PERBEDAAN PERBAIKAN KERUSAKAN SEL MUKOSA LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) YANG DIINDUKSI OLEH ETANOL

(Skripsi)

Oleh
DHANI ACHMAD MAULANA
1818011022

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022

ABSTRACT

THE DIFFERENCE REPAIR OF GASTRIC MUCOSA CELL DAMAGE WHITE RATS (*Rattus norvergicuc*) MALE *Sprague Dawley* WITH 70% ETHANOL EXTRACT OF ALOE VERA INDUCED BY ETHANOL

By

DHANI ACHMAD MAULANA

Background: Ethanol can cause oxidative stress in the body. This oxidative stress can be prevented with antioxidant compound. Flavonoid contained in aloe vera act as antioxidants and anti-inflammatory. The aim of this study is to examine the effect of aloe vera ethanol extract on gastric mucosa damage caused by ethanol.
Methods: The sample consisted of 25 male rats which were divided into 2 control groups and 3 treatment groups. For the control groups, K1 was given water and food, and the K2 group was given 1,8 ml ethanol 40%. While the treatment groups (P1,P2, and P3) were given 40% ethanol at a dose of 1,8 ml/day orally followed by the administration of aloe vera extract with successive doses of 400 mg/kgw, 300 mg/kgw, and 200 mg/kgw. Then the rats were terminated and their stomach organs were taken for microscopic observation. Then the data were analyzed using the Kruskal-Wallis method and continued with the Post Hoc Mann Whitney test.
Results: The average score obtained is K1=0,08; K2=1,92; P1=0,32; P2=0,76; and P3=1,6. The result was that there were significant differences in the histopathological of the gastric mucosa in groups K1, K2, P1, P2, and P3. However P1 did not have significant difference with the K1 group
Conclusion: There are differences in the repair of gastric mucosal cell damage in male white rats (*Rattus norvergicus*) *Sprague dawley* strain by giving 70% ethanol extract of aloe vera induced by ethanol

Keywords: Aloe vera, ethanol, gastric mucosa

ABSTRAK

PERBEDAAN PERBAIKAN KERUSAKAN SEL MUKOSA LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% LIDAH BUAYA *(Aloe vera*) YANG DIINDUKSI OLEH ETANOL

Oleh

DHANI ACHMAD MAULANA

Latar Belakang: Etanol mampu menimbulkan stress oksidatif pada tubuh. Stres oksidatif ini dapat dicegah dengan senyawa antioksidan. Flavonoid yang terkandung dalam lidah buaya berperan sebagai antioksidan serta antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek ekstrak etanol lidah buaya terhadap kerusakan lambung yang disebabkan etanol.

Metode: Sampel terdiri dari 25 ekor tikus jantan yang dibagi dalam 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Untuk kelompok kontol K1 diberikan aquades dan pangan, serta kelompok K2 diberikan etanol 40% 1,8 ml. Sedangkan kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) yang diberi etanol 40% dosis 1,8 ml/hari peroral dilanjutkan dengan pemberian ektrak lidah buaya dengan dosis berturut-turut yaitu 400 mg/kgbb, 300 mg/kgbb, dan 200 mg/kgbb peroral selama 14 hari. Lalu tikus diterminasi dan diambil organ lambungnya untuk diperiksa secara mikroskopis. Kemudian data dianalisis dengan menggunakan metode *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan uji *Post Hoc Mann Whitney*

Hasil Penelitian: Hasil rerata skoring yang didapatkan yaitu K1=0,08; K2=1,92; P1=0,32; P2=0,76; dan P3=1,6. Hasilnya adalah terdapat perbedaan bermakna gambaran histopatologi mukosa lambung pada kelompok K1, K2, P1, P2, dan P3. Namun P1 tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok K1

Kesimpulan: Terdapat perbedaan perbaikan kerusakan sel mukosa lambung tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan pemberian ekstrak etanol 70% lidah buaya (*Aloe vera*) yang diinduksi oleh etanol

Kata Kunci: Etanol, lidah buaya, mukosa lambung

PERBEDAAN PERBAIKAN KERUSAKAN SEL MUKOSA LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) YANG DIINDUKSI OLEH ETANOL

Oleh
DHANI ACHMAD MAULANA
1818011022

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022

Judul Skripsi	:**PERBEDAAN PERBAIKAN KERUSAKAN SEL MUKOSA LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% LIDAH BUAYA *(Aloe vera*) YANG DIINDUKSI OLEH ETANOL**
Nama Mahasiswa	: **Dhani Achmad Maulana**
No. Pokok Mahasiswa	**:** 1818011022
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Fakultas	: Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked, M.Kes, Sp.KKLP	**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R.W., S.KM, M.Kes**
NIP. 196905152001121004	NIP. 197206281997022001

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R.W., S.KM., M.Kes
NIP. 197206281997022001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua	: Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes., Sp.KKLP	_____
Sekretaris	: Prof Dr. Dyah Wulan Sumekar R.W., S.KM., M.Kes	_____
Penguji Bukan Pembimbing	: Dr. Hendri Busman, M.Biomed	_____

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar R.W., S.KM., M.Kes
NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **21 Maret 2022**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama	: Dhani Achmad Maulana
NPM	: 1818011022
Tempat, Tanggal Lahir	: Pringsewu, 16 Juni 2000
Alamat	: Jl. Jendral Sudirman No.771, Pringsewu

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul **"PERBEDAAN PERBAIKAN KERUSAKAN SEL MUKOSA LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% LIDAH BUAYA *(Aloe vera)* YANG DIINDUKSI OLEH ETANOL"** adalah benar hasil karya penulis, bukan hasil menjiplak atau hasil karya orang lain. Jika dikemudian hari ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberikan sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini dibuat oleh penulis dengan sebenar-benarnya, atas perhatian dan kerja samanya penulis ucapkan terimakasih.

Bandar Lampung, 22 Maret 2022

Pembuat pernyataan,

Dhani Achmad Maulana

1818011022

RIWAYAT HIDUP

Penulis memiliki nama lengkap Dhani Achmad Maulana. Penulis dilahirkan di Pringsewu, Lampung pada tanngal 16 Juni 2000 sebagai anak pertama dari dua bersaudara dari Ayahanda Sarwo Edy dan Ibunda Syahrani.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Aisyiyah Bustanul Athfal 1 Pringsewu pada tahun 2006. Pendidikan Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Muhammadiyah Pringsewu tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesai di SMPN 1 Pringsewu tahun 2015, dan Sekolah Menengah Atas di SMAN 1 Pringsewu tahun 2018.

Pada tahun 2018 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakutas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama di dunia perkuliahan, penulis aktif di organsisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina dan pernah menjabat sebagai Kepala Departemen Akademik.

Integritasmu adalah masa depanmu

"Wahai orang-orang yang beriman!

Bertakwalah kepada Allah, dan bersamalah

kamu dengan orang-orang yang benar."

(Q.S. At-Taubah [9]:119)

SANWACANA

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillah puji syukur atas kehadirat Allah SWT berkat rahmat serta karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat beserta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang dinantikan syafaatnya di akhirat kelak.

Skripsi penulis berjudul "PERBEDAAN PERBAIKAN KERUSAKAN SEL MUKOSA LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvergicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% LIDAH BUAYA *(Aloe vera*) YANG DIINDUKSI OLEH ETANOL" ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis banyak mendapatkan masukan, bantuan, saran, bimbingan, serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang memberikan limpahan rahmat dan nikmatnya berupa nikmat sehat dan nikmat waktu sehingga penulis dapat menjalani segala aktivitas ibadah serta memberikan keteguhan hati untuk penulis menyelesaikan skripsi ini;
2. Bapak Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Bapak Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes., Sp.KKLP selaku Wakil Rektor 2 sekaligus pembimbing utama penulis. Terimakasih telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya di tengah kesibukan beliau untuk membimbing penulis dalam banyak hal serta selalu memberikan semangat dan dorongan kepada penulis agar dapat menyelesaikan skripsi ini;

4. Ibu Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sekaligus pembimbing kedua penulis. Terimakasih atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kesabaran, waktu di tengah kesibukan beliau, tenaga, serta saran bagi penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini;
5. Bapak Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku pembahas. Terimakasih atas nasihat, bimbingan, ilmu, waktu di tengah kesibukan beliau, dan kritik yang membangun bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Terimakasih atas kesabarannya dalam memberikan nasehat kepada penulis;
6. Dr. dr. TA Larasati, M.Kes, selaku pembimbing akademik penulis dari semester satu hingga semester tujuh yang sudah memberikan banyak saran dan masukan mengenai kehidupan perkuliahan;
7. dr. Rizki Hanriko, Sp.PA selaku pembimbing akademik penulis pada semester delapan yang sudah mebimbing dan memberikan nasehat selama ini;
8. Mas Bayu, Bu Nur, Pak Nah, Pak Buchori, dan Pak Kalyadi yang sudah membantu penulis selama melakukan penelitian;
9. Kedua orangtua saya, Ayah Sarwo Edi dan Ibu Syahrani yang sangat saya cintai dengan penuh ketulusan hati. Terimakasih atas doa, kasih sayang, dukungan, serta perhatiannya selama ini. Terimakasih atas perjuangannya supaya penulis bisa memperoleh masa depan yang lebih baik. Semoga Allah SWT selalu memberikan kebaikan dunia dan akhirat bagi Ayah dan Ibu;
10. Kakek, Nenek, Adik Sekar, Om, Tante serta keluarga besar yang selalu memberikan doa serta kasih sayang;
11. Nida karena telah memiliki banyak waktu untuk mendengarkan keluh kesah serta selalu memberikan semangat untuk terus maju;
12. Teman-teman grup online (Adit, Paisal, Aprin, Dyah, Athallah, Rian, Roviq, Raihan, Naomi, Reivan, Arci, Gusnanto) atas waktu dan hiburan yang sudah diberikan;
13. Teman-teman kos sofia (Farhan, Anfasha, Lucky, Arci, Aquila, Alvan, Ariq, Anza) atas segalanya yang terlah diberikan;
14. Teman-teman DPA 10 (Athalah, Gusnanto, Tyara, Nisrina, Attara, Nazhifah, Oliv) atas ilmu dan waktu yang telah diberikan;

15. Teman-teman bimbingan (Ulayya, Ghina, Farhan, Sari) atas semangat untuk terus mengerjakan skripsi ini;
16. Teman-teman FSI Ibnu Sina atas pengalaman yang tak terlupakan;
17. Akademik FSI Ibnu Sina semangat dan kerjasamanya yang telah diberikan;
18. Teman-teman fi8rinogen (mahasiswa FK Unila angkatan 2018) terimakasih atas doa dan waktunya selama ini;
19. Seluruh pihak yang sudah memberikan bantuan dan doa kepada penulis sealam menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Sebagai penutup penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Meski belum sempurna penulis sangat berharap semoga penelitian yang dilakukan ini dapat bermanfaat bagi masyarakat luas. Terimakasih kepada berbagai pihak yang telah membantu, semoga kita semua selalu berada dalam lindungan Allah SWT.

Wassalamualaikum wr.wb

Bandarlampung, 22 Maret 2022
Penulis,

Dhani Achmad Maulana

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI ..... **i**
DAFTAR TABEL ..... **iv**
DAFTAR GAMBAR ..... **v**

BAB 1 PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 6
1.3 Tujuan Penelitian 6
1.4 Manfaat Penelitian 7
1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan 7
1.4.2 Bagi Peneliti 7
1.4.3 Bagi Masyarakat 7
1.4.4 Bagi Peneliti Lain 7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **8**
2.1. Lambung 8
2.1.1. Anatomi Lambung 8
2.1.2. Fisiologi Lambung 12
2.1.3. Histologi Lambung 16
2.2. Alkohol 19
2.2.1. Definisi Alkohol 19
2.2.2 Jenis Alkohol 20
2.2.3 Sifat Alkohol 22
2.2.4 Metabolisme Alkohol 22
2.2.5 Farmakokinetik Alkohol 25
2.2.6 Efek Alkohol ke Berbagai Organ 26
2.3 Obat Herbal 29
2.4 Tanaman Lidah Buaya 30

2.4.1 Klasifikasi Lidah Buaya 30
2.4.2. Morfologi Lidah Buaya 31
2.4.3. Kandungan lidah buaya 33
2.5. Tikus Putih (Rattus novergicus) Galur Sparague dawley 36
2.5.1. Tikus Putih 36
2.5.2. Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvergicus*) 37
2.6. Kerangka Teori 37
2.7. Kerangka Konsep 40
2.8. Hipotesis 40

BAB III METODOLOGI PENELITIAN 41
3.1. Jenis Penelitian 41
3.2. Rancangan Penelitian 41
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian 41
3.3.1. Tempat Penelitian 41
3.3.2. Waktu Penelitian 42
3.4. Populasi dan Sampel 42
3.4.1. Populasi 42
3.4.2. Sampel 42
3.4.3. Kriteria Inklusi : 44
3.4.4. Kriteria Eksklusi : 45
3.5. Variabel Penelitian 45
3.5.1. Variabel Bebas 45
3.5.2. Variabel Terikat 45
3.6. Definisi Operasional 46
3.7. Alat dan Bahan 47
3.7.1. Alat Penelitian 47
3.7.2. Bahan Penelitian 48
3.7.3. Bahan Dalam Pembuatan Preparat Histologi 48
3.8. Cara Kerja 48
3.8.1. Adaptasi Hewan Coba 48
3.8.2. Pemberian Dosis Etanol 40% 49
3.8.3. Teknik Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Lidah Buaya 49
3.8.4. Pemberian Ektstrak Etanol 70% Lidah Buaya 50
3.8.5. Prosedur Pembuatan Sediaan Mikroskopis 51
3.8.6. Pengamatan Dengan Mikroskop 54

3.9. Diagram Alur Penelitian 55
3.10. Pengolahan dan Analisis Data 56
3.10.1. Pengolahan Data 56
3.10.2. Analisis Data 56
3.11. *Ethical Clearance* 57

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 59
4.1. Data Hasil Penelitian 59
4.1.1. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih 59
4.1.2. Analisis Gambarn Histopatologi Mukosa Lambung Tikus Putih 65
4.2. Pembahasan 68
4.3. Keterbatasan Penelitian 74

BAB V SIMPULAN DAN SARAN 74
5.1. Simpulan 74
5.2 Saran 74

DAFTAR PUSTAKA 76
LAMPIRAN 83

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

1. Taksonomi *Aloe vera* 30
2. Kandungan lidah buaya 34
3. Taksonomi tikus putih 37
4. Definisi operasional.....46
5. Hasil skroring preparat 66
6. Uji normalitas *Shapiro-Wilk*.....67
7. Uji hipotesis *Kruskal-Wallis* 68
8. Uji *Mann-Whitney Post Hoc* 68

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

1. Anatomi lambung 9
2. Vaskularisasi lambung 11
3. Pengosongan dan pencampuran lambung 13
4. Histologi lambung 17
5. Metabolisme alkohol 24
6. Kerangka teori 39
7. Kerangka konsep 40
8. Alur penelitian 55
9. Mukosa lambung kelompok K1 60
10. Mukosa lambung kelompok K2 61
11. Mukosa lambung kelompok P1 62
12. Mukosa lambung kelompok P2 63
13. Mukosa lambung kelompok P3 64

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap orang dituntut untuk terus belajar dan lebih maju di era perkembangan zaman yang sangat cepat ini. Kemajuan peradaban ini dapat diikuti oleh orang-orang yang terbuka terhadap hal baru dan selalu ingin belajar. Jelas hal ini yaitu kemajuan peradaban memiliki dampak yang sangat besar di banyak bidang serta nilai-nilai kehidupan berupa dampak positif maupun dampak negatif. Cara pandang kita telah banyak berubah akibat adanya globalisasi yang menyebabkan timbulnya budaya baru. Salah satu dampak negatif dari adanya globalisasi ialah masuknya budaya mengonsumsi alkohol yang tidak sesuai dengan nilai-nilai luhur bangsa (Maryani & Rizki,2010).

Peningkatan konsumsi alkohol yang signifikan dari tahun ke tahun merupakan masalah yang serius terutama pada kalangan remaja. WHO sepanjang tahun 2009 mencatat sebanyak 775.000 orang meninggal akibat mengonsumsi alkohol di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri jumlah masyarakat yang mengonsumsi alkohol mencapai 4,6% dan kelompok usia dengan pengonsumsi alkohol terbanyak pada usia 15-34 tahun sebesar 6,7% (Kemenkes, 2007).

Di Indonesia, minuman beralkohol yang masih dapat dikonsumsi adalah minuman beralkohol dengan kandungan etanol di dalamnya. Efek negatif yang ditimbulkan akibat konsumsi alkohol terhadap tubuh terbagi menjadi empat yaitu efek fisik, efek saraf, efek social serta efek psikologis (Darmawan, 2010).

Papalia dan Olds (2005) menerangkan bahwa masa remaja adalah masa peralihan perkembangan antara masa kanak dengan dewasa. Seseorang memasuki fase remaja ketika berusia dua belas tahun dan berakhir ketika sudah berusia dua puluh tahun. Masa remaja merupakan tahap awal dari proses perkembangan seseorang, termasuk perubahan pada aspek psikoseksual, dan perubahan tujuan hidup guna masa depannya kelak. (Ruri, 2012)

Dengan hanya mencoba-coba pada awalnya, seseorang dapat menjadi ketergantungan terhadap minuman keras hanya karena ingin memiliki teman serta merasa dekat dengannya, baik dalam acara jamuan makan atau hanya ingin berkumpul untuk saling mengobrol (Cipto dan Kuncoro, 2014). Perilaku seperti ini sudah banyak ditemukan dan bukan merupakan sesuatu yang aneh karena masyarakat sudah terbiasa melihatnya utamanya masyarakat daerah perkotaan sehingga tidak butuh waktu yang lama untuk menjadikan perilaku minum-minuman keras sebagai sebuah kebiasaan. (Yudha, 2016).

Konsumsi alkohol mampu meningkatkan risiko timbulnya masalah kesehatan seperti ulkus peptikum, gastritis akut dan kronis. Alkohol mampu merusak sawar mukosa pada lambung dan menyebabkan aliran balik difusi HCL sehingga menyebabkan kerusakan pada jaringan lambung serta edema pada mukosa lambung (Pratama, 2013).

Lambung sendiri merupakan sebuah organ yang berfungsi untuk menerima makanan/minuman yang ditelan manusia, menggiling, mencampur, dan mengosongkan makanan ke duodenum. Lambung juga berperan sebagai tempat penampungan sementara zat-zat makanan ketika duodenum sedang bekerja dengan kapasitas maksimalnya. Sehingga dalam melakukan fungsinya lambung selalu berkontak dengan zat-zat dari lingkungan eksternal. Jika terpapar dengan zat-zat asing dalam proporsi yang tidak seimbang dapat menimbulkan iritasi pada dinding mukosa lambung (Sudoyo, 2014).

Lambung sendiri terlindung oleh faktor-faktor defensif seperti lapisan mukus/mukus barier, epitel, aliran darah mukosa lambung, bikarbonat. Selain adanya faktor defensif pada lambung juga terdapat faktor agresif yang mempengaruhi lambung seperti OAINS, bakteri, dan alkohol. Jika terjadi ketidakseimbangan antara faktor agresif dan defensif maka akan menimbulkan terjadinya gastritis (Sudoyo, 2014).

Penderita gastritis tersebar merata di seluruh dunia. Gastritis yang banyak dikenal sebagai penyakit maag, terdapat pada selruh populasi dunia di segala

kelompok usia. Angka kejadian gastritis pada pria lebih tinggi dari wanita yaitu dengan prevalensi 11-14% pada pria dan 8-11% pada wanita. Terkait dengan usia, prevalensi ulkus utamanya ulkus duodenum mengalami peningkatan pada wanita usia tua dan mengalami penurunan pada laki-laki usia muda (Ponijan, 2011).

Kasus gastritis yang terjadi pada masyarakat indonesia antara 6-15% pada rentang usia 20-50 tahun (Nasif et al, 2007). Menurut organisasi kesehatan dunia WHO, jumlah kematian akibat gastritis di Indonesia mencapai 0,99% yang menggambarkan kematian 8,41 per 100.000 penduduk (WHO, 2011). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (2008) menyebutkan bahwa dari tahun 2005 hingga 2008 penyakit tukak gaster menduduki peringkat ke-10 penyebab kematian pria pada kelompok umut 45-54 tahun.

Penyembuhan iritasi pada mukosa lambung/tukak lambung yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol dapat dilakukan dengan mentralkan pH lambung, mengurangi sekresi dari asam lambung, serta meningkatkan sekresi mukus sebagai penghalang antara isi lambung dengan mukosa lambung secara langsung. Iritasi pada mukosa lambung/tukak gaster dapat ditatalaksana dengan menggunakan obat farmasi seperti : PPI, antasid, antihistamin, antikolinergik dan bisa juga melalui pengobatan herbal. (Masters, 2014)

Obat-obatan herbal masih menjadi pilihan pengobatan alternative bagi 75-80% penduduk dunia terutama pada negara berkembang. Tingkat konsumsi yang

tinggi terhadap obat-obatan herbal ini cukup beralasan karena masyarakat yakin bahwa obat herbal memiliki efek samping yang minim serta harganya yang murah. Bangsa Indonesia sudah mewariskan secara turun temurun dari generasi ke generasi tentang pengetahuan serta aplikasi tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal. Tanaman herbal yang digunakan terkait penyembuhan terhadap iritasi mukosa lambung/tukak gaster salah satunya ialah tanaman lidah buaya. (Shofiah, 2017)

Tanaman yang banyak digunakan masyarakat Indonesia sebagai obat herbal salah satunya adalah tanaman lidah buaya. Tanaman ini banyak digunakan karena memiliki efek berupa menyuburkan rambut, menyembuhkan luka, serta perawatan untuk kulit. Pada lidah buaya terkandung polisakarida berupa flavonoid, acemanan, dan glukomanan yang beperan sebagai antiinflamasi, antidiabetes, dan antioksidan sehingga lidah buaya juga biaa digunakan sebagai obat untuk mengobati keluhan pada saluran pencernaan. Berdasarkan penelitian sebelunnya, pemberian aloe vera dapat memberikan perbaikan pada lambung yang teritasi (Soetjipto, 2018).

Kondisi remaja saat ini dapat dengan mudah memperoleh minuman alkohol yaitu sebesar 0,48 liter per kapita (BPS, 2019). Hal ini dapat menggaggu sistem cernanya serta tingginya angka gastritis di Indonesia sebesar 40,8% yang dapat menyebabkan penyakit lainnya karena pencernaan yang tidak adekuat perlu segera dibenahi. Tanaman lidah buaya dipercaya oleh masyarakat Indonesia dapat menyembuhkan berbagai penyakit termasuk

gastritis. Pada lidah buaya mengandung berbagai zat yang berperan sebagai antioksidan. Antioksidan tersebut seperti glukomanan, asemanan, dan flavonoid. Antioksidan-antioksidan ini mampu mengurangi proses inflamasi yang terjadi pada lambung (Kumar & Yadav, 2014). Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui lebih lanjut terkait pengaruh dari lidah buaya terhadap kondisi lambung yang teriritasi supaya lebih lanjut dapat dikembangkan menjadi pengobatan herbal alternatif yang dapat digunakan oleh masyarakat luas

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan masalah yang ditemukan didapatkan rumusan masalah yaitu apakah terdapat perbedaan perbaikan kerusakan sel mukosa lambung tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan pemberian ekstrak etanol 70% lidah buaya (*Aloe vera*) yang diinduksi oleh etanol

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui adanya perbedaan perbaikan kerusakan sel mukosa lambung tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan pemberian ekstrak etanol 70% lidah buaya (*Aloe vera*) yang diinduksi oleh etanol

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan sebuah informasi ilmiah mengenai efek ekstrak etanol lidah buaya terhadap kerusakan pada mukosa lambung

1.4.2 Bagi Peneliti

Penelitian ini merupakan wujud aplikasi dari disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat memperluas serta memperdalam keilmuan peneliti sendiri.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek lidah buaya terhadap kesehatan lambung

1.4.4 Bagi Peneliti Lain

Diharapkan hasil dari proses penelitian ini bisa dijadikan sebagai sumber rujukan penelitian bagi penelitian lain yang terkait

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

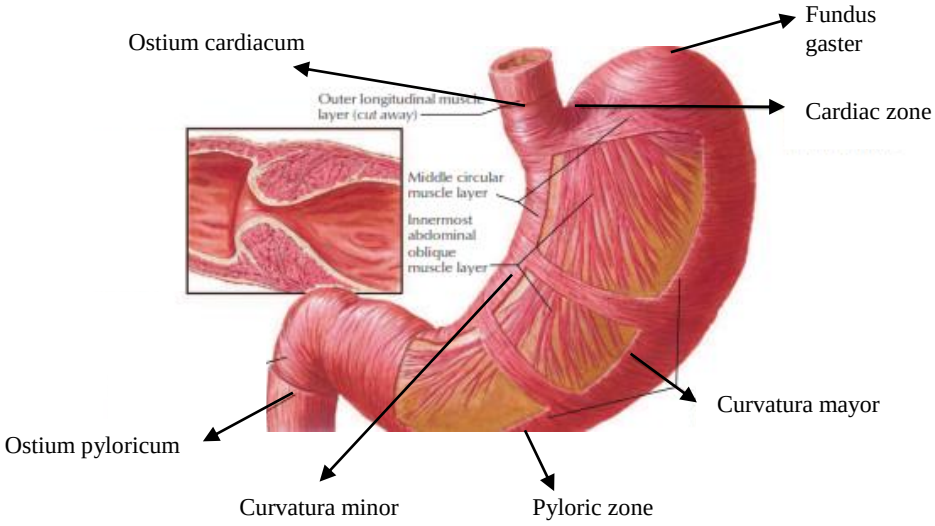
2.1. Lambung

2.1.1. Anatomi Lambung

Lambung (gaster) adalah salah satu organ pencernaan yang memiliki bentuk melebar dan terletak pada abdomen bagian atas. Lambung termasuk dalam kelompok saluran pencernaan bagian atas. Secara makroskopis jika dilihat lambung merupakan organ pencernaan yang memiliki bentuk seperti huruf J. Lambung juga termasuk kedalam organ intraperitoneal terletak diantara esofagus dan duodenum. Sebagian besar organ ini berada di regio hipokondrium sinistra yang tertutupi oleh arcus costalis sinistra (Snell, 2014).

Lambung memiliki dua ostium yaitu ostium cardiacum yang merupakan peralihan esophagus dengan gaster dan ostium pyloricum yang merupakan peralihan gaster dengan duodenum. Lengkungan yang terdapat pada lambung disebut dengan curvatura. Pada lambung terdapat dua curvatura yaitu curvatura major yang terletak di sisi kiri membentuk lengkungan panjang, dan curvatura minor yang terletak di sisi kanan membentuk

lengkungan yang relatif lebih pendek dibanding curvatura major. Lambung memiliki dua permukaan yaitu permukaan depan (facies anterior) dan permukaan belakang (facies posterior) (Tortora, 2012).



Gambar 1. Anatomi Lambung Manusia (Netter, 2014)

Lambung terbagi menjadi beberapa bagian, yaitu (Moore et al, 2013) :

a. Fundus : Memiliki bentuk seperti kubah, ada penonjolan ke sisi superior, serta letaknya berada di sebelah sinistra dari ostium cardiacum. Jika tidak terisi oleh makanan, bagian ini terisi penuh oleh udara.

b. Corpus : Membentang dari ostium cardiacum hingga ke incisura angularis.

c. Antrum pyloricum: Merupakan kelanjutan dari corpus gaster, membentang dari incisura angularis hingga pylorus.

d. Pylorus : Bagian yang berhubungan langsung dengan duodenum. Merupakan bagian lambung yang berbentuk paling tubular. Pada dinding pylorus terdapat struktur otot kuat disebut dengan m.sphincter pyloricus. Otot ini berperan dalam pengaturan pengosongan isi lambung

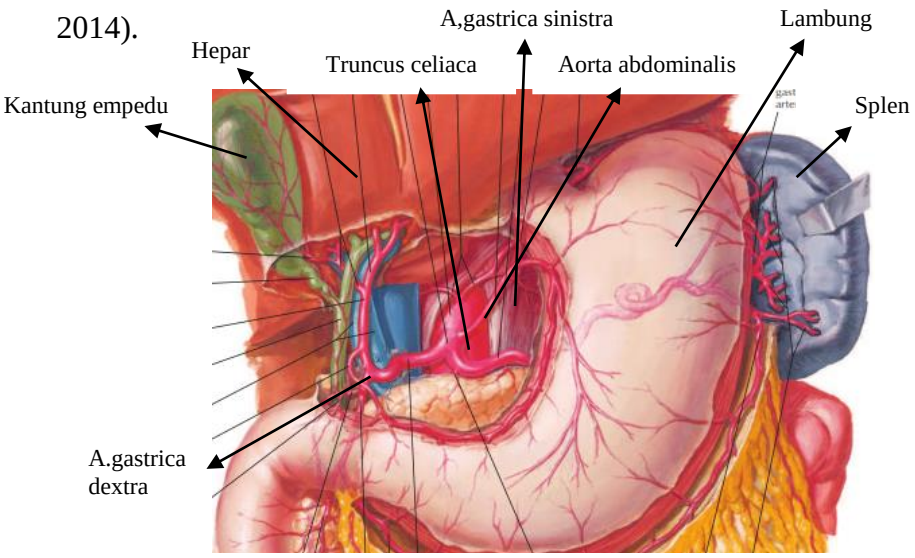
Esofagus memasuki lambung melalui ostium cardiacum. Pada ostium cardiacum memiliki sphincter yang berperan dalam mencegah aliran balik isi lambung (regurgitasi) ke dalam esofagus. Pada lambung juga terdapat ostium pyloricum. Pada ostium pyloricum memiliki tunica muscularis yang lebih tebal dibandingkan dengan bagian lain pada gaster dan kemudian ostium pyloricum membentuk sphincter pyloric baik secara anatomis maupun fisiologis (Richard, 2014).

Didalam rongga abdomen lambung memiliki beberapa batas, antara lain :

a. Anterior : Arcus costalis sinistra, dinding abdomen anterior, diafragma, pleura sinistra.
b. Posterior : Omentum minus, corpus pankreas, cauda pancreas, arteri lienalis, kelenjar suprarenal sinistra

Sistem vaskularisasi pada lambung terdiri dari arteri, vena, dan aliran limfe. Untuk sistem arteri, curvatura minor diperdarahi oleh a. gastrica dextra dan sinistra. A. gastroepiploica destra dan sinistra memeperdarahi curvatura mayor. A. gastricae breves yang

berasal dari arteri lienalis memperdarahi bagian fundus (Snell, 2014).



Gambar 2. Vaskularisasi Lambung Manusia (Netter, 2014)

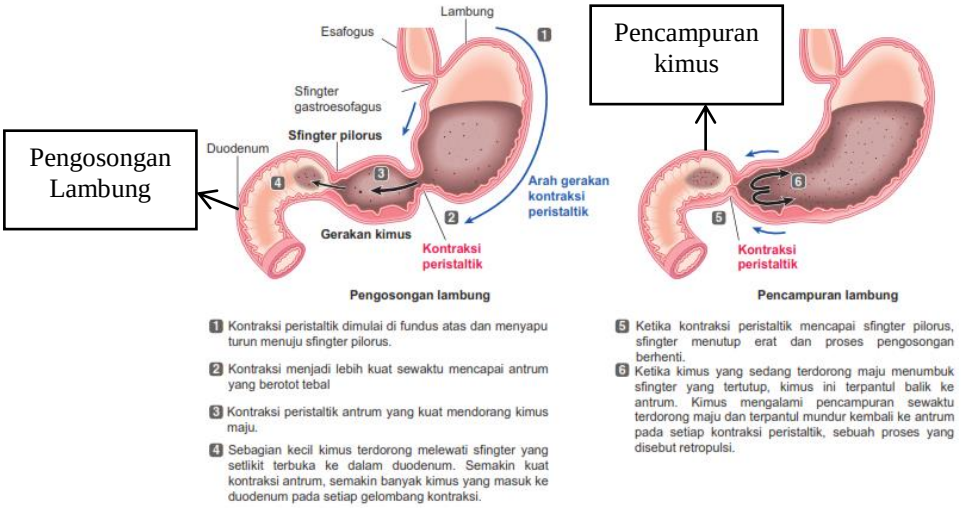
Untuk sistem vena pada lambung, sebagian vena-vena pada lambung akan mengalirkan darah menuju sistem portal. Vena porta merupakan muara dari vena gastrica dextra dan sinistra. Vena lienalis merupakan muara dari vena gastrica brevis dan vena gastroepliploica sinistra, dan vena mesentrica superior merupakan muara dari vena gastroeplipoica dextra (Paulsen and Waschke, 2017).

Pembuluh limfe berjalan beriringan dengan arteri menuju nodi gastrici sinistri dan dextri. Semua aliran limfe dari lambung pada akhirnya akan bermuara ke nodus coeliaci. Plexus coeliacus akan bercabang menjadi serabut-serabut saraf simpatik yang kemudian menginervasi lambung, dan serabut parasimpatik lambung berasal dari nervus vagus (Ellis, 2011).

2.1.2. Fisiologi Lambung

Lambung merupakan organ yang melakukan dua mekanisme pencernaan sekaligus yaitu mencerna makanan secara mekanis, dan kimia. Makanan akan diproses hingga siap untuk diteruskan ke duodenum. Pada lambung terdapat mekanisme pengosongan lambung yaitu pemindahan makanan dari lambung ke duodenum untuk dilakukan pencernaan lebih lanjut dan penyerapan nutrisi. Jika makanan sudah berubah menjadi kimus lambung, makanan akan diteruskan ke dalam duodenum (Engevik et al., 2020).

Dalam melakukan fungsinya lambung memiliki 2 mekanisme, yaitu motilitas dan sekresi. Motilitas lambung merupakan gerakan fisik lambung yang diawali oleh masuknya makanan dari kerongkongan melalu relaksasi reseptif diperantarai oleh nervus vagus, kemudian gerakan mencampur makanan dengan sekresi lambung, setelah itu makanan disimpan sementara dan pada akhirnya lambung akan melakukan gerakan untuk mengosongkan makanan ke dalam duodenum (Ganong, 2010).



Gambar 3. Pengosongan dan Pencampuran Lambung Manusia (Sherwood,2014)

Pengosongan lambung terjadi ketika tekanan yang diciptakan oleh gerakan peristaltic lambung melebihi tekanan penutu sfingter pylorus, sehingga menyebabkan kimus melewai sfingter pylorus menuju duodenum. Pengosongan lambung akan tertunda jika pada kimus pada lambung masih terlalu asam atau masih banyak lemak yang belum tercerna di dalam duodenum. (Hellström et al., 2006).

Selain memiliki fungsi motilitas, lambung juga memiliki fungsi sekretorik. . Sekresi sendiri merupakan suatu mekanisme lambung untuk menghasilkan enzim dan substrat kimia lain untuk memudahkan proses pencernaan di dalam lambung itu sendiri Fungsi ini dilakukan oleh beberapa jenis sel terdapat pada lambung, yaitu : (1) sel chief yang menghasilkan prekursor

pepsinogen; (2) sel parietal penghasil asam lambung (HCl) (Tortora, 2014).

Substrat kimia yang disekresikan ke lumen lambung meliputi: (1) HCl untuk mengaktifkan pepsinogen serta faktor intrinsik yang berperan dalam penyerapan vitamin B12 yang diproduksi oleh sel parietal; (2) pepsinogen yang diproduksi oleh sel chief; dan (3) mukus yang melindungi dinding lumen lambun yang diproduksi oleh sel-sel lambung (Sherwood, 2014).

Terdapat tiga rangsangan utama terhadap sekresi lambung yaitu hormon gastrin, histamin dan asetilkolin (Ach). Gastrin merupakan produk sekresi dari sel G berupa hormon yang terdapat pada antrum sebagai respon terhadap neurotransmiter spesifik yang dibebaskan dari ujung-ujung saraf enterik, yang dikenal dengan gastrin releasing peptide (GRP). Gastrin diangkut melalui aliran darah ke kelenjar yang terdapat pada fundus lambung. Histamin sendiri disekresikan oleh *enterochromaffin-like cells* (ECL). Histamin merupakan stimulan sekresi sel parietal dalam menghasilkan asam lambung. Sel parietal dan juga *chief cells* dapat juga dirangsang oleh asetilkolin (Engevik et al., 2020).

Fase sekresi lambung terbagi menjadi 2 fase yaitu fase sefalik dan fase gastrik. Fase sefalik dari sekresi lambung merupakan sebuah

respon terhadap rangsangan yang diterima oleh indera manusia yaitu rasa, penciuman, penglihatan, serta suara. Fase dimana makanan belum masuk ke lambung. Fase ini dimediasi oleh nervus vagus. Pertama, stimulasi vagus terhadap pleksus intrinsik mendorong peningkatan sekresi Ach. Kedua stimulasi vagus terhadap sel G pada PGA yang akan memicu pelepasan hormon gastrin. Setelah mendapat rangsangan dari nervus vagus, lambung merespon dengan meningkatkan seksresi getah lambung berupa HCl dan pepsinogen (Daniels & Allum, 2005).

Fase gastrik lambung dimulai ketika lambung terisi oleh makanan. Makanan berupa protein, kafein, dan alkohol akan menyebabkan peregangan lambung karena masuknya makanan ke lambung dan meningkatkan produksi asam lambung melalui jalur-jalur eferen. Protein mengaktivasi nervus vagus melalu jalur ektrinsik pada lambung dan memicu pelepasan dari hormon gastrin secara langsung Rangsangan yang bekerja di lambung yaitu protein, perenggangan lambung, kafein, dan alkohol (Sherwood, 2014).

Ketika lambung mengalami peregangan akibat adanya makanan yang masuk, sel-sel sekretorik di lambung akan berespon sesuai dengan stimulusnya mengeluarkan produk-produk sekretoriknya. Kafein dengan dosis yang lebih rendah, serta alkohol mampu merangsang sekresi getah lambung meskipun tidak ada makanan

yang masuk ke dalam lambung. Peningkatan kadar asam dalam lambung dapat menyebabkan iritasi pada lambung. Apabila asam tersebut belum dapat dinetralisir maka lambung akan menunda pengosongannya guna melindungi duodenum. (Guyton and Hall, 2012).

Fungsi digesti dan absorpsi. Pencernaan karbohidrat terjadi di korpus lambung oleh karena pengaruh dari amilase pada liur pada bagian tengah dari makanan. Pepsin yang merupakan salah satu produk sekretorik sel lambung bagian antrum melakukan pencernaan pertama terhadap protein pada saluran cerna Setelah dicerna oleh enzim-enzim pencernaan, makanan akan dicampur lebih lanjut karena adanya kontraksi otot antrum menjadi cairan kental yang disebut sebagai kimus (Sherwood, 2014).

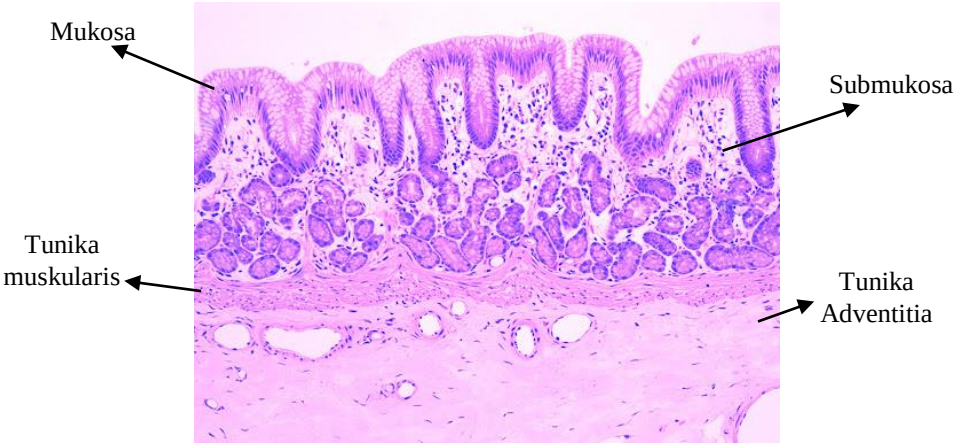
2.1.3. Histologi Lambung

Lapisan-lapisan penyusun dinding lambung yaitu mukosa, submukosa, lamina propia, serta subserosa. Lapisan penyusun dinding lambung selain mukosa memiliki struktur yang serupa dengan dinding usus. Mukosa lambung dilapisi oleh sel epitel kolumner simpleks dan sel goblet yang terletak diantara sel-sel epitel. Struktur yang disebut foveola gastrica terbentuk akibat adanya pelekukan epitel mukosa lambung ke arah lamina propria. Terdapat kelenjar gastric tubuler di dasar struktur ini yang

bervaginasi dari lamina propia hingga lapisan muskularis (Eroschenko, 2012).

Lamina propia merupakan lapisan jaringan ikat yang terletak pada epitel bagian dalam. Tersusun atas jaringan ikat longgar serta retikuler dan kolagen. Lapisan ini berisi darah, pembuluh limfatik, jaringan limfoid dan mengelilingi kelenjar yang ada pada lambung (Mescher, 2012).

Submukosa merupakan lapisan dibawah mukosa yang tersusun atas jaringan ikat padat. Terdapat banyak pembuluh darah serta pembuluh limfatik, serta terdapat serabut saraf yaitu pleksus Meissner. Pleksus meissner merupakan persarafan parasimpatis sehingga ketika pleksus ini distimulasi akan merangsang terjadinya pencernaan. Pada submukosa tidak dapat ditemukan adanya kelenjar (Eroschenko, 2012).



Gambar 4. Histologi Lambung Manusia Pewarnaan H&E (Anonim, 2018)

Tunika muskularis atau muskularis otot polos yang berada di bawah submukosa . Tediri dari 3 lapis, yaitu : paling dalam ada obliq, kemudian ada lapisan circular dan lapisan terluar adalah longitudinal. Tunika muskularis sangat berperan dalam mekanisme pencernaan mekanis oleh lambung. Lapisan ini akan menghasilkan gerakan mengaduk terhadap isi lambung (Mescher, 2012).

Secara makroskopis, gaster dapat dibagi atas empat regio : kardia, fundus, korpus dan pylorus. Regio kardia merupakan suatu struktur yang berbentuk seperti pita yang dilingkarkan serta memiliki lebar 1,5-3 cm, merupakan bagian transisi dari esofagus dan lambung. Regio pilorus merupakan bagian lambung yang memiliki bentuk menyerupai terowongan yang terhubung langsung ke dalam duodenum. Kelenjar yang dapat mensekresikan mukus dan lisozim banyak terdapat pada kedua region ini (Mescher, 2012).

Kelenjar gastrik tubular bercabang banyak terdapat pada mukosa fundus dan korpus lambung. Hasil sekresi dari kelenjar ini akan dialirkan ke bagian dasar dari foveola gastrika. Dilihat dari strukturnya kelenjar gastrik terdiri atas isthmus, leher, dan bagian dasar. Sel-sel epitel yang melapisi kelenjar gastrik tersebar secara tidak merata. Sel mukosa pada bagian memiliki karakteristik yang berbeda dengan bagian lainnya yaitu tidak terdiferensiasi dan

terdapat sel parietal (oksintik). Pada leher kelenjar terdiri dari sel-sel punca, sel leher mukosa, dan se1 parietal. Sel parietal dan sel chief juga terdapat pada bagian dasar dari kelenjar tubular gastrik (Eroschenko, 2012).

2.2. Alkohol

2.2.1. Definisi Alkohol

Alkohol merupakan sekelompok senyawa kimia yang mengandung gugus hidroksil, -OH, yang terikat pada atom karbon. Alkohol yang banyak digunakan terbagi menjadi 3 jenis senyawa, yaitu metanol, etanol, dan isopropil alkohol atau disebut propanol. (Kenechukwu, 2019). Alkohol yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat dalam kehidupan sehari-hari yaitu jenis alkohol yang mengandung etanol. Etanol (CH3CH2OH) merupakan senyawa yang bersifat hidrofilik dan dapat melewati membrane sel dengan cepat (Vonghia et al., 2008).

Alkohol bersifat mudah menguap, tidak memiliki warna, seerta biasanya digunakan sebagai pelarut untuk senyawa kimia lainnya karena sifatnya yang polar (Sebayang, 2006). Penggunaan alkohol yaitu sebagai pelarut obat-obatan, bahan pengawet dalam dunia kesehatan, desinfektan dan sebagai antidotum pada kasus keracunan zat metanol dan etilen glikol (Arora et al., 2007).

Alkohol merupakan zat psikoaktif yang bersifat adiktif.. Pada penggunaan dosis rendah alkohol akan berefek sebagai suatu stimulant, sedangkan penggunaan dosis tinggi dapat berakibat ke sistem saraf pusat penekanan pada susunan sistem saraf pusat. Sehingga dapat mempengaruhi kognitif seseorang, merubah perilaku, serta tingkat kesadaran seseorang (Cipto dan Kuncoro, 2014).

2.2.2 Jenis Alkohol

Menurut Chang (2011), berdasarkan letak ikatan oleh gugus hidroksil (-OH), alkohol terbagi menjadi beberapa jenis, yaitu :

a. Alkohol primer, merupakan alkohol dengan gugus hidroksilnya terikat dengan 1 atom karbon
b. Alkohol sekunder, merupakan alkohol dengan gugus hidroksilnya terikat dengan 2 atom karbon
c. Alkohol tersier, merupakan alkohol dengan gugus hidroksilnya terikat dengan 3 atom karbon

Pereaksi Lucas sering digunakan untuk membedakan antara tiga jenis alkohol diatas. Reaksi ini dilakukan di tabung reaksi dengan suhu $-12^{o}C$ (Jason, 2011).

Gugus-gugus hidroksil (-OH) pada senyawa alkohol divalen atau polivalen terikat pada atom karbon berbeda. Jika gugus hidroksil tersebut membentuk ikatan terhadap atom karbon yang sama akan menyebabkan ketidakstabilan struktur dan akan mengalami reaksi

penataan ulang struktur dengan melepas sebuah molekul air (Clayden, 2012).

Minuman beralkohol dapat dibagi menjadi dua ,yaitu etanol, dan metanol. Etanol atau yang dikenal dengan etil alkohol merupakan molekul kimia berukuran kecil yang bersifat hidrofilik serta mampu dengan cepat dicerna oleh tubuh (Masters, 2014). Dampak yang ditimbulkan oleh etanol pada minuman beralkohol jika dikonsumsi secara kronik dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti perasaan senang berlebihan, kepala terasa pusing, mengantuk, depresi pada sistem syaraf pusat, mual, muntah, perut terasa nyeri, diare, serta pankreatitis. (Ayuningtyas, 2016).

Alkohol dapat dibedakan menjadi tiga golongan berdasarkan tingkat konsentrasi etanol yang dikandungnya. Golongan A merupakan alkohol yang mengandung etanol sebesar 1% hingga 5%. Golongan B merupakan alkohol yang mengandung etanol sebesar 5% hingga 20 % dan golongan C merupakan alkohol mengandung etanol sebesar 20% hingga 55% (Kemenperin RI, 2012).

2.2.3 Sifat Alkohol

Alkohol merupakan suatu senyawa kimia yang memiliki beberapa sifat baik itu sifat fisis maupun sifat kimia. Sifat fisis dari alkohol menurut Petrucci (2010) yaitu :

a. Alkohol merupakan cairan yang tidak memiliki warna serta berbau khas.
b. Titik didih dari alkohol relative lebih tinggi jika kita bandingkan dengan senyawa hidrokarbon lainnya dengan berat molekul yang sama.
c. Kelarutan alkohol dalam air dipengaruhi oleh gugus hidroksil dan gugus alkil. Gugus alkil melekat pada sebuah gugus hidroksil. Semakin besar gugus alkil yang melekat pada gugus hidroksil maka semakin rendah kelarutan alkohol dalam air

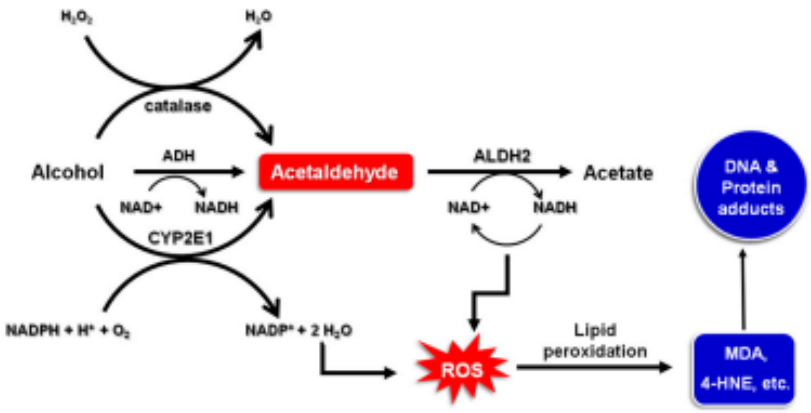
2.2.4 Metabolisme Alkohol

Di dalam hepatosit ada tiga sistem yang mampu untuk memetabolisme etanol dan ini terletak di tiga kompartemen seluler yang berbeda: pada sitosol terdapat alkohol dehydrogenase (ADH), pada retikulum endoplasma terdapat *microsomal ethanol oxidazing system* (MEOS), dan pada peroksisom terdapat enzim katalase. Masing-masing sistem ini menyebabkan perubahan metabolik dan toksik tertentu yang semuanya menyebabkan produksi asetaldehida. Asetaldehida tersebut menjadi metabolit dari etanol. Pada langkah oksidatif kedua, asetaldehida dengan cepat

dimetabolisme menjadi asetat dengan bantuan *acetaldehida dehidrogenase* (ALDH). Asetat yang telah diproduksi di hati kemudian masuk ke sistem sirkulasi darah dan kemudian menuju ke jaringan perifer untuk mengalami oksidasi menjadi asam lemak, karbodioksia, dan air (Caballerian, 2003).

Alkohol dehidrogenase (ADH) dilibatkan pada jalur utama dari metabolisme alkohol. Metabolisme etanol dengan ADH menghasilkan asetaldehida yang bersifat reaktif serta produk sampingan beracun yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan, mungkin, proses adiktif (Crabb, 2001). Asetaldehid paling banyak terdapat di hati, namun karena asetaldehid juga memasuki sistem sirkulasi sehingga dapat ditemukan asetaldehid dalam jumlah yang sedikit pada organ lainnya seperti otak . Saat etanol dikonversi menjadi asetaldehid dengan bantuan ADH, ion hydrogen berpindah dari etanol menuju kofaktor nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) sehingga terbentuklah NADH. Produk yang dihasilkan dari oksidasi terhadap alkohol jumlahnya melebihi reducing equivalents di hati. Kadar NADH yang berlebih menyebabkan gangguan pada sitem metabolisme tubuh yang terjadi pada konsumsi alkohol. Hal ini dapat menyebabkan keracunan alkohol akut ditnadai dengan adanya asidosis laktat dan atau hipoglikemia (Pavlova, 2013).

Sistem oksidasi etanol mikro (MEOS) merupakan mekanisme kedua yang mampu mengoksidasi alkohol. MEOS berbagi banyak sifat dengan enzim pemetabolisme mikrosomal lainnya seperti pemanfaatan sitokrom P-450, NADPH dan oksigen. MEOS sendiri diinduksi oleh perilaku konsumsi alkohol dalam jangka waktu yang lama. Alkohol yang dikonsumsi secara kronis tidak hanya menyebabkan peningkatan dalam metabolism alkohol, tetapi juga pada metabolism obat lainnya yang dilakkukan P450 dalam sistem MEOS, serta pembentukan metabolit yang beracun seperti toksin, radikal bebas, dan H2O2 (Zakhari, 2006).



Gambar 5. Metabolisme alkohol (Na, 2017)

Asetalahdehid yang terbentuk terlalu banyak dari proses metabolism alkohol dapat menyebabkan terjadinya adisi asetalhdehid (pemutusan ikatan rangkap). Reaksi adisi akan menyebabkan penurunan pembentukan protein penyusun partikel lipoprotein hati dan penurunan sekresi protein (Zakhari, 2006).

Pembentukan adisi asetaldehid juga mampu menyebabkan peningkatan peroksidasi lemak dan mempercepat terjadinya kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas yang dihasilkan. Radikal bebas yang dihasilkan disebabkan oleh asetaldehid yang berikatan langsung dengan GSH (glutathione), Asetaldehid dapat membentuk ikatan langsung dengan GSH (glutathione). GSH sendiri merupakan suatu antioksidan. GSH yang berikatan dengan asetaldehid dapat menghasilkan radikal bebas yang dapat mengurangi kemampuan protektif GSH untuk melindungi tubuh dari H2O2 (hidrogen peroksida) (Shukla and Saleem, 2006).

2.2.5 Farmakokinetik Alkohol

2.2.5.1 Absorbsi

Hal ini mengacu pada penyerapan alkohol ke dalam aliran darah melalui rute pemberian yang berbeda. Absorpsi alkohol terjadi pada saluran gastrointestinal (Wiria, 2012).

2.2.5.2 Distribusi

Etanol tidak terikat pada protein plasma atau biomolekul lain dan dengan mudah melintasi sawar darah-otak yang menyebabkan kerusakan fungsi otak (Alan,2019).

2.2.5.3 Metabolisme

Hal ini mengacu pada proses pemecahan atau biotransformasi etanol menjadi metabolitnya (asetaldehida

dan asam asetat), oleh enzim oksidatif yang utamanya terletak di hati (Olufemi, 2019).

2.2.5.4 Eksresi

Rute utama dari ekskresi etanol adalah melalui pernapasan (paru), keringat (kulit), dan urin (ginjal) meskipun jumlah alkohol yang diekskresikan kurang dari 10% dari dosis yang tertelan (Olufemi, 2019).

2.2.6 Efek Alkohol ke Berbagai Organ

Konsumsi alkohol akan berdampak pada berbagai organ tubuh ,salah satunya adalah lambung. Efek jangka pendek dari konsumsi alkohol adalah mual, muntah serta produksi asam lambung yang berlebihan. Produksi asam lambung yang berlebihan dapat menyebabkan keluhan *heartburn* karena adanya refluks dari asam lambung menuju esophagus. Paparan terus menerus esophagus terhadap asam lambung ini dapat memicu timbulnya kanker esophagus. Produksi berlebihan dari asam lambung juga dapat menimbulkan gastritis karena adanya peningkatan mediator inflamasi (Rehm J, 2003).

Tukak gaster merupakan kondisi dimana terdapat kerusakan yang mempengaruhi integritas dari mukosa lambung ditandai dengan adanya reaksi inflamasi local. Kerusakan yang terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara faktor defensif dan faktor

ofensif. Faktor defensif terdiri atas sekresi mucus, sekresi HCO3, dan sawar aliran darah mukosa. Faktor ofensif salah satunya adalah alkohol (Miyamoto, 2013).

Terdapat juga faktor predisposisi seperti tingkat stress, rokok, obat-obatan, alkohol, dan infeksi mikroorganisme. Obat-obatan seperti NSAID dapat menekan aktifitas dari enzim sikloosigenase yang berdampak terhadap penekanan produksi prostaglandin. Alkohol dapat mempengaruhi integritasi dari mukosa sel lambung dengan meningkatkan produksi ROS (D'Mello, 2011).

Konsumsi alkohol dalam jangka panjang dapat menyebabkan kelainan dalam sistem peredarah darah yaitu menyebabkan anemia serta trombositopenia. Berkurangnya hemoglobin dalam darah akibat konsumsi alkohol dapat mengakibatkan badan terasa lemas, sulit berkonsentrasi, serta terlihat pucat. Penggunaan alkohol jangka panjang juga dapat menekan kerja sistem kekebalan tubuh sehingga tubuh lebih rentan terkena infeksi oleh mikroorganisme (Molina et.al, 2010).

Sistem saraf pusat dapat terganggu pada orang-orang dengan konsumsi alkohol tinggi. Efek jangka pendek yang dapat ditimbulkan ialah hilang kesadaran serta kehilangan ingatan segera setelah mengonsumsi alkohol dengan dosis tertentu. Sedangkan

efek jangka panjang dari konsumsi alkohol kronis adalah hilangnya kemampuan koordinasi serta keseimbangan, kelemahan, tidak peka terhadap sentuhan serta defisiensi vitamin B1 (thiamine) (Oscar berman, 2003).

Defiensi vitamin B1 dapat mengancam kehidupan seseoran. Defisiensi dari vitamin B1 dapat menyebabkan *Wernicke's encephalopathy* dimana pasien merasakan keluhan seperti paralisis otot pergerakan bola mata, kesulitan berjalan, serta selalu merasa kebingungan. Selain itu defisiensi B1 kronis dapat menyebabkan kehilangan memori secara total baik memori yang sudah lama disimpan maupun yang terbaru. Kondisi ini disebut dengan *Korsakoff's syndrome* (Fattal-Valevski, 2011).

Pada sistem kardiovaskular alkohol dapat menyebabkan dampak positif maupun negative. Dampak positif diperoleh dengan konsumsi alkohol dosis rendah dan jangka waktu yang singkat. Alkohol dosis rendah memberikan dampak positif berupa peningkatan fungsi jantung dan kesehatan vascular. Konsumsi alkohol dosis rendah mampu meningkatkan kadar HDL dalam darah serta peningkatan sensitifitas insulin. Sedangkan dampak negatif diakibatkan oleh konsumsi alkohol kronis. Konsumsi alkohol kronis dapat meningkatkan tekanan darah dengan cara meningkatan aktifitas RAAS, dan peningkatan disfungsi endotel.

Efek konsumsi alkohol kronis terhadap jantung yaitu penurunan kontraktilitas sehingga menurunkan volume ejeksi oleh ventrikel (Gardner & Mouton, 2015).

2.3 Obat Herbal

Obat herbal merupakan obat yang dibuat dari bahan alam seperti tumbuhan, hewan, mineral, sediaan ekstrak (galenik), atau kombinasi dari berbagai bahan tersebut yang telah digunakan secara turun temurun serta memliki efek empiris (Mulyani, 2016).

Hutan tropis yang terdapat di Indonesia sangatlah luas dan didalamnya terdiri dari berbagai keanekaragaman hayati. Indonesia sendiri berada di peringkat ke-2 di dunia setelah brazil dalam hal keanekaragaman hayati. Sekitar 30.000 tumbuhan berada di wilayah Indonesia dan 9.600 diantaranya merupakan tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan. Potensi yang sangat besar ini dapat kita kembangkan secara maksimal (Novianti, 2017).

Syarat yang harus dipenuhi oleh obat yang terbuat dari bahan alam agar termasuk dalam golongan obat herbal antara lain (Novianti, 2017) :

a. Efek klinis telah terbukti secara empirik
b. Mutu keamanan yang terjamin
c. Memenuhi persayaratan mutu yang ada

Dalam pembuatan obat herbal bahan yang digunakan disebut dengan istilah simplisia. Simplisia merupakan bahan dasar obat herbal yang belum mengalami perubahan proses apapun terkecuali pengeringan karena pada umumnya simplisia merupakan hasil pengeringan dari bahan-bahan mentah yang akan digunakan (Endarini, 2016).

2.4 Tanaman Lidah Buaya

2.4.1 Klasifikasi Lidah Buaya

Lidah buaya (*Aloe* vera) merupakan tanaman yang dapat tumbuh di berbagai iklim dan saat ini sudah tersebar luas di berbagai belahan dunia. Walaupun demikin, tanaman ini cenderung tumbuh lebih subur pada daerah tropis dengan udara yang kering. *Aloe vera* secara harfiah berasal dari bahasa arab yaitu *Alloeh* yang artinya sangat pahit, dan *Vera* yang berarti betul-betul (Kumar & Yadav, 2014).

Taksonomi dari tanaman lidah buaya adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Taksonomi *Aloe vera*

Kingdom	Plantae
Subkingdom	Tracheobionta
Superdivision	Spermatophyta
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Liliopsida
Subkelas	Lilidae
Ordo	Liliale
Famili	Aloaceae
Genus	Aloe L
Spesies	Aloe vera

Sumber : Ahlawat dan Khatbar (2011),

Pertumbuhan dan perkembangan lidah buaya tidak terlalu dipengaruhi oleh iklim baik itu pada daerah dingin maupun panas karena lidah buaya memiliki stomata pada daunnya. Stomata berperan dalam mencegah penguapan air yang berlebihan dari daun lidah buaya. Selain itu lidah buaya merupakan kelompok tanaman serofit yang hanya membutuhkan sedikit air untuk terjadinya pertumbuhan tanaman (Dalimartha, 2012).

Lidah buaya dapat tumbuh secara optimal pada kisaran suhu antara 16-33oC. Tanaman ini merupakan tanamanan yang efisien dalam penggunaan air karena dapat tumbuh di lingkungan dengan tingkat curah hujan 1000-3000 mm dengan periode kering yang lama. Selain itu lidah buaya juga memiliki kemampuan adaptasi yang tinggi sehingga dapat ditemukan tanaman lidah buaya baik pada dataran rendah maupun daerah pegunungan. Tumbuh dari daerah tropis hingga subtropis. (Fumawanthi, 2004).

2.4.2. Morfologi Lidah Buaya

2.4.2.1. Daun

Tanaman ini memiliki daun berbentuk segitiga, memiliki struktur seperti daging dengan ujung bergerigi, bunga dan buah berbentuk tabung kuning yang mengandung banyak biji. Daun lidah buaya yang berbentuk segitiga ini terdiri atas tiga lapisan, yaitu (Tiwani, 2018) :

a. Gel bening yang terdiri atas 99% air dan sisanya terbuat dari senyawa seperti glukomanan, lipid, steroid, asam amino, dan vitamin.

b. Lapisan tengah dengan getah kuning yang terasa pahit serta mengandung antrakuinon dan glikosida.

c. Lapisan luar dengan ketebalan 15 -20 sel disebut kulit buah yang berfungsi untuk melindungi dan mensintesis karbohidrat serta protein. Di dalam kulitnya ada pembuluh vaskular yang bertanggung jawab untuk transportasi zat yaitu pembuluh xilem dan floem

Lapisan dauh lidah buaya secara garis besar yaitu (Manish, 2018) :

a. Kulit : lapisan pelindung luar

b. Getah : lapisan cairan pahit yang yang bersifat protektif terhadap hewan

c. Gel lendir - bagian dalam daun yang diiris keluar untuk membuat Gel Lidah Buaya.

d. Aloe vera (gel bagian dalam) mengandung 8 asam amino esensial yang memiliki peran yang cukup besar dalam tubuh manusia.

2.4.2.2. Akar

Tanaman lidah buaya memiliki akar berbentuk serabut. Hal ini guna memudahkan tanaman lidah buaya untuk

menyerap air karena memiliki luas permukaan akar yang lebih luas jika dibandingkan dengan akar tunggang. Namun kerugiannya ialah tanaman lidah buaya menjadi mudah roboh (Manish, 2018).

2.4.2.3. Batang

Batang lidah buaya memiliki diameter relatif kecil serta panjangnya kurang lebih hanya 10 cm. Disekitarnya dikelilingi oleh daunnya yang tebal serta ujungnya yang bergerigi (Dalimartha, 2014).

2.4.2.4. Bunga

Bunga lidah buaya terletak pada bagian ujung dan bercabang serta memiliki warna yang beragam. Bunga pada tanaman ini dapat bertahan hingga 1-2 minggu sebelum akhirnya mengalami kerontokan dan mongering (Dalimartha, 2014).

2.4.3. Kandungan lidah buaya

Tanaman lidah buaya mengandung banyak senyawa kimia. Beberapa senyawa kimia yang terkandung antara lain seperti glukomannan, asetilat glukomanan, serta flavonoid. Zat lain yang terkandung dalam tanaman lidah buaya disebutkan oleh gambar dibawah ini.

Tabel 2. Kandungan lidah buaya

Senyawa	Contoh
Asam amino esensial dan non esensial	Alanin, arginin
Protein	Lektin
Enzim	Alkaline fosfatase, amilase, katalase
Hormon	Auksin, giberelin
Sakarida	Glukosa, mannose, rhamnose
Karbohidrat	Flavonoid, glukomanan, acetylated glukomanan, xylan
Vitamin	B1, B2, B6, B12, C
Lipid	Asam arakidonat, sterol

Sumber : Marzanna, et.al (2011)

Glukomanan merupakan salah satu polisakarida yang terkandung dalam lidah buaya. Berperan sebagai antioksidan dan pada sel tumor dapat menginduksi terjadinya proses autofagi sehingga sel tumor tidak dapat berproliferasi kembali. Acemanan merupakan polisakarida yang memiliki peran dalam penyembuhan sebuah luka, memodulasi sistem imun, aktifasi makrofag dan memicu produksi sitokin. Flavonoid yang ada dalam lidah buaya berperan sebagai zat anti oksidan bagi sel tubuh (J. Y. Li et al., 2019).

Acemanan merupakan senyawa polisakarida bioaktif paling banyak pada lidah buaya yang terkandung pada bagian gel dan kulit daun. Dari berbagai penelitian sebelumnya, acemanan memiliki efek seperti immunomodulator, antimikroba, antivirus, anti kanker, antiinflamasi, dan antioksidan sehingga zat ini dapat diguakan

sebagai pengobatan pada penyakit mulut, penyakit metabolik, penyakit jantung, dan kanker (Kumar, 2014).

Radikal bebas serta ABTS (2,2 azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonat) merupakan target kerja secara langsung oleh acemanan sebagai antioksidan. Acemanan dapat menghambat produksi dari *reactive oxygen* (ROS) sehingga dapat menurunkan kerusakan akibat stress oksidatif. Acemanan mampu menurunkan *radiation-induce oxidative* dengan mengaktifkan mikrofag melalui TLR-4 reseptor (Sukohar, 2017).

Flavonoid merupakan senyawa metabolit yang memiliki struktur polifenolic dan banyak ditemukan pada buah-buahan, dan sayuran. Flavonoid merupakan senyawa kimia yang memiliki banyak efek, seperti antioksidatif, antiinflamasi, antimutagenik dan antikanker. Flavonoid mampu menginhibisi fungsi dari enzim seperti xanthine oksidase (XO). Beberapa enzim lainnya yang dapat diinhibisi oleh flavonoid yaitu *cyclo-oxygenase* (COX), lipoxygenase, dan phosphoinositide 3-kinase (Samanta, 2011).

COX merupakan enzim endogen yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan thromboxan. COX terdiri atas dua bentuk yakni COX-1 dan COX-2. COX-1 berperan dalam mengatur suplai prostaglandin guna menjaga integritasi dari

mukosa lambung. Sedangkan COX-2 merupakan enzim yang diekspresikan setelah adanya stimulus inflamasi. Fungsi dari COX-2 sendiri adalah mensintesis prostaglandin yang akan menginduksi infalamasi dan nyeri. Penelitian menunjukan bahwa flavonoid mampu bekerja sebagai inhibitor dari COX-2 (D'Mello, 2011).

2.5. Tikus Putih (Rattus novergicus) Galur Sparague dawley

2.5.1. Tikus Putih

Mamalia yang banyak digunakan dalam penelitian salah satunya ialah tikus putih. Tikus putih (*Rattus novergicus*) dikenal sebagai tikus putih Norwegia. Hewan ini banyak digunakan dalam penelitian karena mampu beradaptasi dengan baik terhadap lingkungannya. Kelebihan dari tikus putih adalah memiliki tubuh yang kecil, mudah dalam perawatannya, dan tingkat kesehatan yang stabil. Hewan ini banyak dikembangbiakan di lab karena memiliki kemampuan reproduksi yang tinggi diiri dengan masa bunting hanya 20 hari sehingga dapat memperbanyak tikus nya dalam waktu yang singkat (Liss et al, 2015).

Tikus adalah hewan yang dapat dijadikan pilihan sebagai subjek penelitian karena memiliki DNA serta ekspresi gen yang serupa dengan manusia. Sistem organ serta emosi yang dimiliki oleh tikus putih serupa dengan manusia. Oleh karena itu banyak penelitian yang menggunaan tikus sebagai subjek penelitian berupa

pengembangan pengobatan penyakit manusia. Adaptasi fisiologi yang dilakukan tikus putih terhadap peningkatan suhu tubuh yaitu dengan meningkatkan frekuesni respirasi serta vasodilatiasi pada pembuluh darah di telinga dan ekor. Sedangkan adaptasi perilaku yang dilakukan terhadap adanya suhu dingin yaitu dengan cara meringkuk dan menyembunyikan ekornya guna meminimalkan kehilangan panas yang terjadi (Susan, 2016).

2.5.2. Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvergicus*)

Menurut (Simanjuntak, L.C.H., 2013) klasifikasi taksonomi tikus putih yaitu sebagai berikut :

Tabel 3. Taksonomi tikus putih

Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Subfilum	Vertebrata
Kelas	Mammalia
Ordo	Rodentia
Famili	Muridae
Genus	Rattus
Spesies	Rattus norvergicus

Sumber : Simanjuntak (2013).

2.6. Kerangka Teori

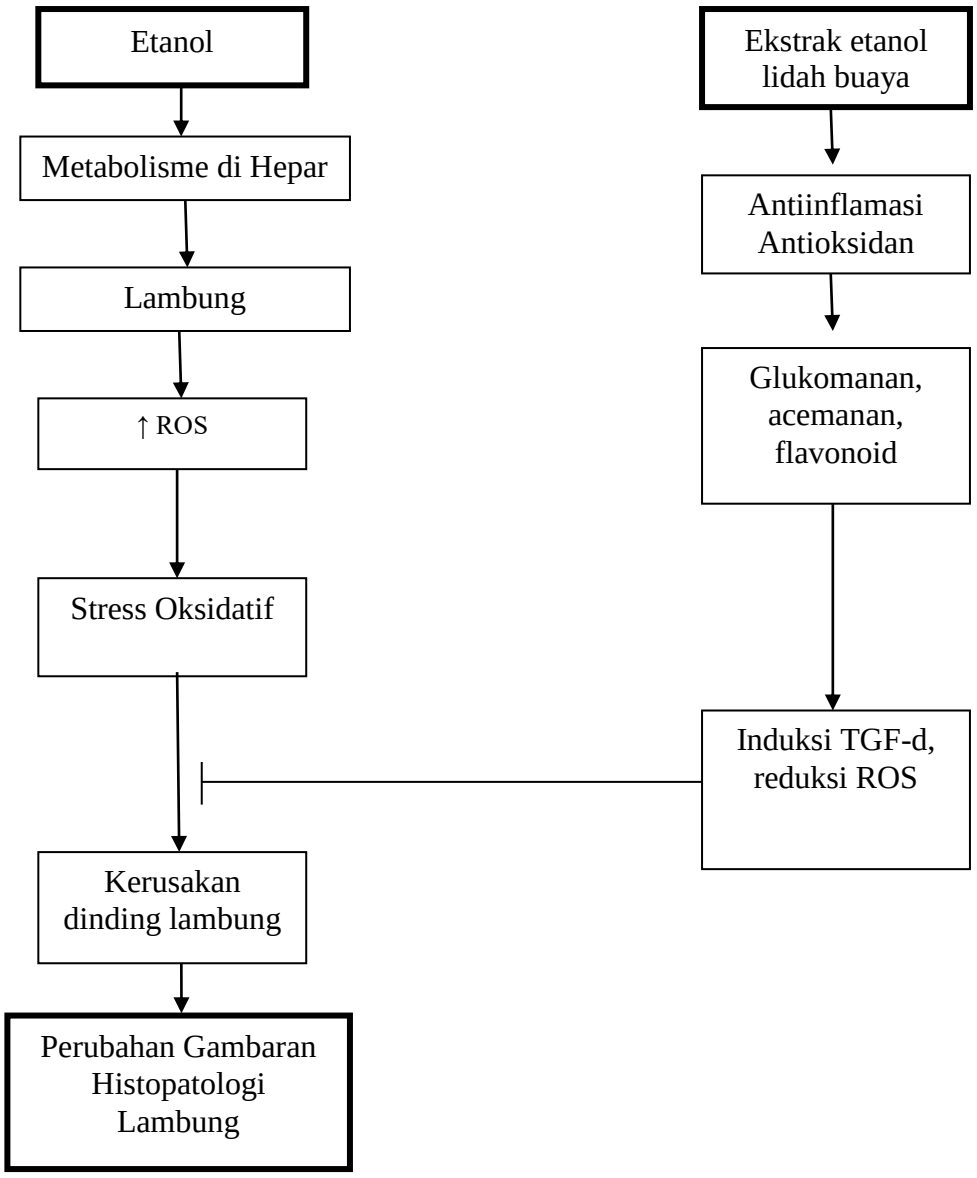
Alkohol memiliki sifat dapat menembus mukosa lambung dengan mudah dengan cara melepaskan radikal bebas. Sifat ini dapat menyebabkan rusaknya sawar pada mukosa lambung. Radikal bebas yang dilepaskan berakibat pada peningkatan permeabilitas dari mukosa dan sawar epitel

yang akan memungkinkan difusi balik HCl yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan pada mukosa lambung, terutama pembuluh darah dan sel parietal yang berada pada dinding lambung sehingga dapat menimbulkan tukak (Reqza, 2019).

Tanaman yang banyak digunakan sebagai tanaman obat salah satunya yaitu lidah buaya. Semua bagian dari lidah buaya dimanfaatkan sebagai obat di India baik yaitu sebagai pencahar, obat sakit perut, anti mual muntah, dan anti cacing. Sudah banyak hasil penelitian yang menyimpulkan bahwa tanaman lidah buaya memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, penyembuh luka, dan anti mikroba. Efek ini dicapai berkat polisakarida yang terkandung dalam daun lidah buaya yaitu accemanan, manose, dan glukomanan yang berikatan dengan makrofag melalui reseptor manoose. Ikatan ini akan menginduksi produksi growth faktor termasuk TGF D (Tranforming Growth factor D) yang akan menyebabkan aktivasi MAP Kinase sehingga memicu ekspresi bFGF dan VEGF fibroblas akan merangsang sintesa dan proliferasi fibroblas yang akan meningkatkan pembentukan kolagen serta memperbaiki struktur mukosa lambung yang rusak (Lili soetjipto, 2018).

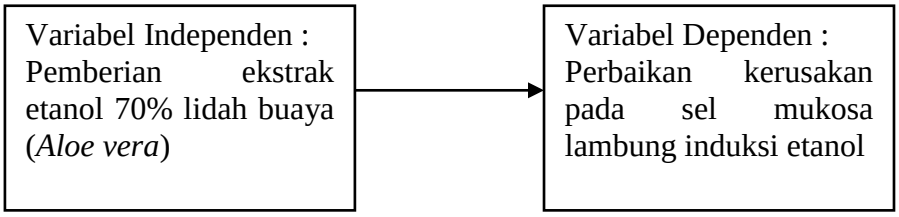
MAP kinase merupakan jalur persinyalan intraseluler yang berperan penting dalam proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, angiogenesis, dan metastasis dari tumor. Acemanan berperan dalam jalur persinyalan kaskade ERK/MPK yang terkait erat dengan diferensiasi dari sebuah sel.

Jadi kerusakan pada mukosa lambung khususnya pada pembuluh darah dan sel parietal dapat ditangani dengan melakukan pemberian ekstrak etanol lidah buaya (Lili soetjipto, 2018).



(Lili Soetjipto, 2018)
Gambar 6. Kerangka teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

2.8. Hipotesis

Ho : Tidak terdapat perbedaan perbaikan kerusakan sel mukosa lambung tikus putih dengan pemberian ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) yang diinduksi oleh etanol

Ha : Terdapat perbedaan perbaikan kerusakan sel mukosa lambung tikus putih dengan pemberian ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) yang diinduksi oleh etanol

BAB III
METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Metode penelitian eksperimental digunakan dalam penelitian ini untuk mengetahui gambaran dari histopatologi lambung tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* setelah sebelumnya diinduksi etanol. Hasil dari pengambilan data dilakukan setelah akhir pemberian perlakuan.

3.2. Rancangan Penelitian

Desain penelitian eksperimental yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *post-test only control group design*, bertujuan untuk mengamati perbandingan perbedaan antara 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok percobaan. Menggunakan 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) jantan *Sparague dawley* usia 10-12 minggu yang dipilih secara acak kemudian dibagi menjadi 5 kelompok penelitian.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pemberian intervensi dilakukan di *animal house*

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat dan pengamatan dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran. Ekstraksi dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung

3.3.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Oktober sampai November 2021.

3.4. Populasi dan Sampel

3.4.1. Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini yakni tikus putih jantan dewasa galur *Sprague dawley* dengan usia 10-12 minggu dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB).

3.4.2. Sampel

Sampel pada penelitian ini akan dibagi menjadi 5 kelompok. Dihitung dengan menggunakan rumus Frederer

Rumus Frederer :

$$\boxed{\mathbf{(n-1)(t-1) \geq 15}}$$

Variabel t disini merupakan jumlah kelompok coba serta adalah banyaknya sampel tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok sehinga perhitungan sampel menjadi :

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 15+4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5$$

Jadi sampel yang digunakan pada tiap kelompok adalah 5 ekor tikus putih ($n \geq 5$). Sehingga pada penelitian ini digunakan 25 ekor tikus putih dan dibagi menjadi lima kelompok secara acak. Adapun lima kelompok perlakuan yaitu :

a. Kelompok 1 (K1): Kelompok tikus putih tanpa diberikan induksi etanol (kontrol normal).
b. Kelompok 2 (K2): Kelompok tikus putih diberikan induksi etanol 40% sebanyak 1,8 ml tanpa diberi terapi (kontrol negatif).
c. Kelompok 3 (P1): Kelompok tikus putih diberikan induksi etanol 40% sebanyak 1,8 ml dan terapi aloe vera 400 mg/kgBB.
d. Kelompok 4 (P2): Kelompok tikus putih diberikan induksi etanol 40% sebanyak 1,8 ml dan terapi aloe vera 300 mg/kgBB.
e. Kelompok 5 (P3): Kelompok tikus putih diberikan induksi etanol 40% sebanyak 1,8 ml dan terapi aloe vera 200 mg/kgBB.

Untuk menghindari *drop out*, maka dapat dilakukan perhitungan pada penelitian eksperimental ini dengan menggunakan rumus:

$$\boxed{N : \frac{n}{1-f}}$$

Keterangan :

N : merupakan jumlah sampel yang sudah dikoreksi

n : merupakan jumlah sampel awal

f : merupakan prediksi *drop out* (10%)

Sehingga didapatkan hasil :

$$N : \frac{5}{1-f}$$

$$N : \frac{5}{1-10\%}$$

$$N : \frac{5}{0{,}9}$$

N : 6 (pembulatan ke atas)

N : 6

Jadi di tiap kelompok perlakuan akan ditambahkan 1 ekor tikus putih jantan, sehingga menjadi 6 ekor dalam 1 kelompok untuk mengurangi peluang *drop out*. Jadi total dari keseluruhan sampel yang dibutuhkan adalah 30 ekor tikus putih jantan.

3.4.3. Kriteria Inklusi :

a. Tikus jantan (*Rattus novergicus*) dengan berat badan normal (200-250 gram);
b. Berusia 8-12 minggu sebelum dilakukan adaptasi;
c. Tampak sehat dan aktif bergerak, serta tidak ada cacat anatomi yang terlihat secara visual

3.4.4. Kriteria Eksklusi :

a. Memiliki kelainan pada kulit;

b. Setelah fase adaptasi dilakukan, terjadi penurunan berat badan yang signifikan lebih dari 10%;

c. Mati selama masa perlakuan.

3.5. Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas atau yang disebut dengan variabel independen dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*), dan pemberian etanol 40%

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu gambaran histopatologi sel mukosa lambung pada tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley.*

3.6. Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Pemberian ekstrak etanol lidah buaya(*Aloe vera*) dan etanol 40%	Pemberian ekstrak etanol lidah buaya dan etanol 40% pada kelompok P1, P2, dan P3	Spuit 10 cc dan sonde serta gelas ukur	Pengukuran konsentrasi ekstrak dengan menggunakan gelas ukur dan neraca analitik	Larutan ekstrak lidah buaya P1 : 400 mg/kgBB P2 : 300 mg/kgBB P3 : 200 mg/kgBB	Ordinal
2	Gambaran histopatolog sel mukosa lambung tikus	Untuk melihat gambaran mikroskopis mukosa lambung tikus putih diamati dengan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dengan menilai derajat kerusakan mukosa lambung	Mikroskop cahaya	Mengamati sediaan mikroskopis dengan mikroskop cahaya pada 5 lapang pandang	Kriteria penilaian perubahan sel mukosa lambung dengan menilai perubahan derajat kerusakan. Menggunakan klasifikasi barthel manja 0= tidak terjadi perubahan/normal gaster 1= terjadi deskuamasi epitel mukosa lambung 2= erosi epitel mukosa lambung 3= ulserasi epitel mukosa lambung	Ordinal

3.7. Alat dan Bahan

3.7.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu :

a. Neraca analitik dengan tingkat ketelitian sebesar 0,01 gram
b. Botol minum tikus
c. Tempat makan tikus
d. Spuit 3 cc
e. Minor set
f. Sarung tangan steril sekali pakai
g. Kandang tikus uji coba
h. Sonde
i. Kapas alkohol
j. Mikroskop cahaya
k. Objek glass
l. Waterbath
m. Rotary microtome
n. Embedding cassette
o. Deck glass
p. Platening table
q. Histoplast
r. Rak pewarnaan
s. Staining rack
t. Kertas saring
u. Autotechnicome processor

v. Paraffin dispenser

3.7.2. Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang diperlukan dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut :

a. Tikus putih jantan galur *Sprague dawley*
b. Pakan tikus berupa pelet dan minum tikus
c. Ekstrak lidah buaya
d. Etanol 40%

3.7.3. Bahan Dalam Pembuatan Preparat Histologi

a. Larutan buffer formalin 10%
b. Aquades
c. *Hematoxylin Eosin* (HE)
d. Parrafin
e. Alkohol konsentrasi 70%, 96%, dan xylol 1:1
f. Etanol
g. Entelan
h. Alkohol absolute

3.8. Cara Kerja

3.8.1. Adaptasi Hewan Coba

Sebelum dilakukan percobaan pada tikus putih di laboratorium, 30 ekor tikus putih terlebih dahulu dikelompokkan menjadi 5

kelompok dan dilakukan adaptasi selama tujuh hari di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama masa adaptasi, disediakan makan dan minuman yang cukup serta dilakukan pembersihan kandang tiga hari sekali.

3.8.2. Pemberian Dosis Etanol 40%

Minuman anggur yang banyak beredar di masyarakat merupakan minuman keras golongan C dengan kadar etanol sebesar 40%. Dosis etanol 40% sebanyak 1,8 ml akan diberikan pada kelompok uji K2, P1, P2, dan P3.

3.8.3. Teknik Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Lidah Buaya

1. Daun lidah buaya dipisahkan terlebih dahulu dari duri, pangkal, serta ujung daunnya tanpa menghilangkan getahnya, kemudian dilakukan pemotongan.
2. Blender lidah buaya segar yang sudah dipotong-potong sebelumnya
3. Masukan lidah buaya yang sudah diblender ke dalam tabung, kemudian tambahkan etanol 70%
4. Diamkan pada suhu ruangan selama 3x24 jam
5. Kemudian saring filtratnya
6. Filtrat yang dihasilkan kemudian disuling di dalam vakum evaporator berputar pada suhu 40^0C.

3.8.4. Pemberian Ektstrak Etanol 70% Lidah Buaya

Untuk pemberian intervensi ekstrak etanol lidah buaya, hewan coba akan dilakukan pengelompokkan berdasarkan perlakuan. Adapun kelima kelompok perlakuan tersebut, yaitu :

1. Kelompok (K1) yaitu merupakan kelompok kontrol normal. Dalam kelompok ini tikus putih akan diberikan perlakuan pemberian pakan dan minum selama 14 hari berturut turut.
2. Kelompok (K2) yang merupakan kelompok kontrol negatif. Pada kelompok ini tikus putih akan diberikan perlakuan yaitu pemberian etanol 40% dengan dosis 1,8 mL/hari menggunakan sonde secara per-oral selama 14 hari. Perlakuan selama 14 hari
3. Kelompok (P1) yaitu kelompok perlakuan 1. Pada kelompok ini tikus putih diberi perlakuan berupa pemberian etanol 40% dengan dosis 1,8 ml/hari. Kemudian dilanjutkan pemberian ekstrak etanol lidah buaya setelah pemberian etanol 40% dengan dosis 400 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 14 hari
4. Kelompok (P2) yang merupakan kelompok perlakuan 2. Pada kelompok ini tikus putih akan diberikan perlakuan yaitu pemberian etanol 40% dengan dosis 1,8 ml/hari. Kemudian dilanjutkan pemberian ekstrak etanol lidah buaya setelah pemberian etanol 40% dengan dosis sebanyak 300 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 14 hari

5. Kelompok (P3) yaitu merupakan kelompok perlakuan 3. Pada kelompok ini tikus putih akan diberikan perlakuan yaitu pemberian etanol 40% dengan dosis 1,8 ml/hari. Kemudian dilanjutkan pemberian ekstrak etanol lidah buaya setelah pemberian etanol 40% dengan dosis sebanyak 200 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 14 hari

3.8.5. Prosedur Pembuatan Sediaan Mikroskopis

Dilakukan terminasi setelah 14 hari perlakuan dengan memberi anestesi berupa eter terlebih dahulu, kemudian dilakukan *servical dislocation.* Setelah itu dilakukan pembedahan untuk memperoleh lambung tikus. Pembuatan sediaan mikroskopis organ tikus sebagai berikut

1. Fiksasi

   Fiksasi jaringan dengan larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% selama minimal 48 jam hingga mengeras. Dilakukan *trimming* setebal ± 0,5 cm setelah sampel organ terfiksasi sempurna, kemudian dimasukkan ke dalam *tissue cassette* yang kemudian dimasukkan ke dalam *automatic tissue processor*.

2. Dehidrasi

   Sampel direndam dalam larutan alkohol dengan konsentrasi bertingkat yaitu 75%, 95%, dan 100% selama kurang lebih 2 jam. Proses ini dilakukan untuk mengurangi kadar air dalam jaringan serta mencegah pengerutan dari jaringan itu sendiri.

3. Pembersihan

   Setelah dilakukan pengeringan dengan alkohol, selanjutnya adalah pembersihan dengan menggunakan larutan xylol 1 dan 2, secara berurut selama 45 menit.

4. Impregnasi

   Impregnasi yaitu memberikan larutan parafin selama 45 menit – 1 jam menggunakan oven bersuhu 65° C.

5. *Embedding/Blocking*

   Tahapan proses ini dilakukan dengan parafin menggunakan alat *tissue embedding console* yang bertujuan untuk menanam jaringan dalam blok parafin itu sendiri

6. *Cutting*

   a. Dinginkan blok parafin di lemari es sebelum dipotong
   b. Pemotongan dikerjakan pada bagian yang dingin.
   c. Lakukan pemotongan kasar, kemudian dilanjutkan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron. Pemotongan dilakukan dengan menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*.
   d. Pilih lembaran potongan yang terbaik, apungkan di atas air, lalu hilangkan kerutan yang ada dengan menekan salah satu sisi dari lembaran jaringan tersebut dengan ujung jarum dan menarik sisi lainnya dengan menggunakan kuas runcing.

e. Kemudian tempatkan lembaran jaringan ke dalam water bath dengan suhu 60°C selama beberapa saat sampai terlihat mengembang sempurna.

f. Dengan gerakan menyendok, ambil lembaran jaringan dengan slide yang sudah dibersihkan sebelumnya, dan letakkan ditengah atau pada sepertiga atas atau bawah.

g. Slide yang berisi jaringan ditempatkan dalam inkubator dengan suhu 37°C selama 24 jam sampai jaringan terlihat melekat dengan sempurna.

7. *Staining* atau Pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE)

Apabila jaringan telah melekat sempurna pada slide, pilih slide yang paling baik. Kemudian masukkan slide ke dalam bahan kimia dibawah ini satu per satu secara terurut dengan waktu sebagai berikut:

1. Deparaffinisasi dalam larutan:
   a. Xylol I selama 5 menit
   b. Xylol II selama 5 menit
   c. Etanol absolut selama 1 jam
2. Hidrasi dalam:
   a. Alkohol konsentrasi 96% selama 3 menit
   b. Alkohol konsentrasi 70% selama 3 menit
   c. Aquades selama 10 menit
   d. Pulasan inti dibuat dengan menggunakan:
      - Harris *Hematoxylin* selama 15 menit

- Aliri dengan air yang mengalir
- Warnai dengan eosin selama maksimal 1 menit

e. Dehidrasi dengan menggunakan:

- Alkohol konsentrasi 70% selama 3 menit
- Alkohol konsentrasi 96% selama 3 menit
- Alkohol absolut selama 3 menit

f. Penjernihan menggunakan:

- Larutan xylol I selama 2 menit
- Larutan xylol II selama 2 menit

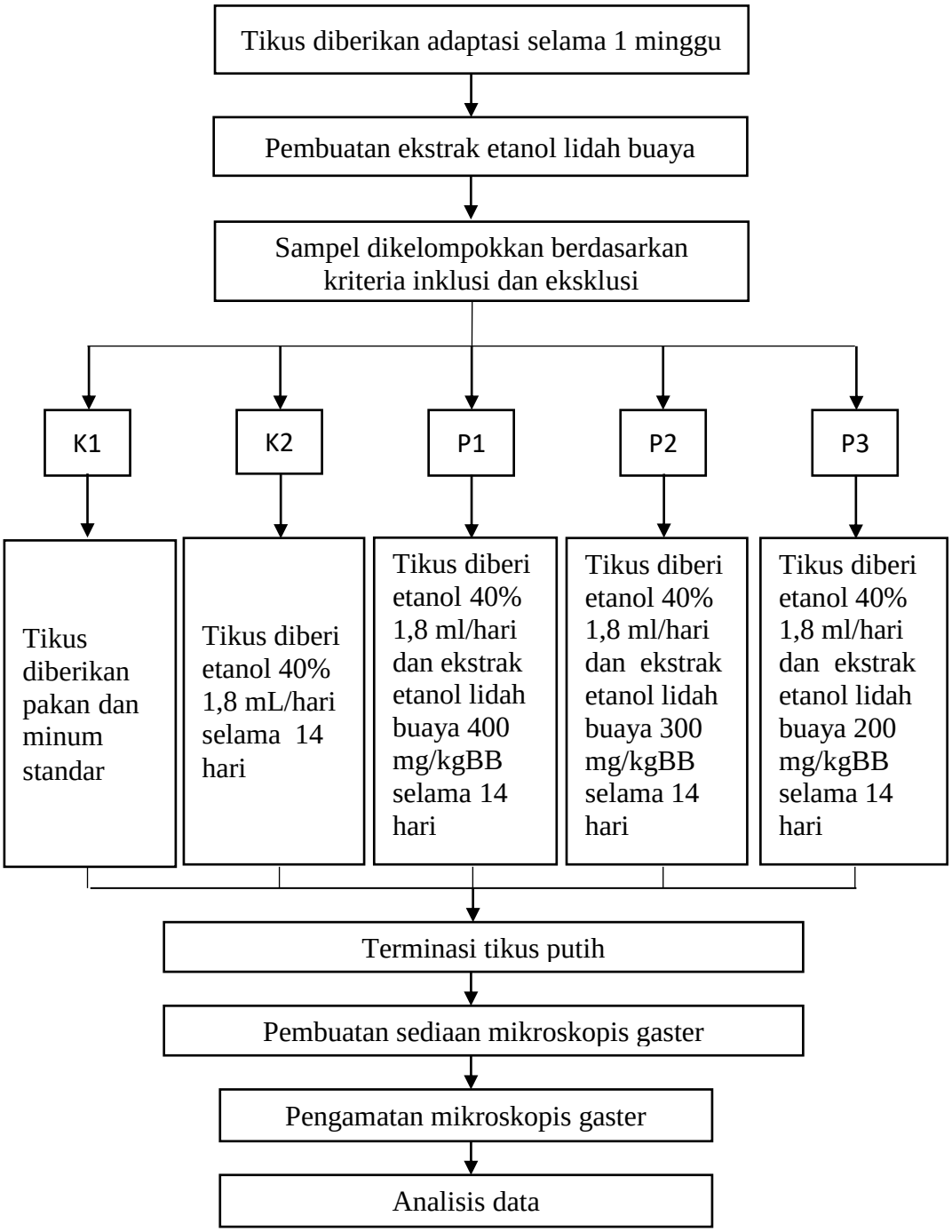
8. Mounting

Proses ini dilakukan setelah pewarnaan dimana gelas objek ditempatkan di kertas tisu kemudian diberi tetesan bahan *mounting* (entelan) lalu ditutup *cover glass*. Perhatikan agar tidak terbentuk gelembung udara.

3.8.6. Pengamatan Dengan Mikroskop

Pengamatan dilakukan dengan meletakkan dibawah mikroskop cahaya dengan pengamatan pada 5 lapang pandang dengan menggunakan perbesaran lensa okuler 10x dan objektif 40x sehingga perbesaran total yaitu 400x. Untuk mengamati gambaran histopatologi pada penelitian ini, pengamatan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dan akan diinterpretasikan oleh ahli Patologi Anatomi.

3.9. Diagram Alur Penelitian



Gambar 8. Alur Penelitian

3.10. Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1. Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari proses penelitian kemudian diolah dengan menggunakan program pengolah data pada komputer yang terdiri atas beberapa langkah, yaitu :

a. Editing : memeriksa kembali data yang sudah diperoleh dari penelitian
b. Koding : mengubah bentuk data yang telah dikumpulkan selama penelitian ke dalam bentuk simbol tertentu
c. Data entry : memasukan data ke dalam aplikasi pengolah data
d. Verifikasi : memeriksa kembali data yang telah dimasukkan ke dalam aplikasi
e. Output : hasil dari analisis data

3.10.2. Analisis Data

Setelah data diperoleh dari pengamatan histopatologi lambung di bawah mikroskop, data tersebut kemudian dilakukan uji dan analisis menggunakan program komputer pengolah data statistik. Uji normalitas dilakukan terhadap data yang diperoleh untuk melihat apakah data tersebut berdistribusi normal atau tidak. Uji *Shapiro-Wilk* digunakan sebagai metode uji normalitas pada penelitian ini karena jumlah sampel $\leq$ 50 dengan maksud untuk menentukan apakah data terdistribusi normal atau tidak. Kemudian

dilakukan uji homogenitas *Leven's Test* jika data terdistribusi normal.

Data yang terdistirbusi normal dan homogen kemudian dilakukan uji paramaterik *One Way Annova*. Jika didapatkan nilai p≤0,05 maka hipotesis diterima dan selanjutnya dilakukan uji *Post-Hoc* LSD untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan. Jika data terdisribusi tidak normal maka digunakan uji alternativf berupa uji non parametric *Kruskal-Wallis*. Jika diperoleh nilai *p-value* ≤0,05, maka hipotesis dapat diterima dan selanjutanya dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan kelompok secara signifikan.

3.11. *Ethical Clearance*

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung No. 2811/UN26.18/PP.05.02.00/2021. Dalam penelitain ini hewan coba dijadikan sebagai subjek penelitian dengan menerapkan prinsip 3R yaitu *refinement, replacement,* dan *reduction*. *Refinement* berarti memperlakukan hewan coba tersebut secara manusiawi dengan meminimalkan penderitaan dan meningkatkan kesejahteraan hewan dengan merawatnya dengan baik. *Replacement* dapat diartikan penggunaan hewan coba dalam penelitian sudah dipertimbangkan dan tidak dapat digantikan oleh mahluk hidup lainnya. *Reduction* merupakan prinsip protokol penelitian berupa penggunaan hewan coba dengan

jumlah sedikit mungkin dengan tetap memperoleh hasil yang maksimal dari penelitian tersebut

BAB V
SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Simpulan dari penelitian yang sudah dilakukan yaitu terdapat perbedaan perbaikan kerusakan sel mukosa lambung tikus putih dengan pemberian ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) yang diinduksi oleh etanol.

5.2 Saran

Adapun saran pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan meningkatkan rentang dosis ekstrak lidah buaya yang digunakan dikarenakan pada penelitian ini terbatas pada dosis 200 mg/kgbb, 300 mg/kgbb, dan 400 mg/kgbb sehingga didapatkan dosis yang paling efektif.
2. Penelitian lain disarankan untuk menambah lama penelitian yaitu 20 hari untuk melihat efek penggunaan etanol yang lebih kronis terhadap mukosa lambung dikarenakan pada penelitian ini dilakukan hanya selama 14 hari.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, A. R., Dahlia, A. A., & Kosman, R. 2014. Standardization of simplisia and methanolic extract of cemba (acacia rugata (lam.) fawc. rendle) leaves endemic plant from Massenrenpulu regency of enrekang. World Journal of Pharmaceutical Sciences. 2(12): 1808–1812

Alan WJ. 2019. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. Sweden: Wiley

Arthur I Cederbraum. 2012. Alcohol metabolism. Clin liver dis. 16(1): 667-685.

Caballerian, Juan. 2003. Current concepts in alcohol metabolism. Annals of hepatology. 2(2): 60-68.

Chang Raymond. 2010. Kimia Dasar : Konsep-konsep inti Jilid 2. Jakarta: Erlangga

Cipto dan Kuncoro Joko. 2014. Harga diri dan konformitas terhadap kelompok dengan perilaku minum minuman beralkohol pada remaja. Fakultas Psikologi Universitas Islam Sultan Agung. Proyeksi. 5(1): 75-85.

Crabb DW, Pinairs J, Hasanadaka . 2001. Alcohol and retinoids. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 25(1):207-217.

Dalimartha S. 2008. Atlas tumbuhan indonesia jilid 5. Jakarta: Pustaka Bunda

Daniels, I. R., & Allum, W. H. 2005. The anatomy and physiology of the stomach. Upper Gastrointestinal Surgery, 17–37.

Ellis, H. 2011. Anatomy of the stomach. Surgery, 29(11), 541–543.

Endarini HL. 2016. Farmakognisi dan fitokimia. Jakarta: Kementrian Kesehatan

Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The physiology of the gastric parietal cell. Physiological Reviews. 100(2), 573–602.

Fattal-Valevski, A. 2011. Thiamine (vitamin B1). Complementary Health Practice Review. 16(1): 12–20.

Franke A, Teyssen S, & Singer MV. 2006. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. Digestive Diseases. 23(3–4): 204–213

Fumawanthi I. 2004. Khasiat & manfaat lidah buaya si tanaman ajaib. Jakarta : Agro Media Pustaka

Ganong, WF. 2008. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi 22. Jakarta : EGC

Gardner, J. D., & Mouton, A. J. (2015). Alcohol effects on cardiac function.Comprehensive physiology. 5(2): 791–802.

Guyton AC, Hall JE. 2014. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi 12. Jakarta : EGC

Hellström, P. M., Grybäck, P., & Jacobsson, H. (2006). The physiology of gastric emptying. Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology, *20*(3), 397–407.

Karsono Edy. 2005.Mengenal kecanduan narkotik dan miras. Jakarta: Universitas Indonesia.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ,. 2014. Farmakologi dasar & klinik, Vol.2. Edisi 12. Jakarta : EGC

Kololu DF, Lintong PM, Loho L. 2014. Gambaran histopatologis lambung tikus wistar (Rattus Novergicus) yang diberikan alkohol. Jurnal e-Biomedik: 2(2):442-51

Kumar, S., & Yadav, J. P. 2014. Ethnobotanical and pharmacological properties of Aloe vera: A review. Journal of Medicinal Plants Research, 8(48), 1387–1398.

Kumar, S., Kumar, R. 2019. Role of acemannan O-acetyl group in murine radioprotection. Carbohydr. Polym. 207(1): 460–470.

Li, J. Y., Sun, F., Zhou, H. F., Yang, J., Huang, C., & Fan, H. 2019. A systematic review exploring the anticancer activity and mechanisms of glucomannan. Frontiers in Pharmacology. 10(1): 1–9.

Lili S, Achmad BEJ. 2018. Pengaruh ekstrak aloe vera terhadap kesembuhan mukosa lambung tikus wistar yang diinduksi aspirin. Jurnal Biosains Pascasarjana. 20(1): 42–46.

Liu B, Feng X, Zhang J, Wei Y, & Zhao X. 2019. Preventive effect of anji white tea flavonoids on alcohol-induced gastric injury through their antioxidant effects in kunming mice. 9(4): 1–13

Liu, C et.al. 2019. Extraction, purification, structural characteristics, biological activities and pharmacological applications of acemannan, a polysaccharide from aloe vera: A review. Molecules. *24*(8): 1-21

Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V. 2015. Rats. Dalam: Animal welfare institute. Comfortable quarters for laboratory animals. Edisi ke-10. Washington DC: Animal Welfare Institute. hlm. 20.

Li, Y., & Paxton, J. W. 2013. The effects of flavonoids on the ABC transporters: consequences for the pharmacokinetics of substrate drugs. Expert opinion. 9(1): 267-285.

Miyamoto M, Haruma K. 2013. Gastric ulcer and duodenal ulcer. Nihon rinsho. 71(8): 1418-23.

Megha R, Farooq U, & Lopez PP. 2021. Stress-Induced Gastritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Mescher AL. 2016. Histologi dasar Junqueira. Edisi ke-12. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Molina, P. E., et.al. 2010. Focus on: alcohol and the immune system. Alcohol Research & Health, 33(1): 97–108.

Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, Moore ME. 2013. Anatomi berorientasi klinis. Edisi ke-5. Jakarta: Penerbit Buku Erlangga.

Mousa, AM, El-Sammad NM, Hassan SK, Madboli A, Hashim AN, Moustafa, ES, Bakry SM, & Elsayed, EA. 2019. Antiulcerogenic effect of cuphea ignea extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 19(1): 1–13

Na, H., & Lee, J. Y. 2017. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer. International journal of molecular sciences. 18(1): 1-16

Nazir F, Zahari A, Anas E. 2015. Pengaruh pemberian gel lidah buaya (*Aloe vera*) terhadap jarak pinggir luka pada tikus wistar. Jurnal Kesehatan Andalas. 4(3) : 827-834.

Netter, Frank H. 2014. Atlas of human anatomy. 25th Edition. Jakarta: EGC

Novianti D. 2017. Potensi dan pengembangan jenis tanaman obat di desa meranjat kecamatan indralaya selatan. Sainmatika. 14(1): 45-52

Olufemi AS, Olayebi OO. 2017. Transportation process of alcohol in the human body system. Austin journal of biomedical engineering. 4(1): 01-05

Oscar-Berman, M., & Marinkovic, K. 2003. Alcoholism and the brain: An overview. Alcohol Research & Health, 27(2): 125–133.

Park, C. H., Son, H. U., Yoo, C. Y., & Lee, S. H. (2017). Low molecular-weight gel fraction of aloe vera exhibits gastroprotection by inducing matrix metalloproteinase-9 inhibitory activity in alcohol-induced acute gastric lesion tissues. Pharmaceutical Biology, 55(1), 2110–2115.

Paulsen FJ. Waschke. Atlas anatomi sobotta Ed .23. Jakarta: EGC;2013

Pavlova SI, Jin L, Gasparovich SR, Tao L. Multiple alkohol dehydrogenases but no functional acetaldehyde dehydrogenase causing excessive acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. Microbiology. 2013; 159(7): 1437-46.

Rachmawati, P., Suparyanti, E. L., & Isdaryanto, I. 2010. The effect of meniran (Phyllanthus niruri) extract protection on mice gastric histology damage induced by aspirin. Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry. 8(2): 41–46

Rehm, J. 2003. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: An overview. Addiction, 98(9): 1209–1228

Reqza Muhammad Pratama, Muhartono. 2019. Dampak Mengkonsumsi Alkohol terhadap Kesehatan Lambung. Majority. 8(2) : 254-258

Sherwood, Lauralee. 2012. Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem, Edisi 6. Jakarta: EGC

Snell, Richard S.,M.D,PhD. 2012. Anatomi Klinis :Berdasarkan Sistem . Jakarta: EGC

Soybel, D. I. 2005. Anatomy and physiology of the stomach. Surgical Clinics of North America. 85(5): 875–894.

Sukohar, A., N, S. U., Mayasari, D., & Suryawinata, A. 2017. α-Glucosidase inhibitor and antioxidant activity assays of guava leaf, cashew leaf and the combinations as antidiabetic agent. International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy. 8(1): 86–90.

Sukohar, A., Setiawan, S., Wirakusumah, F., & Sastramihardja, H. 2011. Isolasi dan karakterisasi senyawa sitotoksik dan asam klorogenat dari biji kopi robusta lampung. Jurnal Medika Planta. 1(4): 11–25.

Suleyman H, EB Mehmet, Koruk M. 2001. The Effects of Hippophae rhamnoides L. Extract on Ethanol Induced Gastric Lesion and Gastric Tissue Glutathione Level in Rats : A Comparative Study with Melatonin and Omeprazole", Indian Journal of Pharmacology. 33(1): 77-81

Tortora GJ, Derrickson B. 2014. The chemical level of organization. Principles of anatomy and physiology. Edisi ke-14. United States of America: Jhon Wiley and Sons, Inc.

Shukla M, Saleem A. 2006. Intravenous methylprednisolone could salvage vision in methyl alcohol poisoning. Indian Journal of Ophthalmology. 54(1) : 20-29.

Simanjuntak LCH. 2013. Histomorfologi tubulus seminiferus dan kelenjar prostat tikus. [Tesis]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.

Sudarma. 2013. Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Konsumsi Alkohol. Jurnal. Info Kes, 1(1) : 1-5

Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V. Jakarta: Interna Publishing.

Sumayyah Shofiah, Nadia Salsabila. 2017. Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. Majalah Farmasetika, 2(5):1-4

Susan MN. 2016. Penggunaan dan penanganan hewan coba rodensia dalam penelitian sesuai dengan kesejahteraan hewan. Edisi ke-59. Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Tiwari Mini, Manish Upadayay. 2018. The medicinal plant components and applications (Aloe vera). Journal of Medicinal Plants Studies. 6(3): 89-95

Vonghia, L, et.al. (2008). Acute alcohol intoxication. European Journal of Internal Medicine, 19(8), 561–567.

WHO. 2011. Alkohol Health Topic. Diakses 31 Oktober 2015. http://www.who.int/topics/alcohol_drinking/emn,

Zakhari, S. (2006). Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Research and Health, 29(4): 245–254.