	39
Gambar 4.4 Histopatologi Lambung Tikus.....	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	23
Tabel 3.2 Waktu Penelitian	25
Tabel 3.3 Penilaian Derajat Ulkus Lambung	32
Tabel 3.4 Skor Erosi Lambung.....	34
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr dan Madu Trigona secara Kualitatif.....	36
Tabel 4.2 Data Pemeriksaan Makroskopik Derajat Ulkus Lambung pada Tikus Berdasarkan Kelompok.....	37
Tabel 4.3 Data Hasil Pemeriksaan Histopatologi Lambung Tikus Berdasarkan Kelompok	38
Tabel 4.4 <i>Uji Kruskal-Wallis</i> Penilaian Derajat Ulkus Lambung	40
Tabel 4.5 <i>Uji Mann-Whitney</i> pada Penilaian Derajat Ulkus Lambung	40
Tabel 4.6 <i>Uji Kruskal-Wallis</i> Jumlah Skor Ulkus pada Pemeriksaan Histopatologis	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Izin Penelitian	51
Lampiran 2 Perhitungan Dosis Madu Trigona, Madu Sidr, dan Minyak Jintan Hitam Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus	52
Lampiran 3 Perhitungan Dosis Parasetamol Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus.....	54
Lampiran 4 Hasil Pemeriksaan Derajat Ulkus Lambung dan Skor Ulkus.....	56
Lampiran 5 <i>Ethical Clearance</i>	57
Lampiran 6 Surat Izin Penelitian Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi USU	58
Lampiran 7 Hasil Uji Fitokimia.....	59
Lampiran 8 Dokumentasi	60
Lampiran 9 Proses Data SPSS.....	63
Lampiran 10 Daftar Riwayat Hidup	67
Lampiran 11 Artikel Publikasi	69

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu obat bebas yang sering digunakan untuk nyeri ringan dan demam adalah parasetamol. Parasetamol (*Acetaminophen*) merupakan obat analgesik-antipiretik yang paling umum digunakan di seluruh dunia.¹ Parasetamol pada umumnya dianggap aman bila diberikan dengan dosis yang sesuai dan pada periode waktu yang singkat. Namun, apabila obat ini dikonsumsi > 3 gr/hari atau dalam dosis tidak terukur dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti gangguan gastrointestinal, perforasi, dan pendarahan.^{2,3} Parasetamol merupakan obat yang di jual bebas, karena itu resiko penyalahgunaan dan penggunaan dosis yang berlebihan bisa terjadi pada masyarakat yang berpengetahuan rendah. Dan salah satu akibatnya adalah kerusakan pada organ lambung (tukak lambung). Tukak lambung tersebar diseluruh dunia dengan prevalensi berbeda tergantung pada sosial ekonomi dan banyak dijumpai pada pria usia lanjut dengan tingkat ekonomi rendah. Di Amerika Serikat, penyakit tukak lambung terjadi pada 4,6 juta orang setiap tahun. Sedangkan prevalensi ulkus di Indonesia sebesar 6-15% terutama pada usia 20-50 tahun dengan usia puncak 50-60 tahun. Insidensi terjadinya perforasi sebesar 6-7% dan pendarahan sebesar 15-25%, meningkat pada usia > 60 tahun akibat adanya penyakit degeneratif dan meningkatnya pemakaian OAINS.^{3,4}

Saat ini tanaman obat herbal telah digunakan untuk mengobati gangguan pencernaan dan tukak lambung, salah satunya adalah jintan hitam.⁵ Jintan Hitam (*Habbatussauda*, *Nigella sativa*) merupakan tanaman herbal yang sering ditemukan di Indonesia.⁶ Jenis tanaman ini sudah dimanfaatkan sebagai pengobatan sejak 2000-3000 SM.⁷ Kandungan senyawa yang terdapat pada jintan hitam cukup banyak, salah satunya adalah thymoquinone (TQ) yang berfungsi sebagai gastroprotektif.^{7,8} Dosis minyak jintan hitam yang digunakan pada setiap penelitian berbeda-beda, yaitu dosis 0.075 ml/kgBB selama 7 hari dan 50 mg/kg selama 5 hari.^{8,9} Bentuk pemanfaatannya pun berbeda-beda, ada yang

menggunakan minyak jintan hitam¹⁰ dan ada yang menggunakan ekstrak minyak jintan hitam sebagai bahan penelitian.⁵

Selain jintan hitam, Madu juga merupakan pengobatan tradisional yang sangat bermanfaat bagi kesehatan. Pengaruh madu terhadap penyembuhan berbagai jenis penyakit telah banyak diketahui oleh masyarakat.¹⁰ Telah diketahui bahwa madu bersifat gastroprotektor,⁹ sehingga dapat digunakan untuk mengobati dan melindungi saluran pencernaan dari gastritis, duodenitis, dan ulserasi lambung. Tak hanya itu, madu juga bermanfaat sebagai antiinflamasi, antioksidan, antidiabetik, dan sebagai antimikroba.¹⁰ Pada penelitian yang dilakukan oleh Rena Meutia menyatakan bahwa madu dosis 1 ml/kgBB yang diberikan selama 7 hari memiliki efek gastroprotektif pada tikus yang diinduksi aspirin.⁹ Penelitian lain juga menyatakan bahwa dosis madu 0.04 mg/20gBB yang diberikan pada mencit yang diinduksi aspirin selama 3 hari menunjukkan adanya penurunan terjadinya ulkus lambung.¹¹

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan uji aktivitas gastroprotektif kombinasi madu dosis 1 mg/kgbb dan minyak jintan hitam dosis 0,075 mg/kgbb pada tikus yang diinduksi aspirin selama 7 hari memberikan efek gastroprotektor.⁹ Dan dari penelitian lain menyatakan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dosis 6 g/hari dan madu dosis 12g/hari yang diberikan kepada pasien yang positif mengalami tukak lambung selama dua minggu memberikan efek yang signifikan terhadap penyembuhan tukak lambung yang disebabkan oleh *H.pylori*.¹² Tak hanya memberikan efek gastroprotektor, beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dan madu juga memiliki efek hepatoprotektor dan nefroprotektor. Dengan dosis minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 1 g/kgBB/hari selama 4 minggu pada tikus yang diinduksi parasetamol.¹³ Dan pada penelitian lain menggunakan dosis minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 7,4 ml/kgBB/hari selama 21 hari pada tikus yang diinduksi cisplatin.^{14,15} Namun peneliti menemukan adanya perbedaan jenis madu dalam penelitian tersebut. Dimana penelitian dengan dosis kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 1 g/kgBB/hari, menggunakan madu murni sidr Arab Saudi dari Pegunungan Hardamaut Yaman, yang di larutkan dalam

*distilated water*¹³ sebagai bahan penelitian. Sedangkan penelitian dosis kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 7,4 ml/kgBB/hari, menggunakan madu trigona yang diperoleh dari Paloh, Sambas, Kalimantan Barat¹⁵ sebagai bahan penelitian. Berdasarkan hal tersebut peneliti ingin mengetahui 2 hal, yang pertama apakah dosis kombinasi yang memiliki efek hepatoprotektor dan nefroprotektor tersebut juga memiliki efek gastroprotektor atau malah menyebabkan gastrotoksik dan apakah penggunaan madu trigona Kalimantan Barat memberikan efek gastroprotektor yang lebih baik daripada penggunaan madu murni sidr Arab Saudi.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah penggunaan madu trigona yang diperoleh dari Paloh, Sambas, Kalimantan Barat lebih efektif dibandingkan dengan madu murni sidr Arab Saudi yang diperoleh dari Pegunungan Hadramaut, Yaman sebagai kombinasi minyak jintan hitam terhadap gastroprotektor tikus wistar yang di induksi parasetamol.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah penggunaan madu trigona yang diperoleh dari Paloh, Sambas, Kalimantan Barat lebih efektif dibandingkan dengan madu murni sidr Arab Saudi yang diperoleh dari Pegunungan Hadramaut, Yaman sebagai kombinasi minyak jintan hitam terhadap gastroprotektor tikus wistar yang diinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui efek gastroprotektor kombinasi antara minyak jintan hitam dan madu trigona yang diperoleh dari Paloh, Sambas, Kalimantan Barat pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol.
- b. Untuk mengetahui efek gastroprotektor kombinasi antara minyak jintan hitam dan madu murni sidr Arab Saudi yang diperoleh dari

Pegunungan Hadramaut, Yaman pada tikus wistar yang di induksi parasetamol.

- c. Mengetahui derajat ulkus secara makroskopis antara kelompok perlakuan.
- d. Untuk mengetahui skor ulkus pada pemeriksaan histopatologi pada masing-masing kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan mengenai pengaruh kombinasi minyak jintan hitam dan madu sebagai gastroprotektor pada tikus wistar yang diinduksi paracetamol. Dan diharapkan dapat menggunakan dosis kombinasi yang optimal serta jenis madu yang tepat. Selain itu, dengan adanya penelitian ini juga diharapkan minyak jintan hitam dan madu dapat dimanfaatkan sebagai pengembangan obat alami, khususnya sebagai obat gastroprotektif.

1.5 Hipotesis

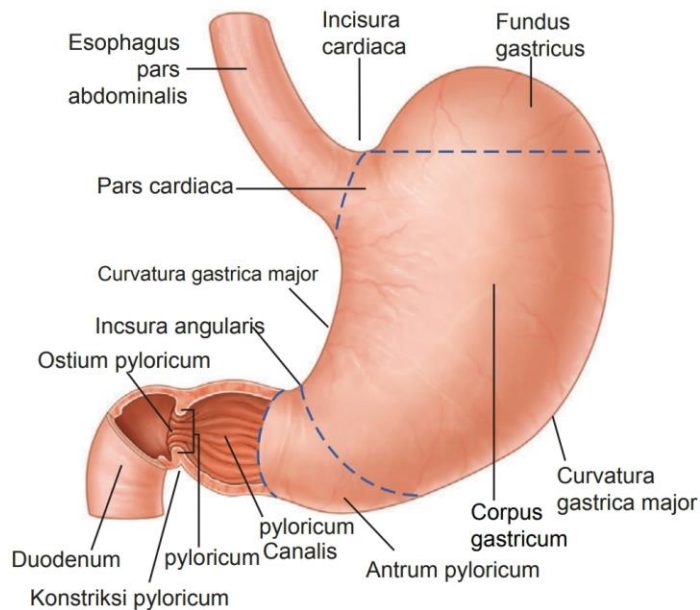
- H_a** : Pemberian kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona Kalimantan Barat memberikan efek gastroprotektor yang lebih baik, jika dibandingkan dengan pemberian kombinasi minyak jintan hitam dan madu murni sidr Arab Saudi pada tikus wistar yang diinduksi paracetamol.
- H₀** : Pemberian kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona Kalimantan Barat tidak memberikan efek gastroprotektor yang lebih baik, jika dibandingkan dengan pemberian kombinasi minyak jintan hitam dan madu murni sidr Arab Saudi pada tikus wistar yang diinduksi paracetamol.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lambung

2.1.1 Anatomi Lambung



Gambar 2.1 Anatomi Lambung¹⁶

Gaster atau lambung adalah salah satu organ saluran pencernaan berbentuk huruf “J” yang dapat membesar. Gaster terletak dibawah diafragma pada regio abdomen, yang terbentang dari epigastrium sampai hipokondrium kiri.¹⁷ Terletak di antara esophagus pars abdominalis dan intestinum tenue.¹⁶ Gaster dibagi menjadi 4 bagian yang terdiri dari cardia, fundus, corpus (body), dan pylorus. Cardia terletak di bagian superior dari gaster. Bagian yang menghubungkan gaster dengan esofagus adalah sfingter cardia. Di bagian posterior sebelah kiri dari cardia terdapat fundus, kemudian terdapat corpus yang merupakan badan lambung. Bagian lambung yang terhubung ke duodenum disebut pylorus. Pylorus memiliki dua bagian, yaitu antrum pyloricum yang berhubungan langsung dengan lambung dan kanal pilorik yang mengarah ke duodenum. Bagian mukosa lambung yang berbentuk seperti lipatan disebut dengan rugae. Antara lambung dan

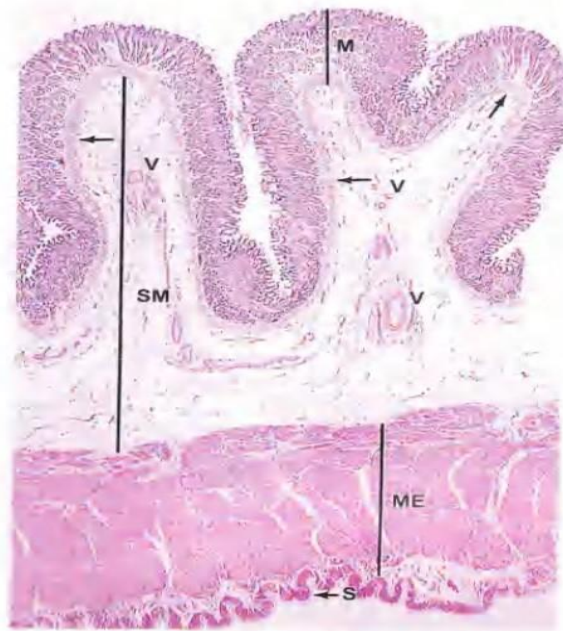
duodenum dibatasi dengan sfingter pylorus. Batas medial lambung yang cekung dinamakan *curvatura ventriculi minor* (lesser curvature) dan batas lateralnya dinamakan *curvatura ventriculi major* (greater curvature).^{17,18}

2.1.2 Fisiologi Lambung

Gaster mempunyai tiga fungsi utama yaitu, pertama gaster dapat menyimpan makanan yang masuk sampai makanan dapat disalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan peyerapan yang optimal. Kedua, gaster berfungsi mengeluarkan asam hidroklorida (HCL) dan enzim-enzim yang dapat mensintesis protein. Ketiga, gaster berfungsi mencampur makanan yang masuk kedalamnya. Dengan cara makanan yang masuk ke gaster akan dihaluskan dan dicampur dengan sekresi lambung, sehingga menghasilkan campuran berupa cairan kental yang dapat disebut dengan kimus.¹⁹

Selain itu gaster juga mensekresikan getah lambung sekitar 2 L/ hari. Getah lambung disekresikan oleh sel-sel yang berada di dalam lapisan mukosa lambung, yang terbagi menjadi dua daerah berbeda yaitu mukosa oksitik yang melapisi bagian corpus dan fundus serta kelenjar pilorus yang melapisi antrum. Sedangkan permukaan luminal lambung berisi lubang-lubang kecil yang disebut foveola. Invaginasi dari bagian pertamanya disebut foveola gastrica yang dibawahnya terdapat kelenjar lambung dan dilapisi oleh sel sekretorik. Sel sekretori ini terbagi menjadi tiga jenis, diantaranya ada sel mukus yang melapisi foveola gastrica dan berfungsi mengeluarkan mukus encer. Bagian yang lebih dalam dari kelenjar lambung terdapat chief cell dan sel parietal, chief cell berfungsi menghasilkan prekursor enzim pepsinogen. Sedangkan sel parietal berfungsi mengeluarkan HCL dan faktor intrinsik. Mukosa lambung membentuk sawar mukosa lambung untuk dapat mencegah terjadinya cedera akibat asam lambung atau HCL. Namun, sawar mukosa ini kadang-kadang terganggu dan dinding lambung juga akan mengalami cedera akibat peningkatan jumlah asam lambung, sehingga dapat menyebabkan erosi atau tukak peptik.¹⁹

2.1.3 Histologi Lambung



Gambar 2.2 Dinding gaster : (M) mukosa, (SM) submukosa, (ME) muskularis eksterna, dan (S) serosa.²⁰

2.1.3.1 Lapisan Mukosa

Mukosa terdiri dari epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa. Permukaan lambung dilapisi oleh epitel kolumnar selapis, yang terbentang ke dalam *gastric pit*, yaitu lipatan-lipatan epitel permukaan berbentuk tubulus. Di fundus *gastric pit* tidak dalam dan menjulur ke dalam mukosa sekitar seperempat ketebalannya. Di bawah epitel terdapat jaringan ikat longgar lamina propia yang mengisi ruang antara kelenjar-kelenjar lambung. Batas luar mukosa adalah otot polos tipis muskularis mukosa yang terdiri dari lapisan sirkular dalam dan longitudinal luar. Berkas otot polos pada muskularis mukosa ini meluas ke lamina propia antara kelenjar lambung menuju epitel permukaan.²¹

2.1.3.2 Submukosa

lapisan submukosa terletak di bawah muskularis mukosa. Pada lambung yang kosong, submukosa dapat meluas ke dalam rugae. Submukosa mengandung jaringan ikat padat iregular dan lebih banyak serat kolagen daripada lamina propia. Selain itu, submukosa mengandung pembuluh limfe, kapiler arteriol besar,

dan venula. Di bagian dalam submukosa, dapat ditemukan kelompok-kelompok tersendiri ganglion parasimpatis pleksus saraf submukosa (meissner).²¹

2.1.3.3 Muskularis Eksterna

Muskularis eksterna terdiri dari tiga lapisan otot polos, masing-masing dengan orientasi berbeda: oblik di bagian dalam, sirkular di tengah, dan longitudinal di luar. Lapisan oblik tidak komplit dan tidak selalu terlihat dalam potongan dinding lambung. Diantara lapisan otot sirkular dan longitudinal terdapat pleksus saraf mienterikus (aurbach) berupa ganglion dan serat saraf parasimpatis.²¹

2.1.3.4 Serosa

serosa terdiri dari lapisan tipis jaringan ikat yang menutupi muskularis eksterna dan dilapisi oleh mesotelium skuamosa selapis dari peritoneum viseral. Serosa mungkin mengandung sel adiposa.²¹

2.1.4 Mekanisme Pertahanan Mukosa Lambung

Permukaan mukosa lambung ditutupi oleh suatu lapisan mukus yang berasal dari sel epitel permukaan dan sel mukus leher. Mukus berfungsi sebagai sawar protektif terhadap beberapa bentuk cedera yang mengenai mukosa lambung. Sel mukus leher juga mensekresikan HCO_3^- di dalam mukus dan menetralkan asam lambung.¹⁹

Sawar lain terhadap kerusakan mukosa oleh asam disediakan oleh lapisan mukosa itu sendiri. Pertama, membran luminal sel mukosa lambung pada hakikatnya impermeabel terhadap H^+ sehingga asam tidak dapat menembus ke dalam sel dan merusaknya. Kedua, tepi-tepi lateral sel-sel ini disatukan di dekat batas luminalnya oleh taut erat sehingga asam tidak dapat berdifusi di antara sel dari lumen ke dalam submukosa dibawahnya. Sifat mukosa lambung inilah yang membentuk sawar mukosa lambung. Meskipun adanya proteksi oleh mukus dan sawar mukosa lambung, sawar kadang-kadang terganggu dan dinding lambung mengalami cedera oleh isinya yang asam. Jika hal ini terjadi, terbentuk erosi, atau tukak peptik di dinding lambung.¹⁹

2.1.4.1 Mukus Mukosa

Permukaan mukosa lambung ditutupi oleh suatu lapisan mukus yang berasal dari sel epitel permukaan dan sel mukus. Mukus berfungsi sebagai sawar protektif terhadap beberapa bentuk cedera yang dapat mengenai mukosa lambung, seperti melindungi mukosa lambung dari cedera mekanis, menghambat enzim pepsin agar tidak mencerna dinding lambung, dan melindungi lambung dari cedera asam dengan cara menetralkan HCL di dekat lapisan dalam lambung.¹⁹

2.1.4.2 Prostaglandin

Prostaglandin (PG) adalah senyawa hasil metabolisme asam arakidonat (AA) melalui enzim siklooksigenase. PG termasuk dalam subkelas eikosanoid yang dikenal sebagai prostanoid dan mengandung 20 atom C. Prostanoid melibatkan dua molekul O₂ dan dikatalisis oleh siklooksigenasi (COX) disebut juga prostaglandin H sintase. COX terdapat dua isoenzim, COX-1 dan COX-2. Produknya, suatu endoperoksida (PGH), diubah menjadi prostaglandin D dan E serta tromboksan (TXA₂) dan prostasiklin (PGI₂). Setiap jenis sel hanya menghasilkan satu jenis prostanoid.^{22,23}

Prostaglandin berfungsi sebagai pembawa pesan kimia seperti hormon yang terlibat dalam berbagai fungsi biologis pada manusia. Termasuk dalam pengaturan sistem kekebalan tubuh, demam, dan nyeri yang berhubungan dengan proses inflamasi, hemostasis, dan tekanan darah.^{22,23} Jika terjadi peningkatan jumlah prostaglandin akan meningkatkan sensitivitas nosiseptor terhadap bradikinin, histamin, dan serotonin.²² Pada obat yang bekerja dalam menghambat enzim siklooksigenase melalui persaingan dengan arakidonat akan menyebabkan iritasi lambung.²³

2.1.4.3 Sel-sel Epitel

Sel-sel epitel yang terdapat di lambung antara lain seperti sel mukus, sel yang melapisi sumur gastrik dan pintu masuk kelenjar. Sel-sel ini mengeluarkan mukus yang encer. Pada bagian yang lebih dalam di kelenjar lambung dilapisi oleh sel utama dan sel parietal. Sel utama yang jumlahnya lebih banyak menghasilkan prekursor enzim *pepsinogen*. Sedangkan sel parietal berfungsi dalam mengeluarkan HCL dan *faktor intrinsik*.¹⁹

2.2 Tukak Lambung

Tukak gaster adalah luka terbuka dengan pinggir edema disertai indurasi dengan dasar tukak ditutupi debris. Tukak gaster memiliki gambaran bulat atau semi bulat/oval, berukuran > 5 mm kedalam submukosa pada mukosa lambung akibat terputusnya kontinuitas/integritas mukosa lambung.²⁴

2.2.1 Epidemiologi

Tukak gaster tersebar diseluruh dunia dengan prevalensi berbeda tergantung pada tingkat sosial ekonomi, demografi, dan banyak dijumpai pada pria usia lanjut.³ Di Amerika Serikat, penyakit tukak lambung terjadi pada 4,6 juta orang setiap tahun. Sedangkan prevalensi ulkus di Indonesia sebesar 6-15% terutama pada usia 20-50 tahun dengan usia puncak 50-60 tahun.^{3,4} Insidens terjadinya perforasi sebesar 6-7% dan pendarahan sebesar 15-25%, meningkat pada usia > 60 tahun akibat adanya penyakit degeneratif dan meningkatnya pemakaian OAINS.³ Sejauh ini belum ditemukan data yang signifikan mengenai kejadian ulkus lambung yang disebabkan oleh pemakaian parasetamol. Namun dalam sebuah penelitian telah membuktikan bahwa penggunaan parasetamol dosis tinggi yaitu 250 mg/kgBB selama 10 hari²⁵ serta dosis 1000 dan 500 mg²⁶ yang diberikan berturut-turut cukup efektif menyebabkan terjadinya erosi dan deskuamasi epitel mukosa lambung.^{25,26}

2.2.2 Etiologi

Infeksi *H.pylori* lebih sering dianggap sebagai penyebab gastritis akut ataupun tukak lambung. Organisme tersebut melekat pada epitel lambung dan menghancurkan lapisan mukosa pelindung, meninggalkan daerah epitel yang gundul. Obat lain yang terlibat, misalnya anti-inflamasi non-steroid (NSAID; mis., indometasin, ibuprofen, naproksen), sulfonamida, steroid, dan digitalis. Asam empedu, enzim pankreas, dan etanol juga diketahui dapat mengganggu sawar mukosa.²⁷

2.2.3 Patofisiologi

H.pylori berperan dalam pembentukan tukak dengan mengeluarkan toksin yang dapat menyebabkan peradangan persisten, atau *gastritis superficial kronik*, di tempat kolonisasinya. *H.pylori* juga memperlemah sawar mukosa lambung

dengan mengganggu taut erat antara sel-sel epitel lambung sehingga mukosa lambung lebih bocor daripada normal.^{19,27}

Faktor lain yang diketahui berperan dalam pembentukan tukak lambung adalah pajanan berulang dari bahan kimia tertentu. Adapun bahan tersebut seperti etil alkohol, obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID), dan obat antipiretik dan analgesik seperti parasetamol. Sawar mukosa sering rusak pada pasien yang mengalami penyakit berat misalnya infeksi atau cedera parah. Situasi stres yang terus-menerus sering berkaitan dengan pembentukan tukak, mungkin karena respon emosi terhadap stres dapat merangsang sekresi lambung yang berlebihan.^{19,27}

Jika sawar mukosa lambung rusak, asam dan pepsin akan berdifusi ke dalam mukosa dan submukosa dibawahnya. Erosi permukaan, atau tukak, secara progresif membesar seiring dengan semakin banyaknya asam dan pepsin yang terus merusak dinding lambung. Dua konsekuensi yang paling serius adalah pendarahan karena kerusakan kapiler submukosa dan perforasi.^{19,27}

2.4 Parasetamol

2.4.1 Definisi parasetamol

Parasetamol atau *Acetaminophen* merupakan obat analgesik non-opioid yang digunakan untuk manajemen pertama nyeri ringan dan sedang. Parasetamol memiliki khasiat yang sama dengan aspirin tetapi tanpa antiinflamasi. Namun, penggunaan parasetamol lebih aman dibandingkan dengan aspirin, sehingga obat ini dijadikan terapi alternatif untuk orang yang tidak bisa mengonsumsi NSAID dan opioid.²⁸

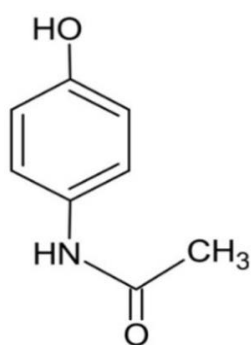
2.4.2 Dosis Parasetamol

Dosis parasetamol peroral untuk dewasa 500 mg sampai 1 g/kali setiap 4-6 jam dengan dosis maksimum 4 g/hari. Untuk anak 6-12 tahun: 150-300 mg/hari dengan dosis maksimum 1,2 g/hari. Untuk anak 1-6 tahun: 60-120 mg/kali dan bayi dibawah 1 tahun: 60 mg/kali pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari. Penggunaan parasetamol pada anak membutuhkan perhatian khusus dan

pemberian dosis yang adekuat (berdasarkan usia) yang berbeda secara signifikan dari standar orang dewasa.²⁸

2.4.3 Struktur Kimia Parasetamol

Parasetamol (*Acetaminophen*) adalah dua nama resmi yang sama senyawa kimia yang berasal dari nama kimianya: *N-acetyl-para-aminophenol* (segmen “cet” dimasukkan diantara “para” dan “amino”) dan *N-acetyl-para-aminofenol*.²⁹



Gambar 2.3 Struktur Kimia Parasetamol²⁹

2.4.4 Mekanisme Kerja parasetamol

Parasetamol akan diabsorpsi di saluran gastrointestinal, 30-60 menit pasca pemberian oral. Kemudian akan didistribusikan ke sebagian besar jaringan tubuh dan dimetabolisme di hati. Selain sebagai analgesik yang bersifat sentral, parasetamol juga dapat menghambat produksi prostaglandin melalui penghambatan aktivitas COX-2 yang mirip dengan NSAID. Parasetamol juga memiliki kemampuan menghambat kerja enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1), namun lebih rendah dibandingkan dengan NSAID. Enzim *cyclooxygenase-1* ini berfungsi dalam regulasi fisiologis normal untuk proteksi gastrointestinal, ginjal, dan fungsi trombosit. Parasetamol dinilai lebih aman karena efeknya yang lebih rendah dibandingkan NSAID.^{2,30}

2.4.5 Pengaruh parasetamol terhadap lambung

Penyerapan parasetamol dapat menurun apabila seseorang mengalami overdosis parasetamol. Hal ini disebabkan oleh efek langsung parasetamol yang

mengganggu motilitas lambung. Efek samping yang sering terjadi adalah tukak lambung yang kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna. Mekanisme iritasi lambung ini terjadi melalui dua cara. Pertama, iritasi lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan. Kedua, pendarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis prostaglandin E₂ (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂).² Adapun lokasi bagian lambung yang menjadi perhatian untuk pemeriksaan adalah bagian kurvatura mayor dan minor antrum distal (*mucus secreting mucosa*), kurvatura minor *incisura angularis* (tempat perubahan atrofi-metaplastik sering terjadi paling dini, serta dinding anterior dan posterior korpus proksimal (*oxyntic mucosa*)).³¹

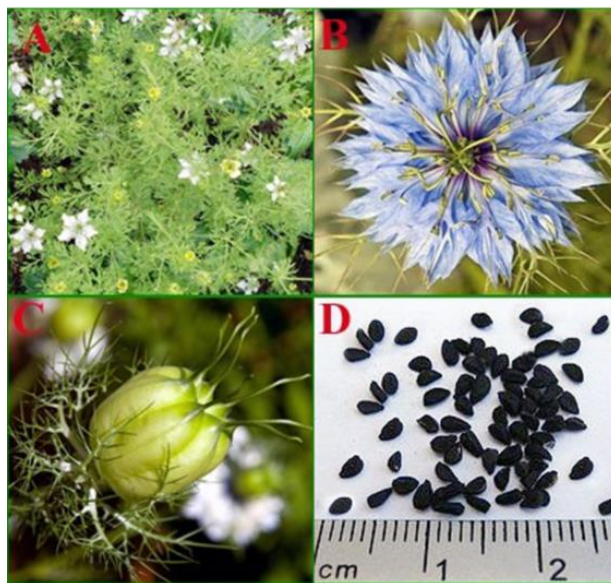
2.5 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

Jintan Hitam (*Habbatussauda*, *N. sativa*) merupakan tanaman obat semusim yang umumnya tumbuh di daerah mediteranean pada suhu 20°C.³² Tanaman kecil (setinggi 20 hingga 90cm) yang mempunyai daun hijau lentik dan bunga putih, kuning, merah muda, biru pucat atau keunguan dengan 5 sampai 10 kelopak. Buah matang dari jintan hitam (kapsul:3-7 folikel bersatu) mengandung banyak biji kecil jintan hitam berwarna hitam pekat.³³ Biji jintan hitam termasuk golongan biji berkeping dua (dicotyledone). Biji berbentuk lonjong yang memiliki panjang 2,5-3,5 mm dan lebar 1,5-2 mm. Tanaman ini memiliki batang berwarna hijau, bulat, berbulu dengan diameter 2-5 mm.³⁴ bentuk daunnya bulat telur berujung lancip. Di bagian permukaan daunnya terdapat bulu halus. Daunnya kadang-kadang tunggal atau bisa juga majemuk dengan posisi tersebar atau berhadapan.³³

Jintan hitam (*Nigella sativa*) berdasarkan taksonominya diklasifikasikan sebagai berikut :³³

Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Traceablonta*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Subdivisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida dicotyledon*

Subkelas : *Magnolidae*
 Ordo : *Ranunculales*
 Famili : *Ranunculaceae*
 Genus : *Nigella linn*
 Spesies : *Nigella sativa linn*

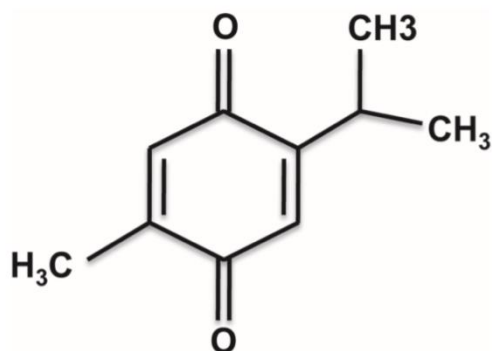


Gambar 2.4 (A) Tumbuhan *N. sativa*, (B) Bunga, (C) Kapsul Buah, (D) Biji³⁵

Jintan hitam adalah tanaman berbunga tahunan dari famili Ranunculaceae dan merupakan tanaman asli Eropa Selatan, Afrika Utara dan Asia Barat Daya. Jintan hitam memiliki rasa dan aroma pahit yang menyengat digunakan sebagai bumbu masakan India dan Timur Tengah.³⁶ Indonesia yang beriklim tropis umumnya mempunyai suhu, kelembaban, dan curah hujan yang lebih tinggi dengan keasaman tanah yang rendah, sehingga tanaman jintan hitam memerlukan adaptasi di lingkungan tumbuh yang baru. Telah dilakukan penelitian terhadap pertumbuhan dan produksi jintan hitam di tiga ketinggian wilayah tropika Indonesia pada bulan Juni sampai Oktober tahun 2015. Hasil penelitian yang telah dilakukan memperlihatkan jintan hitam dapat tumbuh dan berproduksi di dataran rendah dan menengah tropika Indonesia.³²

Untuk mendapatkan jintan hitam di Indonesia telah banyak produk yang dijual dalam bentuk serbuk dan minyak yang dikemas dalam kapsul. Jintan hitam telah banyak digunakan sebagai pengobatan karena memiliki potensi terapeutik dan memiliki spektrum yang luas yaitu diuretik, antihipertensi, antidiabetes, antikanker, imun-modulator, antimikroba, antelmintik, analgesik dan antiinflamasi, spasmolitik, bronkodilator, sifat perlindungan gastroprotektif, hepatoprotektif dan nefroprotektif.³²

Jintan hitam mengandung protein (26,7%), lemak (28,5%), karbohidrat (24,9%), serat kasar (8,4%). Jintan hitam juga mengandung banyak vitamin dan mineral seperti Cu, P, Zn dan Fe. Senyawa aktif paling penting dari jintan hitam adalah thymoquinone (TQ) (30-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7%-15%), carvacrol (6%-12%), 4-terpineol (2%-7%), t-anethole (1%-4%), sesquiterpene longifolene (1%-8%), α -piene dan timol. Jintan hitam juga mengandung senyawa lain seperti carvone, limonene, citronellol dan dua jenis alkaloid yaitu isoquinoline alkaloid (mis. Nigellecimine dan Nigellecimine-N-oxide) dan pirazol alkaloid (mis. Nigellidine dan nigellicine). Sifat farmakologis dari jintan hitam terutama disebabkan oleh konstituen kina, TQ menjadi yang paling berperan. Jintan hitam mengandung minyak lemak yang kaya akan asam lemak tak jenuh, yang merupakan asam linoleat (50%-60%), asam oleat (20%), asam eicosadienoic (3%) dan asam dihomolinoleat (10%), dan asam lemak jenuh (palmitat dan asam stearat) hingga 30%.³⁶



Gambar 2.5 Thymoquinone³⁷

Komponen yang sangat penting pada jintan hitam adalah thymoquinone (30-40%). Kandungan thymoquinone pada jintan hitam telah diketahui memiliki efek gastroprotektif.⁸ Thymoquinone dapat mengurangi sekresi asam lambung, mengurangi aktivitas peptik jus lambung melalui penghambatan pelepasan histamin melemahkan aktivasi pepsinogen, mengurangi invasi neutrofil,⁵ mempercepat proses penyembuhan luka, meningkatkan glutathione lambung, aktivitas superoksida dismutase dan enzim glutathione S transferase.³⁸

2.6 Madu

Madu dihasilkan oleh lebah , terutama oleh spesies *Apis mellifera*. Lebah pertama-tama mengubah nektar menjadi madu dengan proses regurgitasi dan penguapan. Kemudian akan disimpan sebagai cadangan makanan di sarang lebah dengan warna kuning keemasan. Selanjutnya, madu dapat dipanen untuk dikonsumsi oleh manusia.³⁹ Madu yang dihasilkan memiliki beragam khasiat atau manfaat. Oleh karena itu, madu dijadikan investasi alam yang harus dilestarikan. Manfaat yang dihasilkan oleh madu yakni dapat digunakan sebagai lilin tawon, perekat lebah ataupun susu madu.⁴⁰

Penggolongan zoologi pada lebah madu adalah sebagai berikut:⁴¹

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Arthropoda*

Kelas : *Insecta*

Ordo : *Hymenoptera*

Famili : *Apidae*

Genus : *Apis*

Spesies : *Apis cerana, Apis mellifera, Apis dorsata dan Apis florea*

Apis mellifera merupakan spesies lebah madu yang lebih produktif dan tenang. Tahun 1984 dilaporkan terdapat 1000 koloni *Apis mellifera* yang terdapat di Indonesia.⁴⁰ Madu pada wilayah subtropis dapat dihasilkan dari nektar bunga dan manna (honeydew) sedangkan di luar dari subtropis berasal dari luar nektar dan manna, yakni nektar ekstrafloral, air gula tebu (*Saccharum officinarum*), kelapa (*Cocos nucifera*) dan lontar (*Borassus flabellifer*). Nektar merupakan cairan

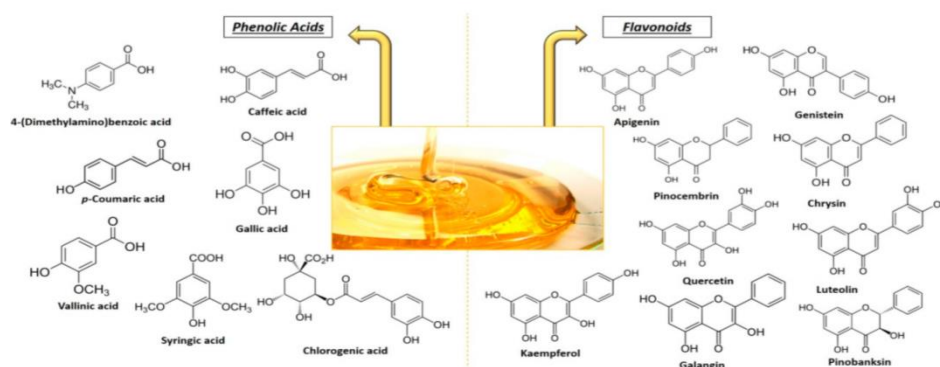
yang sebagian besar kandungannya adalah berbagai macam gula. Kandungan gula yang terdapat pada nektar bervariasi yakni 5-80%.⁴⁰ Rasa manis pada madu juga dipengaruhi oleh lebah dan serangga yang ada di sekitar nektar bunga.⁴¹



Gambar 2.6 Madu⁴²

Madu adalah zat alami yang dihasilkan lebah dari nektar bunga. Madu juga merupakan sumber makronutrien dan mikronutrien penting. Terdiri dari Karbohidrat, monosakarida dan disakarida (95%), protein dalam jumlah sedikit dalam bentuk enzim dan asam amino. Prolin adalah asam amino utama dalam madu (50-85%), yang dihasilkan terutama dari sekresi ludah lebah madu (*Apis mellifera* L.), Asam amino lainnya adalah alanin, fenilalanin, tirosin, asam glutamat, isoleusin, dan leusin. Dalam madu juga terdapat sejumlah mineral esensial yang bervariasi (0,2%), di antaranya yaitu kalium, kalsium, tembaga, besi, magnesium, mangan, fosfor, natrium, seng, dan selenium. Madu juga mengandung vitamin, seperti asam askorbat (C), tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), asam pantotenat (B5), dan piridoksin (B6). Sebagian protein yang ada dalam madu pada dasarnya terdiri dari enzim yang berasal dari serbuk sari, nektar, dan lebah. Enzim utama adalah *diastase*, *glukosa oksidase*, dan *invertase*. *Diastase* adalah enzim amilolitik, seperti *amilase* yang menghidrolisis rantai pati yang menghasilkan dekstrin. *Glukosa oksidase* mengubah glukosa menjadi glukonolakton yang dihidrolisis menjadi asam glukonat yang merupakan asam utama dalam madu dan hidrogen peroksida (H₂O₂), enzim *invertase* menghidrolisis sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa. Madu tidak hanya dianggap sebagai makanan atau pemanis, tetapi juga digunakan sebagai obat untuk

merangsang penyembuhan luka, regenerasi jaringan, dan meringankan gangguan pencernaan, radang gusi, dan berbagai patologi lainnya. Efek terapeutik madu dihasilkan dari adanya berbagai molekul antioksidan, termasuk senyawa fenolik, seperti flavonoid dan asam fenolik.⁴²



Gambar 2.7 Asam Fenolik dan Flavonoid Madu⁴²

Flavonoid yang terdapat dalam madu adalah apigenin, genistein, pinocembrin, chrysin, quercetin, luteolin, galangin, dan pinobanksin sedangkan asam fenolik dalam madu meliputi 4-(Dimethylamino) benzoic acid, caffeic acid, p-coumaric acid, gallic acid, vanillic acid, syringic acid, dan asam klorogenat.¹⁵ Senyawa ini bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan madu dengan bertindak sebagai penangkal radikal bebas, melalui pembentukan molekul yang lebih stabil. Secara umum, senyawa fenolik berperan sebagai antioksidan melalui beberapa mekanisme. Antioksidan adalah agen untuk melawan kerusakan yang disebabkan oleh oksidan seperti O₂, OH⁻, superoksida, dan radikal lipid peroksil. Kanker, sintesis mutagen, degeneratif, aterosklerosis, dan banyak penyakit kronis yang rentan terhadap stres oksidatif. Gugus hidroksil fenolik dapat memutus siklus pembentukan radikal bebas baru dengan menyumbangkan hidrogen yang bereaksi dengan oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif dalam reaksi terminasi.⁴³ Fenolik dapat menghambat beberapa enzim yang terlibat dalam pembentukan radikal, seperti berbagai isoform sitokrom P450, lipoksigenase, siklooksigenase, dan xantin oksidase. Selain itu, asam askorbat, tokoferol, karotenoid, dan enzim lain (*katalase, glukosa oksidase, dan peroksidase*) yang ditemukan dalam madu juga dikaitkan dengan kapasitas antioksidannya. Vitamin E (*α-tokoferol*) adalah

antioksidan larut lemak yang efisien dan berfungsi sebagai pemutus rantai selama peroksidasi lipid dalam membran sel dan berbagai partikel lipid termasuk lipoprotein densitas rendah (LDL). Sedangkan asam askorbat adalah penangkal radikal bebas yang larut dalam air. Asam askorbat dapat meregenerasi vitamin E dalam membran sel dalam kombinasi dengan GSH. Karotenoid adalah salah satu fitonutrien larut lemak yang paling umum. Karotenoid diketahui memainkan peran penting dalam perlindungan membran seluler dan lipoprotein terhadap ROS karena aktivitas penangkapan radikal peroksilnya.¹⁵

Madu memiliki efek anti-inflamasi. Inflamasi adalah respons biologis yang rumit dari jaringan vaskular yang merupakan respon terhadap adanya kerusakan. inflamasi diklasifikasikan menjadi dua yaitu; peradangan akut dan kronis. Peradangan akut adalah reaksi awal tubuh terhadap rangsangan. Indikasi peradangan akut adalah kemerahan, nyeri, gatal, dan hilangnya kemampuan untuk melakukan fungsi. Jika peradangan akut tidak ditangani dengan baik dan berkepanjangan akan berubah menjadi peradangan kronis. Beberapa faktor dapat terlibat dalam respon proinflamasi seperti sitokin, siklooksigenase (COX), lipooksigenase (LOX), mitogen, makrofag, faktor TNF, dan banyak faktor jalur inflamasi lainnya. Dalam proses inflamasi, dua komponennya yang diaktifkan pada suatu penyakit yaitu jalur mitogen-activatedproteinkinase (MAPK) dan nuclearfactor kappa B (NF- κ B) [120]. Aktivasi MAPK dan NF- κ B akhirnya akan menghasilkan mediator inflamasi lainnya, enzim, sitokin, protein, dan gen seperti siklooksigenase-2 (COX-2), lipoxigenase 2 (LOX-2), protein C-reaktif (CRP), interleukin (IL-1, IL-6, dan IL-10), dan TNF- α . Madu berfungsi sebagai menurunkan kadar sitokin proinflamasi plasma seperti IL-6, TNF- α , PGE2, NO, iNOS, dan COX-2. Madu juga dapat menghambat translokasi NF- κ B ke inti sel dan menekan degradasi I κ B α (*inhibitorofkappa B*). Asam fenolik dan flavonoid dapat menekan aktivitas enzim proinflamasi, misalnya, cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin, dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOs). Flavonoid pada madu memperlambat ekspresi MMP-9 (*matriks metalloproteinase 9*) sebuah mediator inflamasi yang menyebabkan inflamasi kronis. Madu memiliki kemampuan untuk menghambat ekspresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-1 dan

IL-10 dan faktor pertumbuhan PDGF (*platelet derived growth factor*) dan TGF- β (*transforming growth factor β*). Mekanisme lain yang mungkin menunjukkan bahwa ROS diproduksi oleh makrofag, monosit, dan neutrofil yang meningkatkan peradangan. Madu dapat menghentikan pelepasan sel tersebut untuk meningkatkan efek anti-inflamasi, hal ini juga menghambat produksi keratinosit dan leukosit untuk mengurangi peradangan. Produksi H₂O₂ dalam madu merangsang pertumbuhan fibroblas dan sel epitel untuk memperbaiki kerusakan akibat inflamasi.⁴³

2.6.1 Madu Trigona

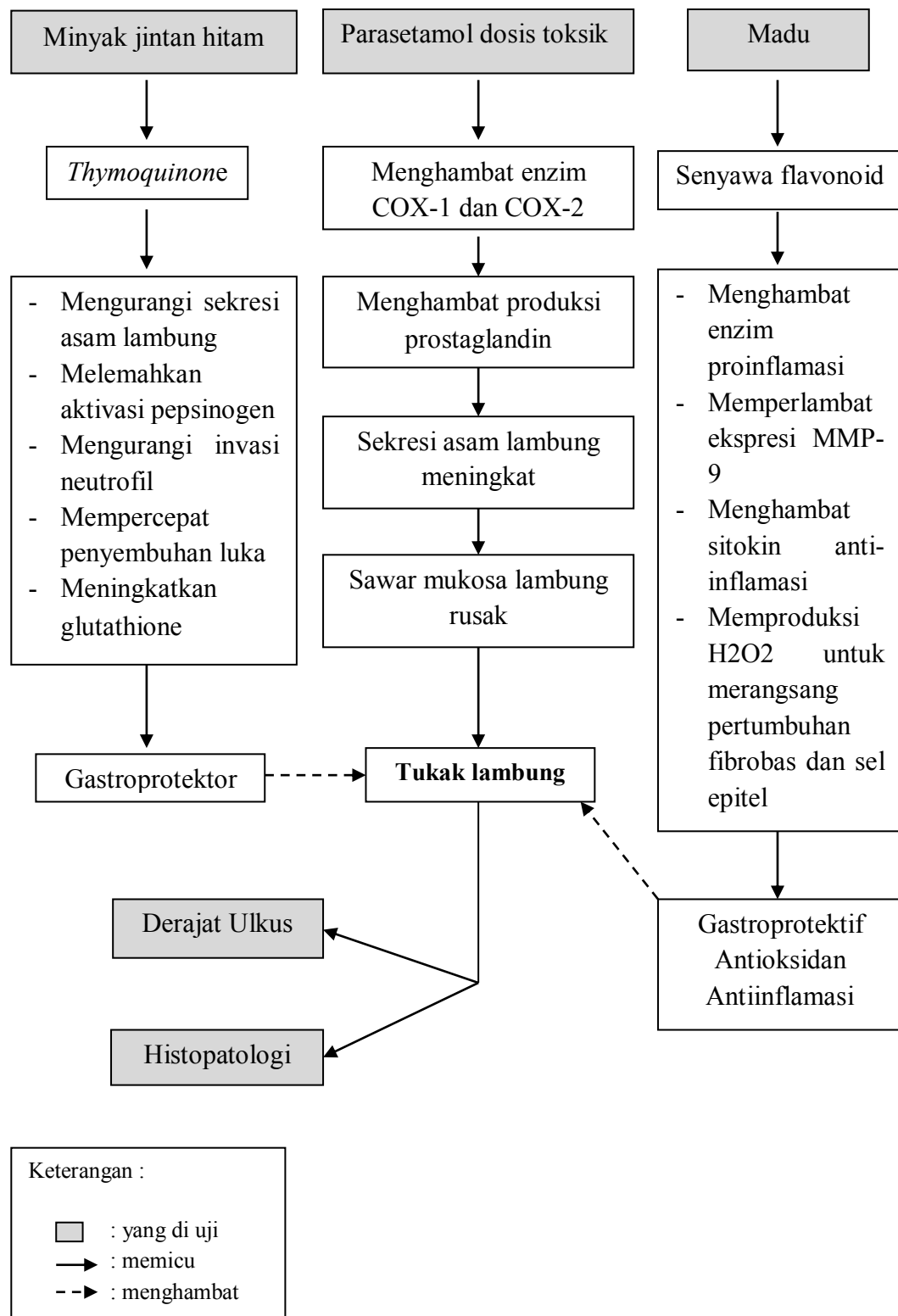
Madu Trigona adalah madu jenis multifloral yang diproduksi oleh lebah *Trigona sp.* Dari hasil studi membuktikan bahwa madu ini memiliki efek antimikroba, antikanker, dan antidiabetik yang lebih baik dibandingkan madu yang dihasilkan genus *Apis*, dan memiliki kadar antioksidan yang tinggi.^{44,45} Secara kuantitatif madu Trigona mempunyai kadar air yang tinggi, tetapi memiliki kadar total karbohidrat dan gula yang sedikit lebih rendah. Madu Trigona memiliki sifat fisikokimia dengan kandungan air 30,80-33,67%, pH 3,05-4,55, kandungan pereduksi gula 55-86%, glukosa 8,20-30,98, fruktosa 31,11-4020, sukrosa 0,31-1,26%, tidak dijumpai maltosa, *electrical conductivity* 0,49-9,77 mS/cm, *Hidroxymethylfurfural* 8,80-69 mg/kg, dan *ash content* 0,01-0,12. Madu Trigona juga mengandung vitamin A, vitamin C, vitamin E, kalsium, magnesium dan zink.^{44,46}

2.6.2 Madu Sidr

Madu Sidr adalah madu jenis monofloral yang bisa ditemukan di area gurun pasir Yaman, Arab Saudi dan Pakistan. Madu sidr diproduksi oleh lebah *Apis mellifera* yang nektarnya berasal dari pohon bidara (sidr tree) dengan nama latin *Ziziphus spina-christi*.⁴⁷ dari hasil studi madu Sidr memiliki kemampuan sebagai antimikroba, imunomodulator, dan antikanker terhadap sel HepG2. Madu Sidr memiliki sifat fitokimia dengan kandungan air 14,52-19,16%, pH 4,47-4,58, berat jenis 1,44-1,49, fruktosa 38,67-40,16%, glukosa 26,88-30,25%, maltosa 1,85-3,29%, tidak dijumpai sukrosa, *electrical conductivity* 1,79 mS/cm, dan *Hidroxymethylfurfural* 3,85-4,55 mg/kg, aktivitas antioksidan (1,1-diphenyl-2-

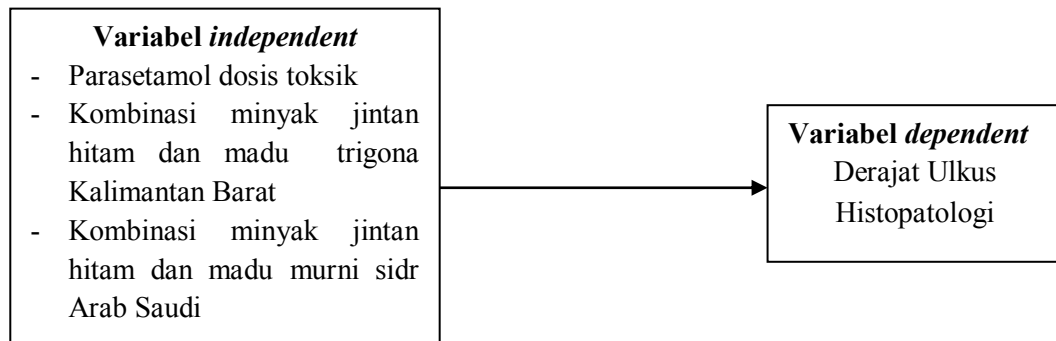
picrylhydrazyl,DPPH) 91,64% serta vitamin B3, vitamin B6, vitamin B12, dan askorbat.^{48,49}

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.8 Kerangka teori

2.8 Kerangka konsep



Gambar 2.7 Kerangka konsep

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil
<i>Independent</i>				
Parasetamol murni (kontrol positif)	Obat analgesik non-opioid yang digunakan untuk manajemen pertama nyeri ringan dan sedang.	Timbangan digital	Rasio	Dosis 2 g/kgBB ⁵⁰
Minyak jintan hitam	Obat herbal yang banyak manfaatnya	Timbangan digital	Rasio	Dosis 2 ml/kgBB ¹⁵
Madu sidr	Madu jenis monofloral, ditemukan di area gurun pasir Yaman, Arab Saudi.	Timbangan digital	Rasio	Dosis 1 g/kgBB ¹³
Madu trigona	Madu jenis multifloral dari	Timbangan digital	Rasio	Dosis 7,4 ml/kgBB ¹⁵

	lebah <i>Trigona</i> <i>sp.</i>				
Aquadest (kontrol negatif)	Air murni hasil destilasi	Timbangan digital	Rasio	1 ml/kgBB/hari ¹³	
<i>Dependent</i>					
Derajat Ulkus Lambung	Menghitung Derajat ulkus lambung secara makroskopik	Berdasarkan kriteria	Ordinal	Derajat	ulkus 1 (lambung normal), 2 (bintik pendarahan/ tukak 1), 3 (tukak 2-4), 4 (tukak 5-7), 5 (tukak 8-10), 6 (tukak > 10 perforasi)
Histopatologi	Pemeriksaan sampel jaringan pada slide kaca menggunakan mikroskop	Mikroskop	Ordinal	Nilai 0 (tidak ada lesi), 1 (erosi mukosa lambung), 2 (deskuamasi mukosa lambung), 3 (terdapat ulserasi mukosa lambung)	

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL (Unit Pengelola Hewan Laboratorium) Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, dan Laboratorium Biologi Framasi Fakultas Farmasi USU. Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai November tahun 2021. Penelitian ini dilakukan pada masa pandemi dimana peraturan hanya terdapat 3 orang didalam laboratorium.

3.2.2 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

NO.	Jenis Kegiatan	2021							2022
		Bulan							
		7	8	9	10	11	12	1	
1.	Studi literatur	■	■	■					
2.	Persiapan alat dan bahan penelitian		■	■					
3.	Aklimatisasi hewan coba			■	■				
4.	eksperimen				■	■			
5.	Pemeriksaan hasil eksperimen					■	■		
6.	Analisa data						■	■	
7.	Penyusunan laporan							■	■

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dari penelitian ini adalah tikus wistar. Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus *federer*.⁵¹

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

$$(4 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 6$$

keterangan :

n = banyak sampel

t = jumlah sampel

Berdasarkan rumus *Federer* diatas, maka total sampel adalah 28 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 6 tikus dan ditambahkan masing- masing kelompok 1 tikus cadangan apabila dalam penelitian tikus jantan galur wistar tiba-tiba mati saat percobaan dilakukan, maka dibutuhkan tikus tambahan.

Adapun kriteria inklusi :⁵²

- Tikus jantan yang sehat dan aktif bergerak
- Umur 8-12 minggu
- Berat badan 150-200 g
- Tidak tampak kelainan fisik (anatomi)
- Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Sedangkan kriteria eksklusi :⁵²

- Timbulnya kecacatan fisik (luka dan / patah tulang) selama masa percobaan
- Tikus yang sakit
- Tikus mati saat proses adaptasi

3.4 Prosedur Penelitian

Dalam penelitian ini digunakan teknik eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.587/KEPK/FKUMSU/2021 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, dimana sampel yang merupakan 28 ekor tikus jantan yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan

masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi 4 ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum *ad libitum*. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal. Kandang diletakkan dalam ruangan dengan suhu 25°C dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap.

Sebelum penelitian di mulai, tikus dikarantina selama 7 hari. Selanjutnya diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 28 hari. Kemudian pada hari ke-28 diberikan parasetamol dosis toksik 2 g/kgBB kemudian tikus-tikus dipuasakan dalam semalam, setelah itu dilakukan dekapitasi leher dan dibedah serta diambil organ lambungnya. Lambung akan difiksasi dengan formalin, selanjutnya dilakukan prosesi jaringan untuk pembuatan slide histopatologi dan dilanjutkan dengan pewarnaan hematoxilin eosin, lalu penilaian derajat ulkus dilakukan berdasarkan kriteria yang tertera pada Tabel 3.3.^{9,53}

3.4.1 Alat

1. Kandang tikus
2. Wadah pakan standar
3. Wadah air untuk minum
4. Gunting bedah
5. Kaca penutup
6. Mikroskop cahaya
7. Timbangan digital
8. Sonde
9. Spatula
10. Spuit 3 ml
11. Timbangan hewan

3.4.2 Bahan

1. Tikus jantan galur *wistar*
2. Makanan dan minuman tikus
3. *Aquadest*
4. Kertas label
5. Parasetamol

6. Madu murni sidr merek x yang dibeli dari apotek yang sudah teregistrasi BPOM
7. Madu trigona merek x yang dibeli dari apotek yang sudah teregistrasi BPOM
8. Minyak jintan hitam merek x yang dibeli dari apotek yang sudah teregistrasi BPOM

3.5 Prosedur Kerja

3.5.1 Uji fitokimia minyak jintan hitam

a. Uji flavonoid

Sebanyak 4 ml sampel minyak jintan hitam dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan 1,5 ml metanol 50% dan dipanaskan. Selanjutnya ditambahkan serbuk Mg dan 5-6 tetes HCl. Terbentuknya warna merah atau orange menandakan adanya senyawa flavonoid.

b. Uji saponin

Sebanyak 2 ml sampel minyak jintan hitam dilarutkan dalam 2 ml air dan dikocok kuat-kuat hingga terbentuk buih selama kurang dari 10 menit setinggi 1-10 cm. pada saat penambahan 1 tetes HCl 2 N buih tidak hilang.

c. Uji tanin

Sebanyak 1 ml sampel minyak jintan hitam ditambahkan 3-4 tetes larutan FeCl_3 10%. Apabila terbentuknya warna biru atau hijau menunjukkan adanya kandungan tanin.

d. Uji triterpenoid

Sebanyak 2 ml sampel minyak jintan hitam ditambahkan 2 ml kloroform, kemudian ditambahkan H_2SO_4 sebanyak 3 ml. Terbentuknya warna coklat kemerahan menunjukkan adanya terpenoid.⁵¹

e. Uji quinone

Sebanyak 1 ml minyak biji jintan hitam ditambahkan dengan beberapa tetes NaOH 1 N, kemudian diaduk dan didiamkan selama

beberapa saat. Reaksi positif ditandai dengan terbentuknya warna merah kecoklatan.⁵⁴

3.5.2 Uji fitokimia madu

a. Uji flavonoid

Sebanyak 2 ml sampel madu dilarutkan dalam 6 ml *aquades* dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. 1 ml larutan tersebut diambil dengan pipet tetes dan ditambahkan 1 ml etanol. Kemudian dipanaskan selama 5 menit di dalam tabung reaksi. Selanjutnya ditambahkan beberapa tetes HCl dan 0,025 g Mg. hasil positif ditunjukkan dengan munculnya warna merah tua (magenta) dalam waktu 3 menit.

b. Uji saponin

Sebanyak 2 ml sampel madu dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 6 ml *aquades*. Kemudian dipanaskan selama 2-3 menit atau dikocok selama 10 menit, dan di dinginkan selama 15 menit. Selanjutnya dikocok kuat, lalu ditambahkan 2 tetes HCl. Jika terbentuk busa yang stabil, sampel positif mengandung saponin.

c. Uji tanin

Sebanyak 1 ml sampel madu dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 3 ml *aquadest*. 3 tetes larutan dipindahkan ke dalam spot plate dan di titrasi dengan 2-3 tetes larutan FeCl₃ 1%. Hasil positif ditunjukkan dengan warna biru tua atau hitam kehijauan.

e. Uji triterpenoid dan steroid

Sebanyak 2 ml sampel madu dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 6 ml *aquadest*. 1 ml larutan dipipet dan ditambahkan 1 ml methanol. Sekitar 2-3 tetes larutan dipindahkan ke dalam spot plate dan di titrasi dengan 2 tetes asetat anhidrat dan 2 tetes asam sulfat. Adanya triterpenoid ditunjukkan dengan warna merah atau jingga, sedangkan adanya steroid ditunjukkan dengan warna biru kehijauan.

f. Uji alkaloid

Sebanyak 2 ml sampel madu dimasukkan kedalam tabung reaksi dan dilarutkan kedalam 6 ml *aquadest*. 3 ml larutan dipipet dan ditambahkan 0,3 ml HCl 2N. Larutan dipanaskan dalam air mendidih selama 3 menit kemudian dibiarkan dingin. 1 ml larutan dipindahkan ke dalam 3 tabung reaksi. Dua tetes reagen Dragendorff, reagen Mayer, dan reagen Wagner ditambahkan ke dalam masing-masing tabung reaksi. Hasil positif ditunjukkan dengan endapan merah untuk alkaloid dengan reagen Dragendorff, endapan putih untuk alkaloid dengan reagen Mayer, dan endapan merah kecoklatan untuk alkaloid dengan reagen Wagner.⁵⁵

3.5.3 Persiapan Hewan Coba

- a. Dua puluh delapan ekor tikus jantan galur *wistar* dimasukkan ke dalam kandang, masing-masing berisi 7 ekor tikus.
- b. Kandang diberi lampu, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi yang baik, cukup cahaya, tenang, suhu diatur pada suhu kamar 25° C.
- c. Tikus diberi makan dan minuman secara *ad libitum*. Setiap harinya tikus diberi makan pakan kering berbentuk pelet dan diberi minum air *aquadest*.

3.5.4 Pemberian minyak jintan hitam dan madu

1. Seluruh tikus jantan (dua puluh delapan) dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, setiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Masing-masing tikus diberi label pada ekornya sesuai kelompoknya menggunakan spidol tahan air. Kemudian dilakukan aklimatisasi selama 7 hari.
2. Kelompok Kontrol Negatif (KN) adalah kelompok normal dan hanya diberikan diet standar ditambah *aquadest* 1 ml/kgBB.
3. Kelompok Kontrol Positif (KP) diberi diet standar dengan parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke-28 penelitian.
4. Kelompok Perlakuan 1 (P1) diberi diet standar ditambahkan minyak Jintan Hitam dengan dosis 2 ml/kgBB, ditambahkan Madu Sidr

dengan dosis 1g/kgbb/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2g/kgBB pada hari ke-28.

5. Kelompok Perlakuan 2 (P2) diberi diet standar ditambahkan minyak Jintan Hitam dengan dosis 2ml/kgBB, ditambahkan Madu Trigona dengan dosis 7,4 ml/kgbb/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian Parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke-28.
6. Selama perlakuan tikus diperlakukan dengan sebaik-baiknya, diusahakan agar bebas stress, leluasa bergerak dan diberikan makanan standar dan minuman setiap hari secara ad libidum.
7. Perlakuan dilaksanakan selama 28 hari, setelah pemberian parasetamol tikus dipuasakan dalam 1 malam dan kemudian dilakukan dekapitasi leher, setelah itu masing-masing tikus dibedah dan diambil lambungnya pada hari ke-29

3.5.5 Penilaian jumlah tukak

Lambung tikus yang telah dibedah, dibentangkan dan diamati jumlah tukak pada seluruh lapangan pandang. Penilaian derajat ulkus dilakukan berdasarkan kriteria yang tertera pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Penilaian derajat ulkus lambung⁵³

Nilai	Keterangan
1	Lambung normal
2	Bintik pendarahan atau jumlah tukak 1
3	Jumlah tukak 2-4
4	Jumlah tukak 5-7
5	Jumlah tukak 8-10
6	Jumlah tukak lebih dari 10 perforasi

3.5.6 Uji histopatologi

Pembuatan preparat histopatologi dapat dilihat secara mikroskopik terdiri dari tahap-tahap sebagai berikut :

- a. Spesimen dipotong sesuai dengan yang diinginkan setebal 1-2 mm.
- b. Difiksasi dengan menggunakan larutan formalin 10% minimal 6-7 jam.

- c. Difiksasi kembali dengan menggunakan larutan formalin 10% (1) dan (2) selama 1 jam.
- d. Dehidrasi dengan merendam spesimen ke dalam etanol 70%, 80%, dan 96% masing-masing selama 1 jam 30 menit. Tahap dehidrasi bertujuan untuk mengeluarkan air dan jaringan yang telah difiksasi agar nantinya mudah dilakukan parafinisasi.
- e. Penjernihan dengan merendam spesimen kedalam xilena (1), (2), dan (3) selama 2 jam. Tahap penjernihan bertujuan untuk mengeluarkan alkohol dari jaringan.
- f. Penanaman (*Embeding*) dengan menggunakan paraffin cair 56°C (1) dan (2) selama 2 jam.
- g. *Blocking* pada *cassete* dan didinginkan pada suhu 4° C beberapa saat.
- h. Spesimen dipotong dengan menggunakan mikrotom setebal 2-3 µm kemudian dimasukkan di atas kaca objek yang telah diolesi gliserin.
- i. Dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan xilol (1), (2), dan (3) selama 15 menit.
- j. Direhidrasi dengan menggunakan alkohol 96%, 80% dan 50% masing-masing selama 15 menit.
- k. Dibersihkan dengan menggunakan air mengalir kemudian diwarnai dengan pewarnaan *Hematoxylin eosin* (rendam ke dalam zat warna *Hematoxylin mayers* selama 5 menit kemudin cuci dengan air mengalir, setelah itu direndam ke dalam larutan eosin 1% selama 1 menit).
- l. Dihidrasi dengan etanol 80%, 96%, dan absolut masing-masing 1 menit lalu dikeringkan.
- m. Direndam dalam larutan xylene selama 1 menit, kemudian ditutup dengan kaca objek yang telah diberi *Canada balsam*.
- n. Diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 10x10 dan 10x40.^{9,56}
- o. Hasil pemeriksaan selanjutnya diberi skor, seperti pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Skor Erosi Lambung²⁵

Nilai	Keterangan
0	Tidak ditemukan lesi
1	Terdapat erosi mukosa lambung
2	Terdapat deskuamasi mukosa lambung
3	Terdapat ulserasi mukosa lambung

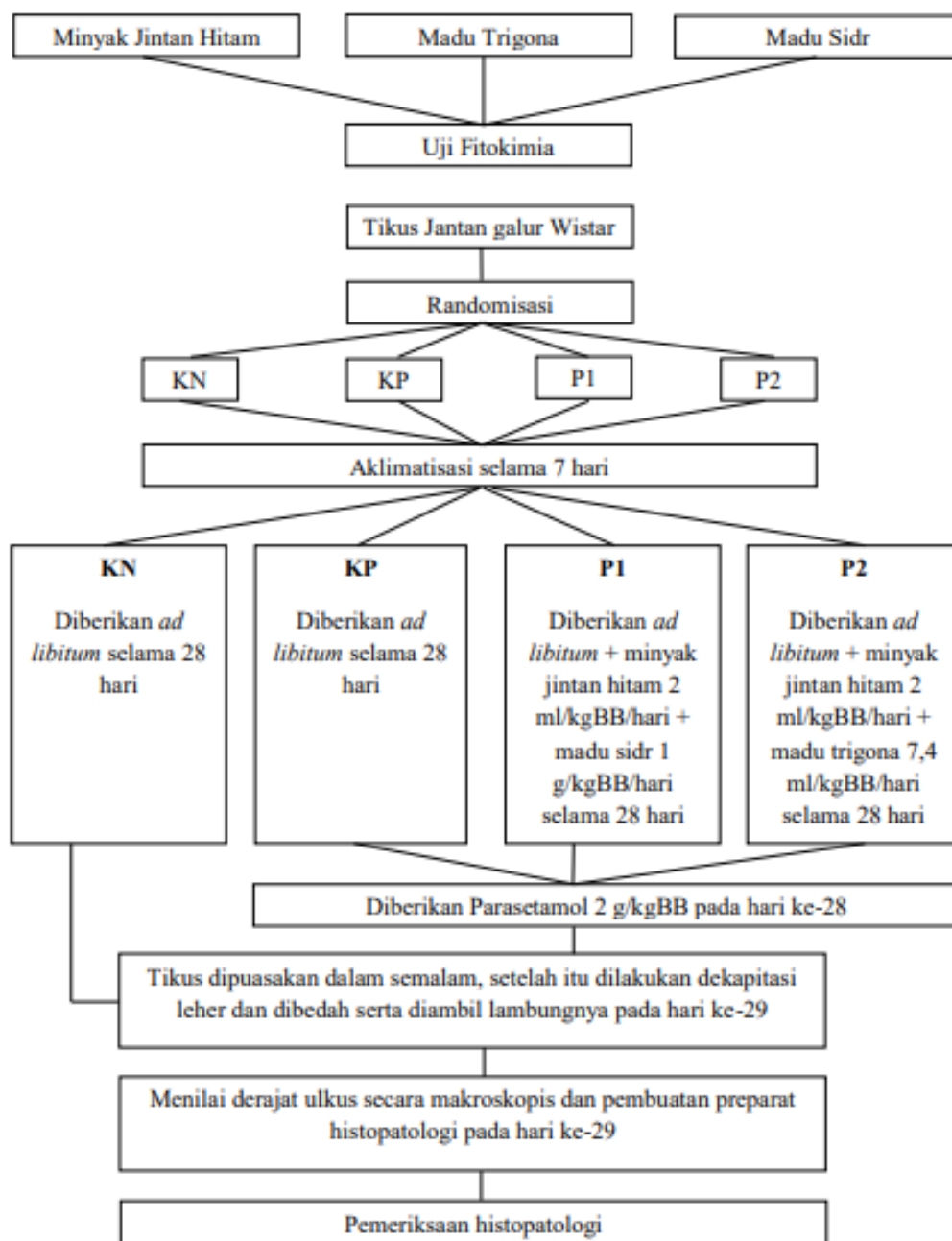
3.6 Metode Pengumpulan Data

Data dalam penelitian ini adalah derajat ulkus lambung dan histopatologi pada tiap kelompok perlakuan.

3.7 Metode Analisis Data

Data hasil penelitian ini akan dianalisis menggunakan program IBM SPSS (*statistical Product and Service Solution*) versi 25 For Windows. Selanjutnya karena data yang akan diuji adalah data kategorik, uji statistik yang digunakan adalah nonparametrik. Diawali dengan uji *Kruskal-Wallis*, untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada keempat kelompok perlakuan. Jika hasil yang didapatkan $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan, selanjutnya data akan di uji dengan uji lanjutan *Mann-Whitney*. Namun bila hasil yang didapatkan $p > 0,05$ berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara kelompok perlakuan, dalam hal ini tidak perlu dilakukan uji lanjutan *Mann-Whitney*.

3.8 Alur Penelitian



Keterangan

KN = Kontrol Negatif

KP = Kontrol Positif

P1 = Perlakuan 1

P2 = Perlakuan 2

Gambar 3.1 Alur penelitian

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.2 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan dengan jumlah sampel 7 ekor tikus setiap kelompok dengan 1 ekor tikus sebagai cadangan pada setiap kelompok. Ada 3 tikus yang mati selama perlakuan, 1 ekor tikus dari KN, 1 ekor tikus dari KP, dan 1 ekor tikus dari P1. Penyebab dari kematiannya ini tidak diketahui dengan pasti. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa aklimatisasi dan perlakuan, keadaan stress ini bisa ditimbulkan karena tidak ada pedoman untuk mengatur suhu dan keadaan laboratorium tempat penyimpanan hewan coba. Selain itu, proses *handling*, perawatan, pemberian pakan, serta penggantian sekam dilakukan oleh banyak individu. Seharusnya hal ini dilakukan oleh salah seorang laboran yang memang sudah terampil dan terlatih sehingga dapat mengetahui bagaimana seharusnya hewan coba diperlakukan sehingga tidak timbul stress. Bahan uji berupa minyak jintan hitam, madu sidr, dan madu trigona yang dibeli secara online sudah teregistrasi BPOM. Uji kualitatif fitokimia terhadap minyak jintan hitam, madu sidr, dan madu trigona dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr, dan Madu Trigona secara Kualitatif

No.	Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil Pengujian		
			Minyak Jintan Hitam	Madu Sidr	Madu Trigona
1.	Alkaloid	Dragendroff	-	-	-
		Bauchardat	-	-	-
		Meyer	-	-	-
2.	Flavonoid	Serbuk Mg + Amil Alkohol + HCl _p	+	+	+
3.	Glikosida	Molisch + H ₂ SO ₄	+	+	+
4.	Saponin	Air panas/dikocok	-	-	-
5.	Tanin	FeCl ₃	+	-	-
6.	Triterpenoid / Steroid	Lieberman-Baurchat	+	+	+

Keterangan : (+) ada senyawa, (-) tidak ada senyawa

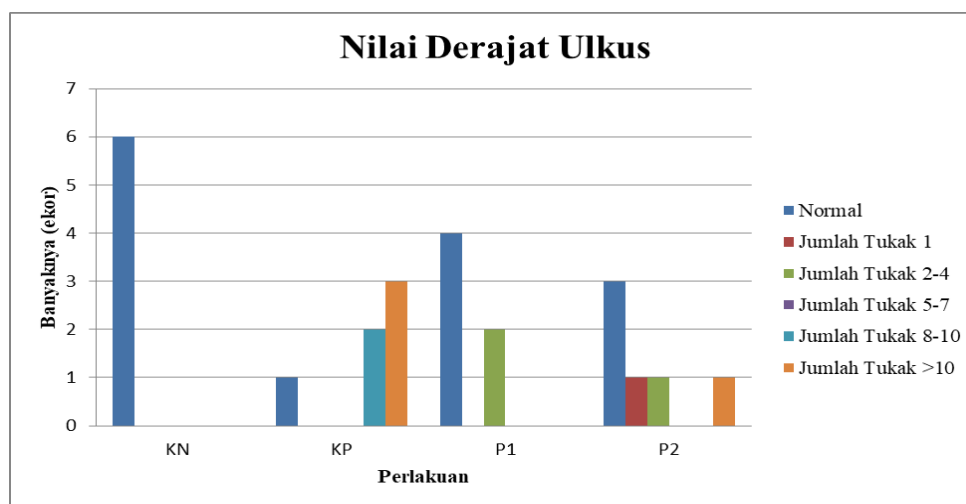
Hasil penilaian makroskopis jumlah tukak lambung tikus pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.2 Data pemeriksaan makroskopis derajat ulkus lambung pada tikus berdasarkan kelompok

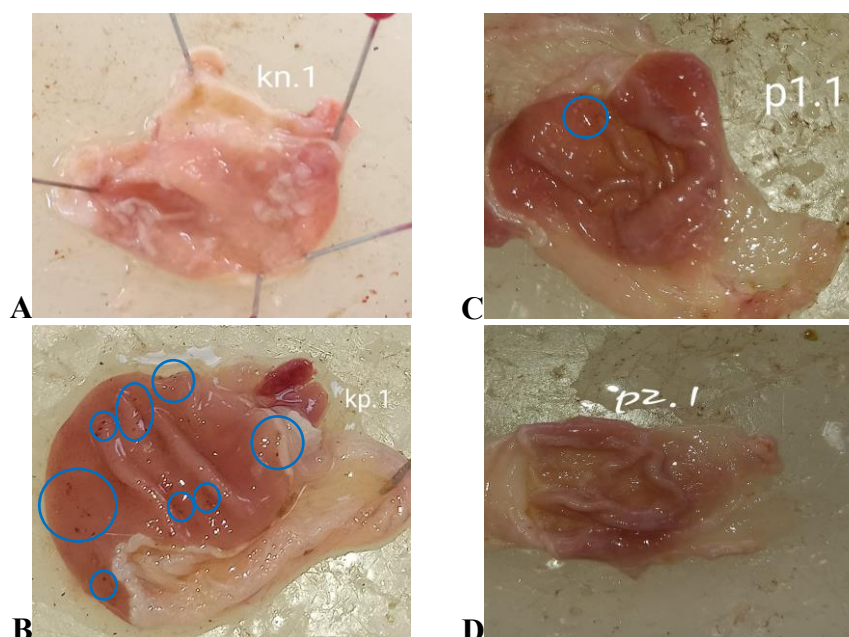
Perlakuan	Nilai Kategori Jumlah Derajat Ulkus					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
KN (n=6)	6 ekor	-	-	-	-	-
KP (n=6)	1 ekor	-	-	-	2 ekor	3 ekor
P1 (n=6)	4 ekor	-	2 ekor	-	-	-
P2 (n=6)	3 ekor	1 ekor	1 ekor	-	-	1 ekor

Keterangan : nilai 1 (normal), 2 (jumlah tukak 1), 3 (jumlah tukak 2-4), 4 (jumlah tukak 5-7), 5 (jumlah tukak 8-10), 6 (jumlah tukak >10)

Dari tabel 4.2 diatas, Menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dapat menyebabkan pembentukan ulkus . Pemberian minyak jintan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB ditambah dengan madu sidr dosis 1 g/kgBB terkesan lebih efektif menurunkan pembentukan tukak dibandingkan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah dengan madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB, walaupun belum bisa mencegah pembentukan ulkus lambung. Grafik penilaian derajat ulkus dapat dilihat pada Gambar 4.1



Gambar 4.1. Grafik Nilai Derajat Ulkus



Gambar 4.2 Gambaran makroskopis lambung tikus. (A) KN.1: normal, (B) KP.1: jumlah tukak >10 (nilai 6), (C) P1.1: jumlah tukak 2-4 (nilai 3), (D) P2.1: normal

Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk melihat jumlah skor ulkus pada masing-masing perlakuan. pemeriksaan ini diamati oleh peneliti dan dikonfirmasi oleh ahli patologi.

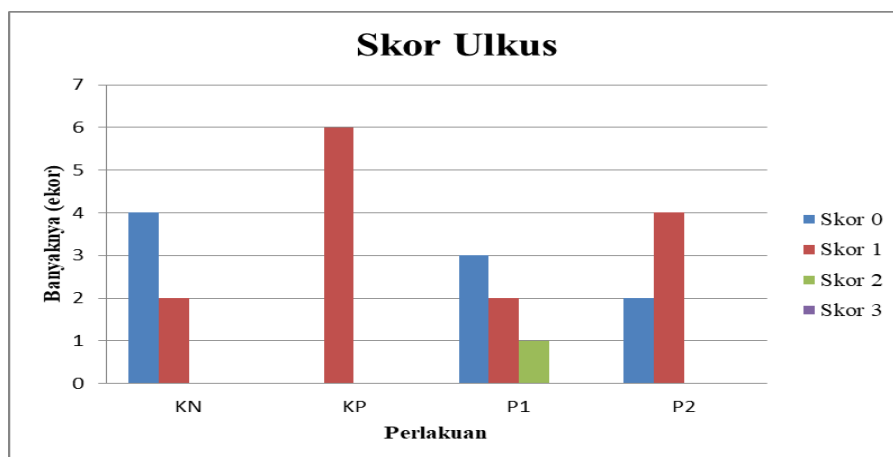
Tabel 4.3 Data hasil pemeriksaan histopatologi lambung berdasarkan kelompok

Perlakuan	Skor Kategori Tingkat Patologis			
	(0)	(1)	(2)	(3)
KN(n=6)	4 ekor	2 ekor	-	-
KP(n=6)	-	6 ekor	-	-
P1(n=6)	3 ekor	2 ekor	1 ekor	-
P2(n=6)	2 ekor	4 ekor	-	-

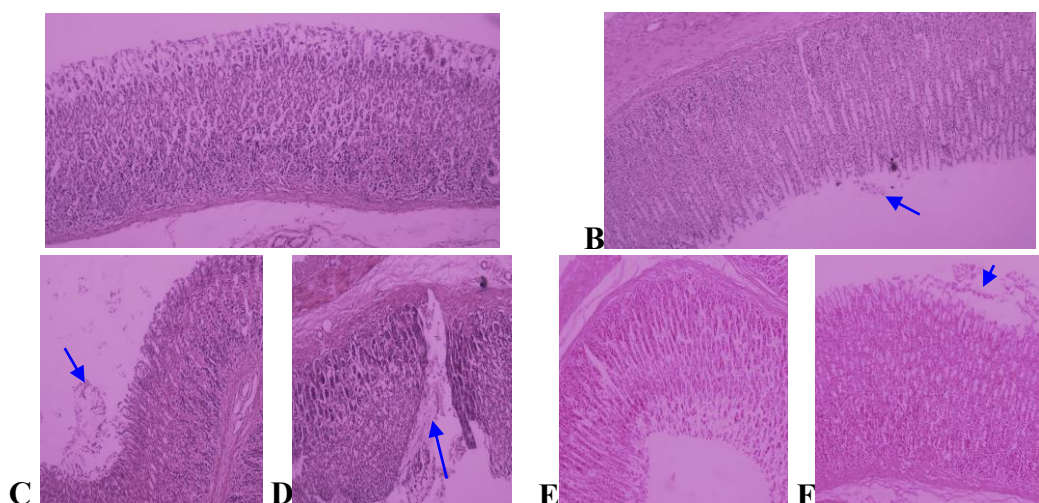
Keterangan : Skor 0 (normal), 1 (terjadi erosi), 2 (terjadi deskuamasi), 3 (terjadi ulserasi)

Pada tabel diatas, Kelompok P2 merupakan kelompok yang secara histopatologis memiliki gambaran yang lebih baik dibandingkan dengan P1. Dilihat dari hasil pengamatan seluruh kelompok P2 dari skoring tingkat patologisnya, sampel yang mengalami erosi diberi skor 1. Sedangkan pada kelompok P1 salah satu sampelnya mengalami deskuamasi. Salah satu penyebab terjadinya deskuamasi pada mukosa lambung ini adalah karena efek samping dari

pemberian parasetamol dosis tinggi. Berikut ini disajikan gambaran histopatologi dalam pembentukan ulkus lambung dan grafik skor ulkus pada Gambar 4.3



Gambar 4.3. Grafik Skor Ulkus



Gambar 4.4 Histopatologi Lambung Tikus (A) Lambung normal skor 0 pada KN, (B) Lambung mengalami erosi skor 1 pada KP, (C) Lambung mengalami erosi skor 1 pada P1, (D) Lambung mengalami deskuamasi skor 2 pada P1, (E) Lambung normal skor 0 P2, (F) Lambung erosi skor 1 pada P2

4.2 Analisis Data

Berdasarkan data hasil pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik akan dilakukan uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang nyata di antara KN, KP, P1, dan P2. Oleh karena uji yang digunakan adalah uji nonparametrik, maka tidak perlu dilakukan uji normalitas.

Tabel 4.4 Uji *Kruskal-Wallis* Penilaian Derajat Ulkus Lambung secara makroskopis

	Kelompok	N=24	Mean Rank	P
Derajat Ulkus	KN	6	7.50	0.014
	KP	6	19.00	
	P1	6	10.67	
	P2	6	12.83	

Berdasarkan hasil uji *Kruskal-Wallis* pada Tabel 4.4, diperoleh nilai $p=0.014$ ($p<0,05$), maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan derajat ulkus yang signifikan di antara KN, KP, P1, P2. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbaikan pembentukan ulkus lambung dengan pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr 1 g/kgBB dibandingkan dengan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona 7,4 ml/kgBB, kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan pada pembentukan ulkus lambung.

Tabel 4.5 Uji *Mann-Whitney* pada Penilaian Derajat Ulkus Lambung

Perbandingan Jumlah Ulkus	Sig.	P	Kemaknaan
KN VS KP	0.007	<0.05	Signifikan
KN VS P1	0.138	>0.05	Tidak signifikan
KN VS P2	0.059	>0.05	Tidak signifikan
KP VS P1	0.019	<0.05	Signifikan
KP VS P2	0.096	>0.05	Tidak signifikan
P1 VS P2	0.589	>0.05	Tidak signifikan

Dari tabel diatas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara KN VS KP menunjukkan bahwa parasetamol dapat menyebabkan peningkatan proses pembentukan tukak lambung. Kelompok KN VS P1 dan KN VS P2 yang tidak signifikan menunjukkan bahwa pemberian madu sidr memiliki efek protektif. Efek protektif P1 lebih baik dari P2 terlihat dari analisis ada nya perbedaan kelompok KP dengan P1, sedangkan KP dengan P2 tidak berbeda. Namun, jika dibandingkan antara P1 dan P2 efek protektifnya tidak signifikan, dengan demikian efek protektif antara minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona adalah sama. Kemudian

dilakukan pengamatan histopatologis lambung tikus pada semua kelompok perlakuan. Hasilnya disajikan pada Tabel 4.6 berikut ini:

Tabel 4.6 Uji *Kruskal-Wallis* Jumlah Skor Ulkus pada Pemeriksaan Histopatologis

	Kelompok	N=24	Mean Rank	<i>P</i>
Skor Ulkus	KN	6	8.83	0.191
	KP	6	16.50	
	P1	6	12.00	
	P2	6	12.67	

Berdasarkan hasil uji *Kruskal-Wallis* pada Tabel 4.6, nilai *Mean Rank* terendah adalah dari kelompok KN, sedangkan nilai tertinggi diperoleh dari kelompok KP yaitu 16,50. Hal ini membuktikan bahwa pada kelompok KP yang diberikan parasetamol dosis toksik dapat menyebabkan peningkatan rata-rata jumlah skor ulkus. Dan nilai *Mean Rank* pada kelompok P1 dan P2 diperoleh nilai yang tidak jauh berbeda, yang berarti belum terlihat efek protektor yang maksimal antara minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona. Kemudian nilai *p value* diperoleh sebesar 0,191 yang berarti menerima H_0 . Sehingga kesimpulan yang diperoleh adalah tidak ada perbedaan atau efek pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr tidak lebih baik dibandingkan pemberian minyak jintan hitam ditambah madu trigona. Dan karena hasil uji *Kruskal-Wallis* tidak terdapat perbedaan, untuk itu tidak dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

4.3 Pembahasan

Gaster atau lambung adalah salah satu organ saluran pencernaan berbentuk huruf “J” yang dapat membesar.¹⁷ Gaster mempunyai tiga fungsi utama yaitu, pertama gaster dapat menyimpan makanan yang masuk sampai makanan dapat disalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan peyerapan yang optimal. Kedua, gaster berfungsi mengeluarkan asam hidroklorida (HCL) dan enzim-enzim yang dapat mensintesis protein. Ketiga, gaster berfungsi mencampur makanan yang masuk kedalamnya.¹⁹

Pada penelitian ini diamati aktivitas gastroprotektor pada pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan ditambah madu trigona terhadap derajat ulkus lambung yang dilihat secara makroskopik dan jumlah skor ulkus yang dilihat secara mikroskopik akibat paparan parasetamol. Parasetamol yang digunakan dengan dosis toksikakan menimbulkan efek samping seperti tukak lambung. Mekanisme ini terjadi melalui dua cara. Pertama, iritasi lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan. Kedua, pendarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis prostaglandin E_2 (PGE_2) dan prostasiklin (PGI_2).²

Pada hasil penelitian ini, dilihat dari derajat ulkus lambung yang mendapat pengaruh dari pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dosis 1 g/kgBB (P1) tampak lebih baik dibandingkan dengan pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB (P2), walaupun hasilnya belum bisa mencapai nilai normal dari pengamatan mikroskopis penilaian derajat ulkus lambung. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian madu memiliki efek sebagai gastroprotektif pada tikus yang diinduksi aspirin pada konsentrasi 1 ml/kgBB. Dan pada kombinasi antara madu (1 ml/kgBB) dengan jintan hitam (0,075 ml/kgBB) memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian tunggal.⁹

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi lambung kami belum dapat membuktikan efek gastroprotektor dari minyak jintan hitam ditambah madu sidr ataupun madu trigona. Salah satu penyebab terjadinya deskuamasi adalah akibat dari penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi. Kemungkinan penyebab lain adalah karena adanya infeksi *H.pylori*, cedera lambung yang terjadi pada keadaan uremia, adanya penurunan sekresi musin, dan pada keadaan hipoksemia yang akan menyebabkan peningkatan gastropati dan gastritis akut,⁵⁷ namun penyebab ini tidak bisa dibuktikan dalam penelitian ini. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Noviriolla Maria dkk pemberian parasetamol dosis toksik 250 mg/kgBB dapat menyebabkan deskuamasi pada mukosa lambung tikus.²⁵

Sedangkan pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB dan parasetamol dosis 2 g/kgBB dihari ke-28, dijumpai sebanyak 2 sampel dengan skor 0 didukung dengan gambaran mukosa lambung yang normal dan 4 sampel dengan skor 1 didukung gambaran erosi pada mukosa yang minimal. Dari hasil skoring menunjukkan bahwa parasetamol dosis 2 g/kgBB menyebabkan pembentukan erosi pada mukosa lambung. Dan pemberian kombinasi minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB dan madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB terkesan memberikan efek proteksi yang lebih baik daripada pemberian kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgBB dan madu sidr dosis 1 g/kgBB, meskipun belum memberikan efek yang sangat berarti. Hal ini dikarenakan hanya satu sampel yang mendapatkan skor 2 pada P1. Sedangkan bila dilihat dari hasil *uji Kruskal Wallis* didapatkan nilai *Mean Rank* pada KN sebesar 8,83, nilai KP sebesar 16,50, nilai P1 sebesar 12,00, dan nilai P2 sebesar 12,67 dengan nilai *p value* yaitu 0,019, yang menunjukkan secara statistik data tidak berbeda secara nyata. Hal ini berbeda dengan pemeriksaan makroskopik dimana terdapat perbedaan yang nyata antara P1 dan P2.

Dari hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa antara pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik mendapatkan hasil yang berbeda. Kemungkinan penyebabnya adalah karena pada pemeriksaan mikroskopik dimana sampel histopatologi diambil di bagian korpus, fundus, dan pilorus. Namun ternyata hal ini belum bisa digunakan untuk mewakili keadaan yang sebenarnya serta mempengaruhi hasil pengamatan. Kemudian adanya kemungkinan pada pengambilan sampel histopatologi tidak menggunakan analisis *stereologi*. Dimana *stereologi* didasarkan pada desain dan tidak membuat asumsi tentang jaringan, yang mengurangi bias. *Stereologi* memberikan perkiraan 3 dimensi (3D) tentang jaringan atau struktur yang diinginkan melalui metode pemotongan dan pengambilan sampel yang kaku berdasarkan prinsip statistik dan teori geometri stokastik. Dengan *stereologi*, persisi (akurasi) yang lebih tinggi dapat diperoleh melalui metode pengambilan sampel yang lebih ketat (pengambilan sampel hewan tambahan, bagian jaringan tambahan, dan atau bidang pandang mikroskopis

tambahan), dan persisi dapat diperkirakan dengan menghitung koefisien kesalahan (CE).⁵⁸

Pada penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dosis 1 g/kgBB selama 28 hari dibandingkan dengan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari secara makroskopik memiliki efektifitas protektif yang sama, meskipun belum mencapai nilai sempurna. Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopik hasilnya seolah berbeda, namun secara statistik terlihat sama. Adanya kemungkinan jika dilakukan peningkatan dosis madu sidr dan penurunan dosis madu trigona akan menunjukkan hasil yang lebih efektif lagi. Kemudian, perlunya dilakukan kajian fitokimia terhadap minyak jintan hitam, madu sidr, dan madu trigona agar dapat menentukan dosis dan jenis madu yang paling efektif. Pada penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata terdapat persamaan kandungan madu sidr dan madu trigona, sehingga untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui berapa kadar sebenarnya dari masing masing madu perlu dilakukan uji kuantitatif dengan menggunakan uji HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*).

4.4 Keterbatasan

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini adalah kurang bervariasinya penggunaan dosis yang dilakukan, serta pengamatan mikroskopis yang dilakukan tidak secara steriologi.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian parasetamol dengan dosis toksik dosis tunggal telah menunjukkan adanya kerusakan pada lambung tikus.
2. Pengamatan secara makroskopis menunjukkan terdapat efek protektif minyak jintan hitam ditambah madu sidr atau trigona.
3. Pengamatan makroskopis Efek protektif madu sidr dan trigona terlihat sama.
4. Secara histopatologis belum bisa membuktikan efek protektor madu sidr dan trigona.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai perbandingan pengaruh pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona dengan dosis yang lebih bervariasi.
2. Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat pada minyak jintan hitam, madu sidr dan madu trigona sehingga dapat menentukan dosis dan jenis madu yang tepat.
3. Perlu dilakukan penilaian mikroskopis dengan teknik steriologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis : What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(s1):7-14. doi:10.1007/s40266-019-00658-9
2. Ganiswarna S. *Farmakologi Dan Terapi FK UI*. Edisi 6. Jakarta; 2016.
3. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B SA. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II e. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
4. Tarigan P A. Tukak Gaster dan Tukak Duodenum. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 1 ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
5. Al-shaha OMS, Mohammed SA. Gastro protective effect of oil extract of *Nigella sativa* Seeds against Aspirin-Induced Gastric Ulcer in Albino Rats. 2017;5(4):725-732.
6. Safarsyah AI. Hadits nabi saw tentang obat dalam tinjauan ilmu kedokteran modern. 2018;12(2).
7. Dalil FYM. Hadis-hadis tentang farmasi; sebuah kajian integratif dalam memahami hadis rasulullah. 2016;(October):15-16.
8. Paseban M, Niazmand S, Soukhtanloo M, Meibodi NT. The preventive effect of *Nigella sativa* seed on gastric ulcer induced by indomethacin in rat. 2020;9(1):12-19. doi:10.15171/jhp.2020.02
9. Meutia R. Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Madu dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn) pada Tikus Putih yang Diinduksi Aspirin. 2018.
10. Arawwawala LDAM, Hewageegana HGSP. Health benefits and traditional uses of honey : A review. 2017;2(1):9-14. doi:10.5455/ja.20170208043727
11. Simbolon SB, Katar Y, Rusjdi SR. Artikel Penelitian Efektivitas Kombinasi Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica* Val) dan Madu Terhadap Ulkus Lambung Mencit BALB / c Akibat Pemberian Aspirin Secara Mikroskopis. 2017;7(1):26-32.
12. Taghavi-shirazi M, Ghobadi A. *Helicobacter pylori* Infeksi. 2016;18(11):14-19. doi:10.5812/ircmj.23771.Laporan
13. Abdallah M.A, Zayed M.A KM. Antioxidant And Antiapoptic Effects Of Combined Sidr Honey And *Nigella Sativa* Oil Against Paracetamol-Induced Hepato-Nephrotoxicity In Rats. *ZUMJ*. 2016;22(1).
14. Siddiq AM, In M, Handini M. Protective Effect of Combination Commercial Black Seed Oil (*Nigella sativa*) and Honey Against Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rats. 2020;1(2):43-48. doi:10.24853/mmj.1.2.43-48

15. Noviana R, In M, Handini M. Synergistic Protective Effect of Commercial Nigella Sativa Oil and Honey Combination against Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Rats Efek Protektif Sinergis Kombinasi Minyak Jintan Hitam (Nigella sativa) Komersial dan Madu terhadap Nefrotoksisitas pada Tikus akibat Cisplatin International Agency for Research. :57-65.
16. Drake R, Volg A MA. *Gray Dasar-Dasar Anatomi*. Canada: Churchill Livingtone Elsevire; 2012.
17. Tortora GJ DB. *Principles Of Anatomi and Physiology*. 12th ed. USA: Jhon Wiley & Sons Inc; 2009.
18. Sembulingam K SP. *Essentials of Medical Physiology*. 6th ed. India: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2012.
19. Sherwood L. *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*. 8th ed. (Brahm U.Pendit, ed.). Jakarta: EGC; 2014.
20. A.L M. *Histologi Dasar JUNQUERA Teks & Atlas*. 12th ed. (H H, ed.). Jakarta: EGC; 2011.
21. Eroschenko V. *Atlas Histologi Difiore*. edisi 12. Jakarta: EGC; 2015.
22. Seo M, Oh D. prostaglandin biosynthesis. *Prog Lipid Res*. 2020;66(April 2017):50-68. doi:10.1016/j.plipres.2017.04.003
23. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ WP. *Biokimia Harper*. edisi 30. Jakarta: EGC; 2017.
24. Ilmiah J, Sandi K, Septyarani E, Kedokteran F, Lampung U. Potensi Buah Pare (Momordhica Charantia) Sebagai Agen Pengobatan Ulkus Peptikum Hasil Dan Pembahasan. 2019;10(2):222-225. doi:10.35816/jiskh.v10i2.154
25. Maria N, Berata IK, Kardena IM S. Studi Histopatologi Lambung Tikus yang Diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. *Bul Vet Udayana*. 2017;9(1):94-99. doi:doi:10.21531/bulvet.2017.9.1.94
26. Riniharsari E, Widyastani F A TA. Efek Gastroprotektor Senyawa Analog Kurkumin Terhadap Jaringan Lambung Tikus yang Diinduksi Parasetamol. *Media Farm Indones*. 2018;13(1).
27. Kaposi S, Kaposi S, Kaposi S, Reed-sternberg S. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. EGC
28. Dtb W. What dose of paracetamol for older people ? 2018;56(6):69-72.
29. Irna A, Sari N. Penentuan Kafein dan Parasetamol dalam Sediaan Obat Sakit Kepala Secara Simultan Menggunakan Spektrofotometer UV- Vis. 2019;02(01):20-27.
30. Kartapraja Roni D, Fuadi Irwan RI. Perbandingan Efek Pemberian Analgesia Pre-

- emtif Parecoxib dengan Parasetamol terhadap Nyeri Pascaoperasi Radikal Masektomi Menggunakan Numeric Rating Scale. *J Anestesi Perioper.* 2016;4(35):111-116.
31. Tammasse I. *Analisis Gambaran Histopatologi Mukosa Lambung Dan Bakteri Helicobacter Pylori Pada Pasien Gastritis Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2016.* Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hassanuddin; 2017.
 32. Herlina, Aziz SA, Kurniawati FD. Pertumbuhan dan Produksi Habbatussauda (*Nigella sativa* L) di Tiga Ketinggian di Indonesia. 2017;45(3):323-330.
 33. Islam MT, Khan R, Kumar S. An updated literature - based review: phytochemistry , pharmacology and therapeutic promises of *Nigella sativa* L . *Orient Pharm Exp Med.* 2019;(0123456789). doi:10.1007/s13596-019-00363-3
 34. Mardisiwi RS, Kurniawati A, Sulistyono E, Faridah N. Pertumbuhan dan Produksi Jintan Hitam pada Beberapa Komposisi Media Tanam dan Interval Penyiraman Growth and Production of Black Cumin on Several Media Composition and Watering Interval. 2018;46(April):89-94.
 35. Kazmi A, Khan MA. Biotechnological approaches for production of bioactive secondary metabolites in *Nigella sativa* : an up-to-date review. 2019;6(2):172-195.
 36. Srinivasan K. Cumin (*Cuminum cyminum*) and black cumin (*Nigella sativa*) seeds: traditional uses , chemical constituents , and nutraceutical effects. 2018;(January):1-16. doi:10.1093/fqsafe/fyx031
 37. Khan A, Tania M, Fu S, Fu J. Thymoquinone , as an anticancer molecule: from basic research to clinical investigation. 2017;8(31):51907-51919.
 38. Rijal S, Miskad UA, Achmad D, et al. Evaluation of Anti-ulcerogenic Activity in Oil Extract of Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Against Ethanol Induced Gastric Ulcer in Mice (*Mus musculus*). 2016;4(6):179-184. doi:10.11648/j.ajcem.20160406.14
 39. Fazalda A, Quraisiah A, Fahami M, Azlina N. Antiulcer Effect of Honey in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastric Ulcer Model in Rats : A Systematic Review. 2018;2018. doi:10.1155/2018/7515692
 40. Sihombing D. *Ilmu Ternak Lebah Madu.* Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 2005.
 41. Partosoedjono S. *Pengenalan Pelajaran Serangga.* Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 1992.
 42. Cianciosi D, Yuliett T, Afrin S, Gasparinni M, Rodriguez P, Manna P et al. Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. 2018:1-20. doi:doi:10.3390/molecules23092322
 43. Ahmed S, Sulaiman SA, Baig AA, Ibrahim M, Liaqat S, Ftaima S et al. Review Article Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight Into Its

- Molecular Mechanisms of Action. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;18(1). doi:doi:10.1155/2018/8367846
44. Zulkhairi Amin FA, Sabri S, Mohammad SM, Ismail M, Chan KW IN et al. Therapeutic Properties of Stingless Bees : A Comparative Review. *Rev Bras Farm*. 2016;26(5):657-664. doi:doi:10.1155/2018/6179596
 45. Mamada SS, Usmar U, Aliyah A Aminullah A, Rahayu AI, Hidayat K et al. Pengaruh Suplementasi Madu Trigona terhadap Parameter Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Albino (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Simvastatin. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2018;4(2):36-43. doi:doi:10.22487/j24428744.2018.v4.il.9960
 46. Rao PV, Krishnan KT, Salleh N GS. Biological and Therapeutic Effects of Honey Produced by Honey Bees and Stingless Bees: A Comparative Review. *Rev Bras Farm*. 2016;26(5):657-664. doi:doi:10.1016/j.bjp.2016.01.012
 47. Ghramh HA, Ibrahim EH KM. Study of Anticancer, Antimicrobial, Immunomodulatory, and Silver Nanoparticles Production by Sidr Honey from Three Different Sources. *Food Sci Nutr*. 2020;8(1):445-455. doi:doi:10.1002/fsn3.1328
 48. Taha A, Balabel N EH. Physicochemical Characterization and Antimikrobia Activity of Sidr Honey Produced by Dwarf Honey Bees (*Apis florea* F.). *J Plant Prot Pathol*. 2019;10(12):613-619. doi:doi:10.21608/jppp.2019.78154
 49. Taha EKA, Al-Kahtani S TR. Comparison of The Physicochemical Characteristics of Sidr (*Ziziphus* spp.) Honey Produced by *Apis florea* F. and *Apis mellifera* L. *J Apic Res*. 2021;60(3):470-477. doi:doi:10.1080/00218839.2020.1746036
 50. Canayakin D, Bayir Y, Kilic Baygutalp N, Sezen Karaoglan E, Tarik Atmaca H, Sait Keles M et al. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharm Biol*. 2016;54(10):2082-2091. doi:doi:10.3109/13880209
 51. Herborne J. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Bandung: Penerbit ITB; 1987.
 52. Ramadhani FQ SD. Perbandingan Efektivitas Hepatprotektor Ekstrak Jintan Hitam dan Ekstrak Temulawak Pada Kadar Sgot dan Sgpt Tikus yang Diinduksi Parasetamol. *JIMKI*. 2020;8 (2).
 53. Vogel H. *Drug Discovery and Evaluation*. Germany: Springer-Verlag; 2002.
 54. Fransworth N. Biological and Phytochemical Screening of Plant. *J PharmSci*. 1996;55(3):225-265.
 55. Yelin A K. *Phytochemical Identification of Honey from Several Regions in Java and Sumbawa*. AIP Publishing; 2019. doi:https://doi.org/10.1063/1.5115762
 56. Rifai F. *Pengaruh Variasi Dosis Terhadap Efek Anti Ulkus Granul Alginat*

Gastroretentif Yang Mengandung Dispersi Padat Ekstrak Kunyit (Curcuma Domestica Val.) Pada Tikus. Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara; 2019.

57. Kumar V, Abbas A.K AJ. *Robbins Basic Pathology*. 10th editi. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018.
58. Brown, L. Danielle. Practical Stereology Applications for the Pathologist. 2017;54(3):358-368. doi:10.1177/0300985817695781

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488

Website : www.fk.umsu.ac.id E-mail : fk@umsu.ac.id

Nomor : 1350/II.3-AU/UMSU-08/F/2021
 Lampiran : -
 Perihal : Peminjaman Tempat Penelitian

Medan, 25 Shafar 1443 H
 02 Oktober 2021 M

Kepada Yth.

1. Kepala Bagian Farmakologi
 2. Kepala Bagian Biokimia
 3. Kepala Bagian Histologi
- Fakultas Kedokteran UMSU
 di-
 Tempat

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :

Nama : **Ririn Widiawati**
 NPM : **1808260023**
 Judul Penelitian : **Perbandingan Efektivitas Madu Trigona dan Madu Sidr Dikombinasikan Dengan Minyak Jintan Hitam (Nigella Sativa) Sebagai Gastroprotektor Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Parasetamol**

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi, Biokimia dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh



dan Dekan
 Wakil Dekan I,

dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)

NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :
 1. Ketua Bagian Skripsi FK UMSU
 2. Peringgal

Lampiran 2. Perhitungan Dosis Madu Sidr, Madu Trigona dan Minyak Jintan Hitam Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus

Dosis Madu sidr : 1 g/KgBB

Dosis Madu Trigona : 7,4 mL/KgBB

Dosis Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) : 2 mL/KgBB

Data Berat Badan Hari ke 1 dan Dosis Rata-rata Berdasarkan Berat Badan

Kelompok	Tikus	Berat Badan (gr)	Dosis Berdasarkan Rata-rata Berat Badan (mg)
Kelompok Negatif (KN)	I	73,5	Ad Libitum
	II	119,4	
	III	104,2	
	IV	76,3	
	V	127,6	
	VI	127,7	
	VII (cadangan)	154,3	
	Rata-rata berat badan tikus	111,8	
Kelompok Positif (KP)	I	196,9	Ad Libitum
	II	191,3	
	III	192,3	
	IV	147,9	
	V	157,7	
	VI	158,7	
	VII (cadangan)	130,6	
	Rata-rata berat badan tikus	167,9	
Kelompok Perlakuan 1 (P1)	I	206,2	Madu Sidr 0,1867g + Minyak Jintan Hitam 0,3 mL
	II	192,6	
	III	188,5	
	IV	177	
	V	194	
	VI	138	
	VII (cadangan)	211,2	
	Rata-rata berat badan tikus	186,7	

(Lanjutan)

Kelompok	I	185,9	Madu Trigona 1,68g +
----------	---	-------	----------------------

Perlakuan 2 (P2)	II	142,2	Minyak Jintan Hitam 0,3 mL
	III	186,2	
	IV	181,9	
	V	156	
	VI	138,4	
	VII (cadangan)	162,8	
	Rata-rata berat badan tikus	164,7	

Lampiran 3. Perhitungan Dosis Parasetamol Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus

Dosis Parasetamol : 2g/KgBB

Data Berat Badan tikus pada hari ke 28 dan Dosis Parasetamol Berdasarkan Rata-rata Berat Badan

Kelompok	Tikus	Berat Badan (gr)	Dosis Berdasarkan Rata-rata Berat Badan (mg)
Kelompok Negatif (KN)	I	218,5	Ad Libitum
	II	179,5	
	III	173,5	
	IV	237,2	
	V	212,7	
	VI	261,3	
	VII (cadangan)	-	
	Rata-rata berat badan tikus	213,7	
Kelompok Positif (KP)	I	225,5	455,2 mg
	II	267	
	III	222,5	
	IV	219	
	V	246,6	
	VI	185,4	
	VII (cadangan)	-	
	Rata-rata berat badan tikus	227,6	
Kelompok Perlakuan 1 (P1)	I	252	447,2 mg
	II	196,6	
	III	202,4	
	IV	254,6	
	V	204,5	
	VI	231,7	
	VII (cadangan)	-	
	Rata-rata berat badan tikus	223,6	

(Lanjutan)

Kelompok Perlakuan	I	234,6	437,4 mg
	II	201,8	
	III	253,2	

2 (P2)	IV	191	
	V	188,4	
	VI	224,5	
	VII (cadangan)	237,4	
	Rata-rata berat badan tikus	218,7	

Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Nilai Jumlah Tukak dan Skor Ulkus

Hasil pemeriksaan nilai jumlah tukak lambung pada tiap kelompok secara makroskopik

No.	Nilai Jumlah Tukak			
	KN	KP	P1	P2
1.	1	6	3	1
2.	1	6	1	1
3.	1	1	3	3
4.	1	5	1	6
5.	1	6	1	2
6.	1	5	1	1

Keterangan :

1 = lambung normal

2 = bintik pendarahan / jumlah tukak 1

3 = jumlah tukak 2-4

4 = jumlah tukak 5-4

5 = jumlah tukak 8-10

6 = jumlah tukak >10

Hasil pemeriksaan skor ulkus pada tiap kelompok secara makroskopik

No.	Skor Ulkus			
	KN	KP	P1	P2
1.	0	1	1	0
2.	0	1	1	0
3.	1	1	2	1
4.	0	1	0	1
5.	1	1	0	1
6.	0	1	0	1

Keterangan :


0 = tidak ditemukan lesi

1 = terdapat erosi mukosa lambung

2 = terdapat deskuamasi mukosa lambung

3 = terdapat ulserasi mukosa lambung

Lampiran 5. Ethical Clearance



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 587/KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Ririn Widiawati
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title


"PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK JINTAN HITAM (NIGELLA SATIVA) SEBAGAI GASTROPROTEKTOR TIKUS WISTAR (RATTUS NORVEGICUS) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL "

"COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF TRIGONA HONEY AND SIDR HONEY COMBINED WITH BLACK CUMIN OIL (NIGELLA SATIVA) AS A WISTAR RAT'S (RATTUS NORVEGICUS) GASTROPROTECTOR INDUCED PARACETAMOL "

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guadelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 16 Agustus 2021 sampai dengan tanggal 16 Agustus 2022
The declaration of ethics applies during the periode August 16, 2021 until August 16, 2022

Medan, 16 Agustus 2021
 Ketua

 Dr. Nurfady MKT

Lampiran 6. Surat Izin Penelitian Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi USU



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
FAKULTAS FARMASI

Jalan Tri Dharma No.5, Pintu 4, Kampus USU Medan 20155
Telepon: (061) 8223558 Fax. (061) 8219775
Laman: farmasi@usu.ac.id

Nomor : 345 /UNS.2.1.11/PSS/2021
Perihal : Izin Pemakaian Fasilitas Laboratorium

25 Oktober 2021

Yth. Pimpinan Laboratorium Biologi Farmasi
Fakultas Farmasi USU
Medan

Dengan hormat, sehubungan surat Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Nomor 1446/II.3-AU/UMSU-08/D/2021 tanggal 18 Oktober 2021 tentang Izin Penelitian di Laboratorium bagi mahasiswa:

Nama : Ririn Widiawati
NIM : 1808260023
Instansi/Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Judul Penelitian : “ Perbandingan Efektivitas Madu Trigona dan Madu Sidr Dikombinasikan dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa oil*) sebagai Gastroprotektor Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol”.

Berkenaan dengan hal tersebut diatas, kami mohon kiranya Saudara dapat memberi izin pemakaian fasilitas di laboratorium yang Saudara pimpin (sub laboratorium fitokimia) kepada mahasiswa tersebut diatas untuk melakukan penelitian. Bersama ini kami beritahukan apabila terjadi kerusakan alat selama penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

Selanjutnya kami minta kepada Saudara agar mengirimkan kepada kami surat keterangan bebas biaya administrasi penelitian bagi mahasiswa tersebut yang telah selesai melaksanakan penelitian dengan mempergunakan fasilitas laboratorium yang Saudara pimpin.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan bantuan Saudara diucapkan terima kasih.



Wakil Dekan I
Hari Ronaldo Tanjung, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP 197803142005011002

Tembusan:

1. Dekan Fakultas Farmasi USU;
2. Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran UMSU;

Lampiran 7. Hasil Uji Fitokimia



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

FAKULTAS FARMASI

LABORATORIUM BIOLOGI FARMASI

Jalan Tri Dharma No.5. Pintu 4, Kampus USU Medan 20155

Telepon (061) 8223558; Faksimile (061) 8219775

E-mail : farmasi@usu.ac.id

Medan, 21 Oktober 2021

HASIL PEMERIKSAAN

Nama : Ririn Widiawati
 NIM : 1808260023
 Instansi/Fakultas/Prodi : Universitas Muhammad Sumatera Utara /Kedokteran/
 Sarjana kedokteran
 Nama Sampel : Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr, dan Madu Trigona
 Jenis Pemeriksaan : Uji Fitokimia
 Hasil Pemeriksaan :

No	Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil		
			Minyak Jintan Hitam	Madu Sidr	Madu trigona
1	Alkaloid	Dragendroff Bouchardat Meyer	- - -	- - -	- - -
2	Flavonoid	Serbuk Mg+ Amil Alkohol + HCl _p	+ +	+ +	+ +
3	Glikosida	Molish+H ₂ SO ₄	+ +	+ +	+ +
4	Saponin	Air panas/dikocok	- -	- -	- -
5	Tanin	FeCl ₃	+ +	- -	- -
6	Triterpenoid/Steroid	Lieberman-Bourchat	+ +	+ +	+ +

Ket: (+) = terdapat senyawa
 (-) = tidak terdapat senyawa

Kepala Laboratorium Biologi
 Fakultas Farmasi USU

Imam Bagus Sumantri, S.Farm., M.Si., Apt
 NIP.19821224014041001

Lampiran 8. Dokumentasi



Madu Sidr, Madu Trigona dan Minyak Jintan Hitam



Pembagian Kelompok Penelitian



Adaptasi Hewan Coba



Penomoran Tikus

(Lanjutan)



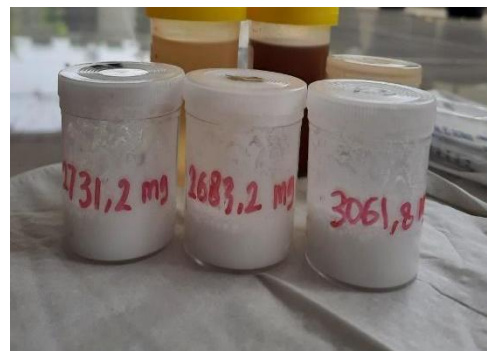
Pemberian Makan Pada Hewan
Coba



Penimbangan Berat Badan tikus



Pembuatan Parasetamol dalam
bentuk Puyer



Parasetamol



Pemberian Perlakuan pada Hewan
Coba



Pembedahan Tikus

(Lanjutan)



Pemeriksaan lambung secara makroskopik



Pemeriksaan lambung secara mikroskopik

Lampiran 9. Proses Data SPSS

Uji Kruskal-Wallis

Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank
Nilai Jumlah Tukak	KN	6	7.50
	KP	6	19.00
	P1	6	10.67
	P2	6	12.83
	Total	24	

Test Statistics^{a,b}

Nilai Jumlah Tukak	
Kruskal-Wallis H	10.666
Df	3
Asymp. Sig.	.014

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

)

Uji Mann-Whitney

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai Jumlah Tukak	KN	6	4.00	24.00
	KP	6	9.00	54.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Nilai Jumlah Tukak	
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-2.708
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.015 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

(Lanjutan)

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai Jumlah Tukak	KN	6	5.50	33.00
	P1	6	7.50	45.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Nilai Jumlah Tukak	
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	33.000
Z	-1.483
Asymp. Sig. (2-tailed)	.138
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.394 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai Jumlah Ulkus	KN	6	5.00	30.00
	P2	6	8.00	48.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Nilai Jumlah Ulkus	
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-1.892
Asymp. Sig. (2-tailed)	.059
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.180 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

(Lanjutan)

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai Jumlah Ulkus	KP	6	8.83	53.00
	P1	6	4.17	25.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Nilai Jumlah Ulkus	
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	25.000
Z	-2.351
Asymp. Sig. (2-tailed)	.019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.026 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai Jumlah Ulkus	KP	6	8.17	49.00
	P2	6	4.83	29.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Nilai Jumlah Ulkus	
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	29.000
Z	-1.664
Asymp. Sig. (2-tailed)	.096
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.132 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

(Lanjutan)

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai Jumlah Ulkus	P1	6	6.00	36.00
	P2	6	7.00	42.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Nilai Jumlah Ulkus	
Mann-Whitney U	15.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-.540
Asymp. Sig. (2-tailed)	.589
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.699 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Uji Kruskal-Wallis

Ranks			
	Kelompok	N	Mean Rank
Skor Ulkus	KN	6	8.83
	KP	6	16.50
	P1	6	12.00
	P2	6	12.67
	Total	24	

Test Statistics^{a,b}

Skor Ulkus	
Kruskal-Wallis H	4.756
Df	3
Asymp. Sig.	.191

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Lampiran 11. Artikel Publikasi

PERBANDINGAN EFEK GASTROPROTEKTIF MADU TRIGONA DAN MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Ririn Widiawati¹, Des Suryani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Histologi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi : Des Suryani, *E-mail*: dessuryani@umsu.ac.id
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

ABSTRAK

Latar Belakang : Parasetamol (*Acetaminophen*) merupakan obat analgesik-antipiretik yang paling umum digunakan di seluruh dunia. Resiko penyalahgunaan dan penggunaan dosis yang berlebihan bisa mengakibatkan kerusakan pada organ lambung (tukak lambung). Berbagai studi meyakini Minyak jintan hitam dan madu digunakan sebagai obat untuk berbagai masalah kesehatan. Termasuk memiliki efek protektif terhadap kerusakan organ ginjal dan hepar namun belum ada studi yang mempelajari efek protektif terhadap gaster. **Tujuan:** membandingkan efektivitas kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona dengan minyak jintan hitam ditambah madu sidr terhadap efek gastroprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol. **Metode:** penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*. Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 28 hari. Pemeriksaan derajat ulkus lambung secara makroskopis dan penilaian jumlah skor ulkus secara histopatologis dilakukan. Analisis data menggunakan *uji Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan *uji Mann-Whitney*. **Hasil:** Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis tunggal 2 g/KgBB pada pembentukan tukak lambung tikus ditandai dengan peningkatan derajat ulkus lambung dan peningkatan jumlah skor ulkus pada KP (kontrol positif). Pada makroskopis tidak terdapat perbedaan signifikan dari pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB dan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari terhadap lambung tikus yang telah diinduksi parasetamol. **Kesimpulan:** Pemberian parasetamol memiliki pengaruh terhadap kerusakan lambung tikus. Serta pemberian minyak jintan hitam ditambah madu dibandingkan dengan minyak jintan hitam ditambah madu trigona memiliki efek gastroprotektif yang sama. **Kata kunci:** *Lambung, madu sidr, madu trigona, minyak jintan hitam, parasetamol, tukak lambung, skor ulkus*

COMPARISON OF THE GASTROPROTECTIVE EFFECTS OF TRIGONA HONEY AND SIDR HONEY COMBINED WITH BLACK CUMIN OIL (*NIGELLA SATIVA*) AS A OF WISTAR RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) INDUCED BY PARACETAMOL

Ririn Widiawati¹, Des Suryani²

¹*Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Sumatera Utara*

²*Departement of Histology, Muhammadiyah University of Sumatera Utara*

*Corresponding Author : Des Suryani, E-mail: dessuryani@umsu.ac.id
Muhammadiyah University of Sumatera Utara*

ABSTRACT

Background: Paracetamol (Acetaminophen) is the most commonly used analgesic-antipyretic drug worldwide. The risk of abuse and the use of excessive doses can result in damage to the stomach organs (gastric ulcers). Various studies state that black cumin oil and honey are used as medicine for various health problems. Including having a protective effect against damage to the kidneys and liver, but there have been no studies studying the protective effect on the stomach. **Objective:** To compare the effectiveness of the combination of black cumin oil and trigona honey with black cumin oil plus sidr honey on the gastroprotective effect in Wistar rats induced by paracetamol. **Methods:** Experimental research with posttest only with controlled group design. A total of 4 groups were treated for 28 days. Macroscopic examination of the degree of gastric ulcer and histopathological assessment of the number of ulcer scores were carried out. Data analysis used the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test. **Results:** There is an effect of giving a single dose of paracetamol 2 g/kg BW on the formation of gastric ulcers in rats characterized by an increase in the degree of gastric ulcers and an increase in the number of ulcer scores on KP (positive control). On macroscopic examination there was no significant difference in the administration of black cumin oil at a dose of 2 ml/kg BW plus sidr honey with a dose of 1 g/kg BW and black cumin oil at a dose of 2 ml/kg BW plus trigona honey at a dose of 7.4 ml/kg BW for 28 days on the stomachs of rats treated with has been induced by paracetamol. **Conclusion:** Giving paracetamol affects gastric damage in rats. And giving black cumin oil plus honey compared to black cumin oil plus trigona honey had the same gastroprotective effect.

Keywords: *stomach, sidr honey, trigona honey, black cumin oil, paracetamol, gastric ulcer, ulcer score*

PENDAHULUAN

Parasetamol (*Acetaminophen*) merupakan obat analgesik-antipiretik¹ yang pada umumnya dianggap aman bila diberikan dengan dosis yang sesuai dan pada periode waktu yang singkat. Namun, apabila obat ini dikonsumsi > 3 gr/hari atau dalam dosis tidak terukur dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti gangguan gastrointestinal.^{2,3} Tukak lambung tersebar diseluruh dunia dengan prevalensi berbeda tergantung pada sosial ekonomi dan banyak dijumpai pada pria usia lanjut dengan tingkat ekonomi rendah.^{3,4}

Saat ini tanaman obat herbal telah digunakan untuk mengobati gangguan pencernaan dan tukak lambung, salah satunya adalah jintan hitam.⁵ Jintan Hitam (*Habbatussauda*, *Nigella sativa*) merupakan tanaman herbal yang sering ditemukan di Indonesia.⁶ Kandungan senyawa yang terdapat pada jintan hitam cukup banyak, salah satunya adalah thymoquinone (TQ) yang berfungsi sebagai gastroprotektif.^{7,8} Dosis minyak jintan hitam yang digunakan pada setiap penelitian berbeda-beda, yaitu dosis 0.075 ml/kgBB selama 7 hari dan 50 mg/kg selama 5 hari.^{8,9}

Selain jintan hitam, Madu juga merupakan pengobatan tradisional yang sangat bermanfaat bagi kesehatan.¹⁰ Telah diketahui bahwa madu bersifat gastroprotektor,⁹ sehingga dapat digunakan untuk mengobati dan melindungi saluran pencernaan dari gastritis, duodenitis, dan ulserasi lambung. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rena Metuia menyatakan bahwa madu dosis 1 ml/kgBB yang diberikan selama 7 hari memiliki efek gastroprotektif pada tikus yang diinduksi aspirin.⁹ Penelitian lain juga menyatakan bahwa dosis madu 0.04 mg/20gBB yang

diberikan pada mencit yang diinduksi aspirin selama 3 hari menunjukkan adanya penurunan terjadinya ulkus lambung.¹¹

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan uji aktivitas gastroprotektif kombinasi madu dosis 1 mg/kgbb dan minyak jintan hitam dosis 0,075 mg/kgbb pada tikus yang diinduksi aspirin selama 7 hari memberikan efek gastroprotektor.⁹ Dan dari penelitian lain menyatakan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dosis 6 g/hari dan madu dosis 12g/hari yang diberikan kepada pasien yang positif mengalami tukak lambung selama dua minggu memberikan efek yang signifikan terhadap penyembuhan tukak lambung yang disebabkan oleh *H.pylori*.¹² Tak hanya memberikan efek gastroprotektor, beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dan madu juga memiliki efek hepatoprotektor dan nefroprotektor. Dengan dosis minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 1 g/kgBB/hari selama 4 minggu pada tikus yang di induksi parasetamol.¹³ Dan pada penelitian lain menggunakan dosis minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 7,4 ml/kgBB/hari selama 21 hari pada tikus yang diinduksi cisplatin.^{14,15}

Namun peneliti menemukan adanya perbedaan jenis madu dalam penelitian tersebut. Dimana penelitian dengan dosis kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 1 g/kgBB/hari, menggunakan madu murni sidr Arab Saudi dari Pegunungan Hardamaut Yaman, yang di larutkan dalam *distilled water*.¹³ sebagai bahan penelitian. Sedangkan penelitian dosis kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgBB/hari dan madu 7,4 ml/kgBB/hari, menggunakan madu trigona yang diperoleh dari Paloh, Sambas, Kalimantan Barat¹⁵ sebagai bahan penelitian. Berdasarkan hal

tersebut peneliti ingin mengetahui 2 hal, yang pertama apakah dosis kombinasi yang memiliki efek hepatoprotektor dan nefroprotektor tersebut juga memiliki efek gastroprotektor atau malah menyebabkan gastrotoksik dan apakah penggunaan madu trigona Kalimantan Barat memberikan efek gastroprotektor yang lebih baik daripada penggunaan madu murni sidr Arab Saudi.

METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini digunakan teknik eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*, menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.587/KEPK/FKUMSU/2021. Dimana sampel yang berjumlah dua puluh delapan ekor tikus jantan wistar yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari tujuh ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi empat ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum *ad libitum*. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal. Kandang diletakkan dalam ruangan dengan suhu 25°C dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap.

Adapun kriteria inklusi:

1. Tikus jantan yang sehat dan aktif bergerak
2. Umur 8-12 minggu
3. Berat badan 150-200 g
4. Tidak tampak kelainan anatomi
5. Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Sedangkan kriteria eksklusi:

1. Timbul kecacatan fisik (luka dan atau patah tulang) selama masa percobaan
2. Tikus yang sakit

3. Tikus mati saat proses adaptasi

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus federer dan didapatkan hasil $n=6$. Kelompok kontrol negatif (KN) hanya diberikan diet standar, kelompok kontrol positif (KP)) diberi diet standar dan diberikan parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi diet standar ditambahkan minyak jantan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB, ditambahkan madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian. Dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberi diet standar ditambahkan minyak jantan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB, ditambahkan madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgbb/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian.

Perlakuan ini dimulai dengan adaptasi selama 7 hari dan penelitian dilakukan selama 28 hari untuk seluruh kelompok penelitian. Setelah itu pada hari ke 29 dilakukan dekapitasi leher dan dibedah serta diambil lambungnya untuk dinilai jumlah tukak lambung secara makroskopik dan dilakukan pembuatan preparat histopatologi untuk dinilai jumlah skor ulkusnya secara mikroskopik.

Penelitian ini dilakukan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan, dan Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi USU Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai November tahun 2021. Penelitian ini dilakukan pada masa pandemi dimana peraturan hanya terdapat 3 orang di dalam laboratorium.

Data penilaian jumlah tukak lambung pada masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program SPSS (*Statistic package for science*) versi 25. Selanjutnya karena data yang akan diuji adalah data kategorik, uji statistik yang digunakan adalah nonparametrik. Diawali dengan uji *Kruskal-Wallis*, untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang nyata pada keempat kelompok perlakuan. Jika hasil yang didapatkan $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan, selanjutnya data akan di uji dengan uji lanjutan *Mann-Whitney*. Namun bila hasil yang didapatkan p

$> 0,05$ berarti tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan, dalam hal ini tidak perlu dilakukan uji lanjutan *Mann-Whitney*.

HASIL PENELITIAN

Penelitian terdiri dari empat kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2).

Bahan uji berupa minyak jintan hitam, madu trigona dan madu sidr yang sudah teregistrasi BPOM yang diperoleh dari toko *online* telah dilakukan uji fitokimia.

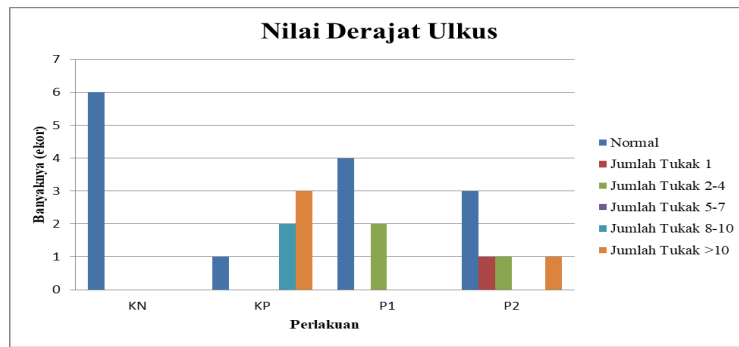
Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr, dan Madu Trigona secara Kualitatif

No.	Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil Pengujian		
			Minyak Jintan Hitam	Madu Sidr	Madu Trigona
1.	Alkaloid	Dragendroff	-	-	-
		Bauchardat	-	-	-
		Meyer	-	-	-
2.	Flavonoid	Serbuk Mg + Amil Alkohol + HCl _p	+	+	+
3.	Glikosida	Molisch + H ₂ SO ₄	+	+	+
4.	Saponin	Air panas/dikocok	-	-	-
5.	Tanin	FeCl ₃	+	-	-
6.	Triterpenoid/Steroid	Lieberman-Baurchat	+	+	+

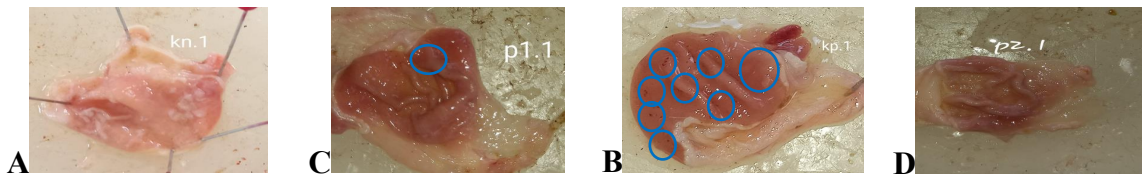
Tabel 2 Data Pemeriksaan Makroskopik Tukak Lambung Pada Tikus Berdasarkan Kelompok

Perlakuan	Nilai Kategori Jumlah Derajat Ulkus					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
KN (n=6)	6 ekor	-	-	-	-	-
KP (n=6)	1 ekor	-	-	-	2 ekor	3 ekor
P1 (n=6)	4 ekor	-	2 ekor	-	-	-
P2 (n=6)	3 ekor	1 ekor	1 ekor	-	-	1 ekor

Keterangan : nilai 1 (normal), 2 (jumlah tukak 1), 3 (jumlah tukak 2-4), 4 (jumlah tukak 5-7), 5 (jumlah tukak 8-10), 6 (jumlah tukak >10)



Gambar 1. Grafik Nilai Derajat Ulkus



Gambar 2 Gambaran makroskopis lambung tikus. (A) KN.1: normal, (B) KP.1: jumlah tukak >10 (nilai 6), (C) P1.1: jumlah tukak 2-4 (nilai 3), (D) P2.1: normal

Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk melihat jumlah skor ulkus pada masing-masing perlakuan.

pemeriksaan ini diamati oleh peneliti dan dikonfirmasi oleh ahli patologi.

Tabel 3 Data Hasil Pemeriksaan Histopatologi Lambung Tikus Berdasarkan Kelompok

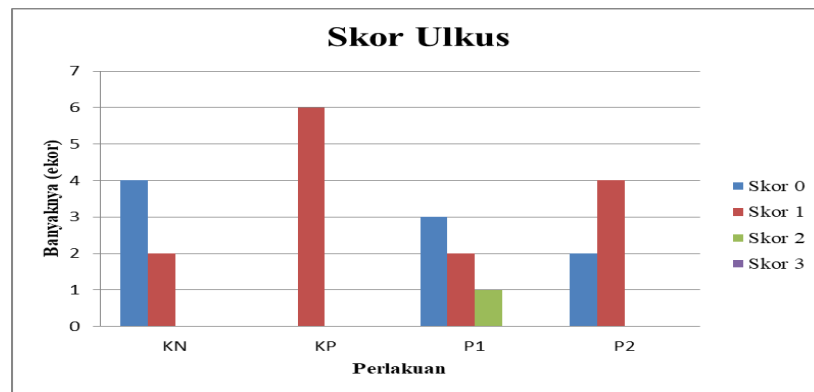
Perlakuan	Skor Kategori Tingkat Patologis			
	(0)	(1)	(2)	(3)
KN(n=6)	4 ekor	2 ekor	-	-
KP(n=6)	-	6 ekor	-	-
P1(n=6)	3 ekor	2 ekor	1 ekor	-
P2(n=6)	2 ekor	4 ekor	-	-

Keterangan : Skor 0 (normal), 1 (terjadi erosi), 2 (terjadi deskuamasi), 3 (terjadi ulserasi)

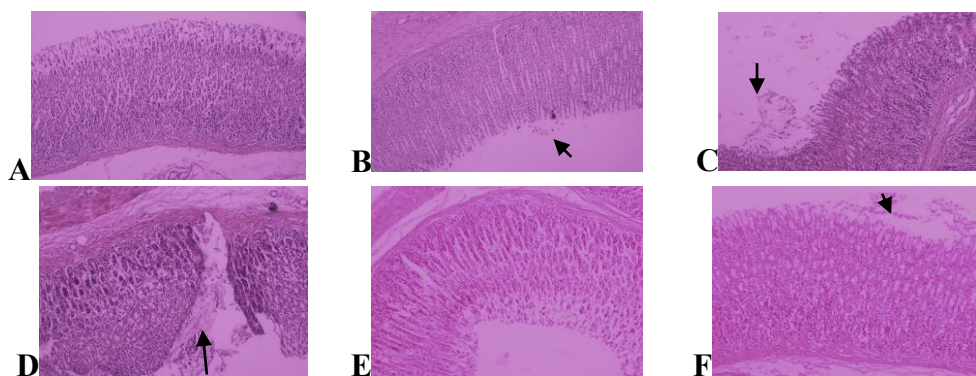
Dari tabel 1 diatas, Menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dapat menyebabkan pembentukan tukak Pemberian minyak jintan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB ditambah dengan madu sidr dosis 1 g/kgBB terkesan lebih efektif menurunkan pembentukan tukak dibandingkan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah dengan madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB, walaupun belum bisa mencegah pembentukan tukak lambung.

Dan pada Tabel 2, Kelompok P2 merupakan kelompok yang secara histopatologis memiliki gambaran yang

lebih baik dibandingkan dengan P1. Dilihat dari hasil pengamatan seluruh kelompok P2 dari skoring tingkat patologisnya, sampel yang mengalami erosi diberi skor 1. Sedangkan pada kelompok P1 salah satu sampelnya mengalami deskuamasi. Salah satu penyebab terjadinya deskuamasi pada mukosa lambung ini adalah karena efek samping dari pemberian parasetamol dosis tinggi. Berikut ini disajikan gambaran histopatologi dalam pembentukan ulkus lambung.



Gambar 3. Grafik Skor Ulkus



Gambar 4 Histopatologi Lambung Tikus (A) Lambung normal skor 0 pada KN, (B) Lambung mengalami erosi skor 1 pada KP, (C) Lambung mengalami erosi skor 1 pada P1, (D) Lambung mengalami deskuamasi skor 2 P1, (E) Lambung normal skor 0 pada P2, (F) Lambung erosi skor 1 pada P2.

Analisis Data

Berdasarkan data hasil pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik akan dilakukan uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan

data yang nyata di antara KN, KP, P1, dan P2. Oleh karena uji yang digunakan adalah uji nonparametrik, maka tidak perlu dilakukan uji normalitas.

Tabel 4 Uji *Kruskal-Wallis* Penilaian Jumlah Tukak

	Kelompok	N=24	Mean Rank	<i>p</i>
Nilai Jumlah Tukak	KN	6	7.50	0.014
	KP	6	19.00	
	P1	6	10.67	
	P2	6	12.83	

Dari tabel 4 diatas dapat disimpulkan terdapat perbedaan nilai jumlah tukak yang signifikan di antara KN, KP, P1, P2. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbaikan pembentukan tukak lambung dengan pemberian minyak jintan hitam

dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr 1 g/kgBB dibandingkan dengan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona 7,4 ml/kgBB, kelompok mana yang memiliki perbedaan perbaikan pada pembentukan tukak lambung.

Tabel 5 Uji Mann-Whitney pada Penilaian Jumlah Tukak Lambung

Perbandingan Jumlah Ulkus	Sig.	P	Kemaknaan
KN VS KP	0.007	<0.05	Signifikan
KN VS P1	0.138	>0.05	Tidak signifikan
KN VS P2	0.059	>0.05	Tidak signifikan
KP VS P1	0.019	<0.05	Signifikan
KP VS P2	0.096	>0.05	Tidak signifikan
P1 VS P2	0.589	>0.05	Tidak signifikan

Dari tabel diatas, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara KN VS KP menunjukkan bahwa parasetamol dapat menyebabkan peningkatan proses pembentukan tukak lambung. Kelompok KN VS P1 dan KN VS P2 yang tidak signifikan menunjukkan bahwa pemberian madu sidr memiliki efek protektif. Efek protektif P1 lebih baik dari P2 terlihat dari analisis ada nya perbedaan kelompok

KP dengan P1, sedangkan KP dengan P2 tidak berbeda. Namun, jika dibandingkan antara P1 dan P2 efek protektifnya tidak signifikan, dengan demikian efek protektif antara minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona adalah sama. Selanjutnya dilakukan pengamatan secara histopatologis yang disajikan dalam Tabel 6.

Tabel 6. Uji Kruskal-Wallis Jumlah Skor Ulkus pada Pemeriksaan Histopatologis

	Kelompok	N=24	Mean Rank	p
Skor Ulkus	KN	6	8.83	0.191
	KP	6	16.50	
	P1	6	12.00	
	P2	6	12.67	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis pada Tabel 6, nilai Mean Rank terendah adalah dari kelompok KN, sedangkan nilai tertinggi diperoleh dari kelompok KP yaitu 16,50. Hal ini membuktikan bahwa pada kelompok KP yang diberikan parasetamol dosis toksik dapat menyebabkan peningkatan rata-rata jumlah skor ulkus. Dan nilai Mean Rank pada kelompok P1 dan P2 diperoleh nilai yang tidak jauh berbeda, yang berarti belum terlihat efek protektor yang maksimal antara minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona. Kemudian nilai p value diperoleh sebesar 0,191 yang berarti menerima H0. Sehingga kesimpulan yang diperoleh adalah tidak ada perbedaan atau efek pemberian

minyak jintan hitam ditambah madu sidr tidak lebih baik dibandingkan pemberian minyak jintan hitam ditambah madu trigona. Dan karena hasil uji Kruskal Wallis tidak terdapat perbedaan, untuk itu tidak dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

PEMBAHASAN

Gaster atau lambung adalah salah satu organ saluran pencernaan berbentuk huruf "J" yang dapat membesar.¹⁶ Gaster mempunyai tiga fungsi utama yaitu, pertama gaster dapat menyimpan makanan yang masuk sampai makanan dapat disalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan peyerapan yang optimal. Kedua, gaster berfungsi mengeluarkan asam

hidroklorida (HCL) dan enzim-enzim yang dapat mensintesis protein. Ketiga, gaster berfungsi mencampur makanan yang masuk ke dalamnya.¹⁷ Pada penelitian ini diamati aktivitas gastroprotektor pada pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona terhadap nilai jumlah tukak lambung yang dilihat secara makroskopik dan jumlah skor ulkus yang dilihat secara mikroskopik akibat paparan parasetamol. Parasetamol yang digunakan dengan dosis toksik akan menimbulkan efek samping seperti tukak lambung. Mekanisme ini terjadi melalui dua cara. Pertama, iritasi lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan. Kedua, pendarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis prostaglandin E₂ (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂).²

Pada hasil penelitian ini, dilihat dari rata-rata jumlah tukak lambung yang pada pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dosis 1 g/kgBB (P1) tampak lebih baik dibandingkan dengan pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB (P2), walaupun hasilnya belum bisa mencapai nilai normal dari pengamatan mikroskopis penilaian derajat ulkus lambung. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian madu memiliki efek sebagai gastroprotektif pada tikus yang diinduksi aspirin pada konsentrasi 1 ml/kgBB. Dan pada kombinasi antara madu (1 ml/kgBB) dengan jintan hitam (0,075 ml/kgBB) memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian tunggal.⁹

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi lambung kami belum dapat

membuktikan efek gastroprotektor dari minyak jintan hitam ditambah madu sidr ataupun madu trigona. Salah satu penyebab terjadinya deskuamasi adalah akibat dari penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi. Kemungkinan penyebab lain adalah karena adanya infeksi *H.pylori*, cedera lambung yang terjadi pada keadaan uremia, adanya penurunan sekresi musin, dan pada keadaan hipoksemia yang akan menyebabkan peningkatan gastropati dan gastritis akut,¹⁹ namun penyebab ini tidak bisa dibuktikan dalam penelitian ini. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Noviriolla Maria dkk pemberian parasetamol dosis toksik 250 mg/kgBB dapat menyebabkan deskuamasi pada mukosa lambung tikus.¹⁸

Sedangkan pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB dan parasetamol dosis 2 g/kgBB dihari ke-28, dijumpai sebanyak 2 sampel dengan skor 0 didukung dengan gambaran mukosa lambung yang normal dan 4 sampel dengan skor 1 didukung gambaran erosi pada mukosa yang minimal. Dari hasil skoring menunjukkan bahwa parasetamol dosis 2 g/kgBB menyebabkan pembentukan erosi pada mukosa lambung. Dan pemberian kombinasi minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB dan madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB terkesan memberikan efek proteksi yang lebih baik daripada pemberian kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgBB dan madu sidr dosis 1 g/kgBB, meskipun belum memberikan efek yang sangat berarti. Hal ini dikarenakan hanya satu sampel yang mendapatkan skor 2 pada P1. Sedangkan bila dilihat dari hasil uji

Kruskal Wallis didapatkan nilai *Mean Rank* pada KN sebesar 8,83, nilai KP sebesar 16,50, nilai P1 sebesar 12,00, dan nilai P2 sebesar 12,67 dengan nilai *p value* yaitu 0,019, yang menunjukkan secara statistik data tidak berbeda secara nyata. Hal ini berbeda dengan pemeriksaan makroskopik dimana terdapat perbedaan yang nyata antara P1 dan P2.

Dari hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa antara pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik mendapatkan hasil yang berbeda. Kemungkinan penyebabnya adalah karena pada pemeriksaan mikroskopik dimana sampel histopatologi diambil di bagian korpus, fundus, dan pilorus. Namun ternyata hal ini belum bisa digunakan untuk mewakili keadaan yang sebenarnya serta mempengaruhi hasil pengamatan. Kemudian adanya kemungkinan pada pengambilan sampel histopatologi tidak menggunakan analisis *stereologi*. Dimana *stereologi* didasarkan pada desain dan tidak membuat asumsi tentang jaringan, yang mengurangi bias. *Stereologi* memberikan perkiraan 3 dimensi (3D) tentang jaringan atau struktur yang diinginkan melalui metode pemotongan dan pengambilan sampel yang kaku berdasarkan prinsip statistik dan teori geometri stokastik. Dengan *stereologi*, persisi (akurasi) yang lebih tinggi dapat diperoleh melalui metode pengambilan sampel yang lebih ketat (pengambilan sampel hewan tambahan, bagian jaringan tambahan, dan atau bidang pandang mikroskopis tambahan), dan persisi dapat diperkirakan dengan menghitung koefisien kesalahan (CE).²⁰

Pada penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dosis 1 g/kgBB selama 28 hari dibandingkan dengan minyak jintan

hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari memiliki efektifitas protektif yang sama, meskipun belum mencapai nilai sempurna. Adanya kemungkinan jika dilakukan peningkatan dosis madu sidr dan penurunan dosis madu trigona akan menunjukkan hasil yang lebih efektif lagi. Kemudian, perlunya dilakukan kajian fitokimia terhadap minyak jintan hitam, madu sidr, dan madu trigona agar dapat menentukan dosis dan jenis madu yang paling efektif. Pada penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata terdapat persamaan kandungan madu sidr dan madu trigona, sehingga untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui berapa kadar sebenarnya dari masing masing madu perlu dilakukan uji kuantitatif dengan menggunakan uji HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Adapun keterbatasan dalam penelitian ini adalah kurang bervariasinya penggunaan dosis yang dilakukan, Serta pengamatan mikroskopis t= yang dilakukan tidak secara steriologi.

KESIMPULAN

1. Pemberian parasetamol dengan dosis toksik dosis tunggal telah menunjukkan adanya kerusakan pada ginjal tikus.
2. Pengamatan secara makroskopis menunjukkan terdapat efek protektif minyak jintan hitam ditambahkan madu sidr atau trigona.
3. Pengamatan makroskopis efek protektif madu sidr dan trigona terlihat sama.
4. Secara histopatologis belum bisa membuktikan efek protektor madu sidr dan trigona.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai perbandingan pengaruh pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona dengan dosis yang lebih bervariasi.
2. Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat pada minyak jintan hitam, madu sidr dan madu trigona sehingga dapat menentukan dosis dan jenis madu yang tepat.
3. Perlu dilakukan penilaian mikroskopis dengan teknik steriologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis : What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(s1):7-14. doi:10.1007/s40266-019-00658-9
2. Ganiswarna S. *Farmakologi Dan Terapi FK UI*. Edisi 6. Jakarta; 2016.
3. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B SA. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II e. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
4. Tarigan P A. Tukak Gaster dan Tukak Duodenum. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 1 ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
5. Al-shaha OMS, Mohammed SA. Gastro protective effect of oil extract of Nigella sativa Seeds against Aspirin-Induced Gastric Ulcer in Albino Rats. 2017;5(4):725-732.
6. Safarsyah AI. Hadits nabi saw tentang obat dalam tinjauan ilmu kedokteran modern. 2018;12(2).
7. Dalil FYM. Hadis-hadis tentang farmasi; sebuah kajian integratif dalam memahami hadis rasulullah. 2016;(October):15-16.
8. Paseban M, Niazmand S, Soukhtanloo M, Meibodi NT. The preventive effect of Nigella sativa seed on gastric ulcer induced by indomethacin in rat. 2020;9(1):12-19. doi:10.15171/jhp.2020.02
9. Meutia R. Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Madu dengan Minyak Jintan Hitam (Nigella sativa Linn) pada Tikus Putih yang Diinduksi Aspirin. 2018.
10. Arawwawala LDAM, Hewageegana HGSP. Health benefits and traditional uses of honey : A review. 2017;2(1):9-14. doi:10.5455/ja.20170208043727
11. Simbolon SB, Katar Y, Rusjdi SR. Artikel Penelitian Efektivitas Kombinasi Ekstrak Kunyit (Curcuma Domestica Val) dan Madu Terhadap Ulkus Lambung Mencit BALB / c Akibat Pemberian Aspirin Secara Mikroskopis. 2017;7(1):26-32.
12. Taghavi-shirazi M, Ghobadi A. Helicobacter pylori Infeksi. 2016;18(11):14-19. doi:10.5812/ircmj.23771.Laporan
13. Abdallah M.A, Zayed M.A KM. Antioxidant And Antiapoptic Effects Of Combined Sidr Honey And Nigella Sativa Oil Against Paracetamol-Induced Hepato-Nephrotoxicity In Rats. *ZUMJ*. 2016;22(1).
14. Siddiq AM, In M, Handini M. Protective Effect of Combination Commercial Black Seed Oil (Nigella sativa) and Honey Against Cisplatin-Induced Hepatototoxicity

- in Rats. 2020;1(2):43-48.
doi:10.24853/mmj.1.2.43-48
15. Noviana R, In M, Handini M. Synergistic Protective Effect of Commercial Nigella Sativa Oil and Honey Combination against Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Rats Efek Protektif Sinergis Kombinasi Minyak Jintan Hitam (Nigella sativa) Komersial dan Madu terhadap Nefrotoksisitas pada Tikus akibat Cisplatin International Agency for Research. :57-65.
 16. Tortora GJ DB. *Principles Of Anatomi and Physiology*. 12th ed. USA: Jhon Wiley & Sons Inc; 2009.
 17. Sherwood L. *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*. 8th ed. (Brahm U.Pendit, ed.). Jakarta: EGC; 2014.
 18. Maria N, Berata IK, Kardena IM S. Studi Histopatologi Lambung Tikus yang Diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. *Bul Vet Udayana*. 2017;9(1):94-99. doi:doi:10.21531/bulvet.2017.9.1. 94
 19. Kumar V, Abbas A.K AJ. *Robbins Basic Pathology*. 10th editi. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018.
 20. Brown LD. Practical Stereology Applications for the Pathologist. 2017;54(3):358-368. doi:10.1177/0300985817695781