



**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK VALERIAN
(*Valeriana officinalis*) TERHADAP
GASTROINTESTINAL MENCIT BALB/C**

LAPORAN AKHIR PENELITIAN

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh

Program Pendidikan Sarjana

Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :

Novriantika Lestari

NIM. G2A 005 139

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

LEMBAR PENGESAHAN

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH
UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK VALERIAN (*Valeriana officinalis*)
TERHADAP GASTROINTESTINAL MENCIT BALB/C

Yang disusun oleh :

NOVRIANTIKA LESTARI

NIM : G2A005139

Telah dipertahankan di depan tim penguji KTI Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 19 Agustus 2009
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI

Ketua Penguji,

Penguji,

dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA
NIP.131967650

dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL
NIP.132163893

Pembimbing,

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD

NIP. 132149104

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Gambar	vi
Daftar Lampiran	vii
Daftar Tabel	viii
Abstrak Bahasa Indonesia	ix
Abstrak Bahasa Inggris	x
Bab 1 Pendahuluan	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
2.1. Perumusan Masalah	3
3.1. Tujuan Penelitian	4
4.1. Manfaat Penelitian	4
Bab 2 Tinjauan Pustaka	
2.1. Valerian (<i>Valeriana officinalis</i>)	5
2.2. Gaster	
2.2.1. Anatomi dan Fisiologi Gaster	8
2.2.2. Histologi Gaster	9

2.3. Duodenum	
2.3.1. Anatomi dan Fisiologi Duodenum	11
2.3.2. Histologi Duodenum.....	12
2.4. Jejas pada Gastrointestinal	14
2.5. Pengaruh Valerian (<i>Valeriana officinalis</i>) terhadap Gastrointestinal.	16
2.6. Kerangka Teori	18
2.7. Kerangka Konsep	19
2.8. Hipotesis Penelitian	19

Bab 3 Metode Penelitian

3.1. Ruang Lingkup Penelitian	20
3.2. Jenis Penelitian	20
3.3. Populasi dan Sampel	
3.3.1. Populasi	21
3.3.2. Sampel	21
3.4. Variabel Penelitian	
3.4.1. Variabel Bebas	22
3.4.2. Variabel Tergantung	22
3.5. Bahan dan Alat	

3.5.1. Bahan Penelitian	22
3.5.2. Alat Penelitian	23
3.6. Cara Kerja	
3.6.1. Aklimatisasi	24
3.6.2. Pemberian dan Pembagian Kelompok Perlakuan	24
3.6.3. Terminasi	25
3.6.4. Prosedur Pemeriksaan Jaringan	25
3.7. Alur Penelitian	26
3.8. Data yang Dikumpulkan	27
3.9. Definisi Operasional Variabel	27
3.10. Pengolahan dan Analisis Data	28
Bab 4 Hasil Penelitian	
4.1. Analisa Sampel	29
4.2. Gambaran Histopatologi Gaster.....	30
4.3. Gambaran Histopatologi Duodenum.....	35
Bab 5 Pembahasan.....	40
Bab 6 Kesimpulan dan Saran	
6.1. Kesimpulan.....	45
6.2. Saran.....	45
Daftar Pustaka	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Box plot skor integritas epitel mukosa gaster.....	31
Gambar 2. Epitel mukosa gaster normal.....	33
Gambar 3. Deskuamasi epitel mukosa gaster.....	33
Gambar 4. Erosi epitel mukosa gaster.....	34
Gambar 5. Ulserasi epitel mukosa gaster.....	34
Gambar 6. Box plot skor integritas epitel mukosa duodenum.....	36
Gambar 7. Epitel mukosa duodenum normal.....	38
Gambar 8. Deskuamasi epitel mukosa duodenum.....	38
Gambar 9. Erosi epitel mukosa duodenum.....	39
Gambar 10. Ulserasi epitel mukosa duodenum.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Tabel Konversi Perhitungan Dosis (Laurance & Bacharach, 1964)

Lampiran 2 : Penentuan Dosis Konversi

Lampiran 3 : Hasil Analisa Gambaran Histopatologi Epitel Mukosa Gaster dan
Duodenum

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skor Integritas Epitel Mukosa	25
Tabel 2. Skor integritas epitel mukosa gaster berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja	30
Tabel 3. Rerata skor integritas epitel mukosa gaster.....	32
Tabel 4. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (uji <i>Mann-Whitney</i>).....	32
Tabel 5. Skor integritas epitel mukosa gaster berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja	35
Tabel 6. Rerata skor integritas epitel mukosa duodenum.....	37
Tabel 7. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (<i>análisis post hoc</i>).....	37

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) Terhadap Gastrointestinal Mencit Balb/c

Novriantika Lestari¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRAK

Latar Belakang: Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan salah satu kekayaan alam yang banyak digunakan sebagai obat tradisional karena memiliki efek sedatif. Salah satu kandungan senyawa kimianya adalah tannin. Dosis tinggi tannin dapat menyebabkan efek astringensi berlebihan sehingga berpotensi mengiritasi mukosa gastrointestinal. Selain itu, kandungan senyawa kimia lainnya sebagian besar bersifat asam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak valerian terhadap gastrointestinal mencit Balb/c.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 25 ekor mencit Balb/c yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak dilakukan secara per oral melalui sonde pada hari ke-1. K diberi aquades. P1 diberi ekstrak valerian dosis 5mg/kgBB. P2 diberi 50mg/kgBB. P3 diberi 500mg/kgBB. Sedangkan P4 diberi 2000mg/kgBB. Pada hari ke-8 dilakukan terminasi, gaster dan duodenum diambil, dan dibuat preparat histopatologi.

Hasil: Penelitian terhadap histopatologi gaster dianalisa menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p=0,006$. Dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K-P2($p=0,007$), K-P3($p=0,008$), K-P4($p=0,008$), P1-P3($p=0,044$), dan P1-P4($p=0,034$). Penelitian terhadap histopatologi duodenum dianalisa menggunakan uji *Oneway Anova* didapatkan $p=0,001$. Dilanjutkan analisis *post hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K-P4($p=0,005$), P1-P4($p=0,002$), dan P2-P4($p=0,004$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak valerian secara akut memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi gastrointestinal. Dalam dosis yang beredar di masyarakat, valerian memberikan gambaran histopatologi yang buruk pada gaster, tetapi tidak untuk duodenum.

Kata kunci: Valerian, *Valeriana officinalis*, histopatologi gaster, histopatologi duodenum

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Valerian (Valeriana officinalis) Acute Toxicity Test on Gastrointestinal of Balb/c Mice

Novriantika Lestari¹, Noor Wijayahadi²

Abstract

Background: Valerian (*Valeriana officinalis*) is one of the natural resources, used as a traditional medicine because of its sedative effect. One of the chemical compounds is tannin. High dose of tannin might cause excessive astringent effect leading to irritation on gastrointestinal mucous membrane. In addition, most of the chemical compounds are acid characterized. The aim of this study was to examine the acute toxicity effect of valerian on gastrointestinal tract of Balb/c mice.

Method: This research was an experimental study using The Post Test Only Controlled Group Design. 25 male Balb/c mice were divided into 1 control group and 4 treatment groups. The treatment was given only on the first day. The control group was given aquadest. The other groups, P1 was given valerian extract with 5mg/kgBB dose, P2 50mg/kgBB, P3 500mg/kgBB, and P4 2000mg/kgBB. At 8th day, the Balb/c mice were terminated, gaster and duodenum were made into slides.

Result: Kruskal-Wallis test that was used to observe gastric histopathological showed significant difference between groups with $p=0,006$. There were significant difference between K-P2($p=0,007$), K-P3($p=0,008$), K-P4($p=0,008$), P1-P3($p=0,044$), and P1-P4($p=0,034$). Oneway Anova test that was used to observe duodenum histopathological showed significant difference between groups with $p=0,001$. There were significant difference between K-P4($p=0,005$), P1-P4($p=0,002$), and P2-P4($p=0,004$).

Conclusion: Acute treatment of valerian extract affect gastrointestinal histopathological appearance. Common dossage used in population, valerian has a bad gastric histopathological appearance , whereas not in duodenum.

Keywords: Valerian, *Valeriana officinalis*, gastric histopathological, duodenum histopathological

¹ Undergraduate Student of Faculty of Medicine, Diponegoro University

² Lecturer of Pharmacology and Therapeutic Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Pemanfaatan kekayaan alam menjadi obat tradisional telah dilakukan secara turun – temurun oleh masyarakat Indonesia. Hal ini didukung pula dengan ketersediaannya yang melimpah. Proses pengembangan dalam bidang promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif terus dilakukan. Semakin luasnya pemanfaatan obat tradisional harus diikuti dengan serangkaian penelitian yang terpadu dan saling terkait melalui uji toksisitas, uji khasiat, dan uji klinik. Obat tersebut diharapkan mampu memenuhi persyaratan aman, bermanfaat, dan terstandardisasi .^{1,2}

Uji toksisitas akut adalah uji terhadap efek suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberiannya dalam dosis tunggal. Dalam uji toksisitas akut, akan dicari besarnya dosis letal 50 (LD 50) yaitu dosis yang menyebabkan kematian 50% hewan coba. Selain itu, juga dikumpulkan data berupa gejala klinis, wujud, dan mekanisme efek toksik yang dapat dilihat pada perubahan patologi organ hewan coba.³

Salah satu kekayaan alam yang memiliki potensi untuk dikembangkan adalah valerian. Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan tanaman dari family *Valerianaceae* yang berasal dari Eropa, Amerika Utara dan Asia Barat.⁴ Pemanfaatan tanaman ini telah dikenal secara luas karena memiliki efek sedatif untuk mengatasi masalah insomnia. Manfaat lain dari valerian adalah dapat

berfungsi sebagai antianxietas, antispasmodic, muscle relaxant, dan mengatasi hiperaktivitas tractus gastrointestinal.^{5,6} Bagian yang banyak digunakan untuk pengobatan adalah bagian akar.⁷

Kandungan aktif yang terdapat di dalam valerian antara lain sesquiterpenes minyak volatile, iridoid (valepotriates), asam valerenic, asam isovaleric, tannin, pyridine alkaloids, furanofuran lignans, dan asam amino bebas seperti tyrosine, arginine, dan glutamine. Sesquiterpenes dipercaya sebagai kandungan yang memberikan efek biologis terbanyak, meskipun demikian interaksi sinergistik keseluruhan komponen yang terdapat di dalam valerianlah yang menghasilkan efek klinis.⁷

Efek samping dari penggunaan valerian jarang ditemukan. Beberapa penelitian sebelumnya pernah didapatkan efek samping berupa sakit kepala, pruritus, dan gangguan gastrointestinal berupa mual. Efek tersebut didapatkan karena penggunaan dengan dosis yang berlebihan.^{6,7}

Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya gangguan gastrointestinal yang disebabkan oleh jenis tanaman *Dicotyledons* diduga terkait dengan kandungan tannin yang ada di dalamnya. Tannin memiliki kemampuan untuk bereaksi dan berikatan dengan protein pada mukus dan sel epitel mukosa.⁸ Proses ini disebut astringensi. Adanya astringensi menyebabkan terbentuknya lapisan pelindung di mukosa bagian atas.⁹ Dosis tinggi tannin menyebabkan efek astringensi berlebih, sehingga dapat mengakibatkan iritasi pada membran mukosa.⁸

Valerian yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, metabolisme, distribusi, dan kemudian diekskresikan. Absorpsi tersebut terjadi secara difusi pasif, sehingga komponen yang larut dalam lemak akan lebih mudah diabsorpsi. Kandungan valerian sebagian besar berupa asam lemah⁷, sehingga absorpsi di gaster lebih banyak daripada di usus. Struktur vili intestinal yang terdapat di mukosa usus meningkatkan fungsi absorpsi, sehingga valerian pun tetap diabsorpsi dalam usus.^{10,11} Banyak molekul valerian yang kontak dengan mukosa traktus gastrointestinal ini diduga juga berpengaruh terhadap timbulnya efek samping.

Penelitian mengenai efek dari penggunaan valerian sebagai tanaman obat secara keseluruhan masih harus dikembangkan, salah satunya mengenai mekanisme yang menyebabkan gangguan gastrointestinal. Pengamatan terhadap gambaran histopatologi dari mukosa traktus gastrointestinal perlu dilakukan untuk mengetahui sejauh mana tingkat iritasi akibat valerian. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui toksisitas akut ekstrak valerian terhadap gambaran histopatologi gaster dan duodenum, yang merupakan bagian dari traktus gastrointestinal. Penelitian ini idealnya dilakukan pada manusia, tetapi karena alasan etika maka penelitian ini dilakukan pada mencit Balb/c.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan hal – hal yang telah diuraikan pada bagian latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah, yaitu: Apakah terdapat pengaruh pemberian

ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara akut terhadap gambaran histopatologi gastrointestinal ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap gastrointestinal mencit Balb/c.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menghitung skor histopatologi gaster dan duodenum berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja pada kelompok kontrol
- b. Menghitung skor histopatologi gaster dan duodenum berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja pada kelompok perlakuan
- c. Membandingkan hasil yang terdapat pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai gambaran histopatologi gaster dan duodenum mencit Balb/c setelah pemberian ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*).
2. Memberikan informasi tentang penggunaan Valerian sebagai obat tradisional.
3. Sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Valerian (*Valeriana officinalis*)

Valerian (*Valeriana officinalis*) berasal dari Eropa, Amerika Utara dan Asia Barat. Pemanfaatan tanaman ini menjadi obat tradisional telah dimulai sejak zaman Yunani dan Romawi kuno. Efek terapeutiknya pertama kali diperkenalkan oleh Hippocrates. Nama valerian diambil dari bahasa latin *valare*, yang artinya menjadi sehat. Namun, penyebutan tanaman ini berbeda – beda di setiap daerah. Beberapa nama lain valerian adalah setwall (English), *Valeriana radix* (Latin), baldrianwurzel (German), dan phu (Greek).⁴

Beragam spesies valerian juga digunakan di berbagai negara. *Valeriana officinalis* banyak digunakan di Eropa, *Valerian angustiolifa* di Cina dan Jepang, dan *Valerian wallichii* di India. Dari beragam spesies tersebut, *Valeriana officinalis* merupakan spesies yang paling banyak digunakan.¹² Adapun klasifikasi tanaman valerian adalah sebagai berikut :

Kingdom: Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Rubiales

Famili : Valerianaceae

Genus : Valeriana

Species : *Valeriana officinalis*

Valerian termasuk jenis tanaman semak, memiliki tinggi \pm 60 cm. Batangnya tegak, bulat, lunak, permukaannya licin, dan berwarna hijau pucat. Daunnya majemuk, lonjong, tepi bercangap, ujung dan pangkal meruncing, permukaan berkerut, dan berwarna hijau. Panjang daun 2 -4 cm dan lebarnya 1 – 2 cm. Memiliki bunga majemuk, kelopak hijau muda, mahkota halus berwarna putih. Tangkai bulat dengan panjang 5 – 10 cm. Valerian memiliki akar tunggang berwarna coklat muda.¹³

Kandungan aktif yang terdapat di dalamnya antara lain sesquiterpenes minyak volatile (termasuk asam valerenic, valeranal, valeranone, dan derivat lainnya), iridoid (valepotriates), pyridine alkaloids, furanofuran lignans, dan asam amino bebas seperti GABA, tyrosine, arginine, dan glutamine.^{7,14} Valerian juga mengandung sejumlah kecil asam phenolat, flavonoid, valerosidatum, asam chlorogenic, asam caffeic, kolin, B-sitosterol, asam lemak, tannin, dan mineral.^{15,16} Bau valerian yang khas disebabkan asam isoveleric.¹⁴ Sesquiterpenes dipercaya sebagai kandungan yang memberikan efek biologis terbanyak, meskipun demikian interaksi sinergistik keseluruhan komponen yang terdapat di dalam valerianlah yang menghasilkan efek klinis.⁷

Valerian telah dikenal secara luas memiliki efek sedatif untuk mengatasi masalah insomnia. Manfaat lain dari valerian adalah dapat berfungsi sebagai antianxietas, antispasmodic, muscle relaxant, dan mengatasi hiperaktivitas tractus gastrointestinal.^{5,6}

Sebagai sedatif, valerian bekerja dengan mengurangi waktu yang diperlukan untuk jatuh tertidur, meningkatkan kualitas tidur, dan mengurangi frekuensi bangun di malam hari. Mekanisme tersebut terjadi karena valerian bekerja pada reseptor GABA sentral dan perifer. Kandungan GABA di dalam valerian berfungsi sebagai stimulus untuk meningkatkan jumlah neurotransmitter inhibisi gamma aminobutyric acid (GABA) pada celah sinaps. Berbagai penelitian membuktikan bahwa terjadi penghambatan reuptake GABA yang dikeluarkan dari akhiran saraf di otak. Komponen asam valerenic yang terdapat di dalamnya menghambat degradasi dari GABA. Mekanisme lain adalah adanya glutamine dalam konsentrasi tinggi. Glutamine mampu melewati sawar darah otak yang kemudian diubah menjadi GABA.^{4,17}

Data yang menunjukkan valerian sebagai antianxietas masih terbatas. Efek teraupetiknya didapatkan dari penurunan sensasi subjektif.⁶ Valerian dapat menurunkan frekuensi denyut jantung, tekanan darah sistolik, dan memberikan ketenangan sehingga dapat mengendalikan suasana anxietas.¹⁸ Penggunaan valerian sebagai antianxietas biasanya dikombinasikan dengan tanaman passion flower dan saint john's wort.⁷

Manfaat valerian sebagai antispasmodic, muscle relaxant, dan mengatasi hiperaktivitas tractus gastrointestinal didapatkan dari kandungan asam valerenic,

valtrate, valeranone, dan valepotriates. Komponen tersebut bekerja langsung pada otot polos.^{6,14}

Efek samping dari penggunaan valerian jarang ditemukan. Efek yang timbul umumnya karena penggunaan dosis yang berlebihan. Sakit kepala, mual, palpitasi, dan mengantuk di pagi hari merupakan efek samping akut dari valerian. Hepatotoksisitas merupakan efek kronik yang terkait dengan reaksi idiosinkrasi. Efek samping lain yang dapat timbul antara lain berupa sesak napas, nyeri dada, dan pruritus.¹⁹

Tannin yang terdapat dalam valerian, merupakan suatu senyawa kimia yang memiliki afinitas tinggi terhadap protein pada mukosa dan sel epitel mukosa. Akibatnya terjadi proses dimana membran mukosa akan mengikat lebih kuat dan menjadi kurang permeabel. Proses tersebut menyebabkan peningkatan proteksi mukosa terhadap mikroorganisme dan zat kimia iritan. Dosis tinggi tannin menyebabkan efek tersebut berlebih sehingga dapat mengakibatkan iritasi pada membran mukosa usus.⁸

2.2. Gaster

2.2.1. Anatomi dan Fisiologi Gaster

Gaster terbentang dari permukaan bawah arcus costalis sinistra sampai region epigastrica dan umbilicalis. Secara anatomi gaster berbentuk huruf J dan mempunyai 2 lubang, ostium cardiacum dan ostium pyloricum ; dua curvature, curvature major dan curvature minor ; dan dua dinding, paries anterior dan paries posterior. Gaster dibagi

menjadi beberapa bagian. Bagian pertama adalah kardia yang terletak di sekitar muara esofagus. Berikutnya adalah fundus gastricum yang berbentuk kubah, terletak di sebelah kiri ostium cardiacum. Corpus gastricum terbentang dari ostium cardiacum sampai incisura angularis. Antrum pyloricum terbentang dari incisura angularis sampai pylorus. Pylorus merupakan bagian gaster yang berbentuk tubuler. Dinding otot pylorus yang tebal membentuk musculus sphincter pyloricus. Musculus ini berfungsi untuk mengatur pengosongan gaster melalui ostium pyloricum menuju duodenum.^{20,21}

Fungsi motorik dari gaster ada tiga yaitu penyimpanan sejumlah besar makanan sampai dapat diproses dalam duodenum, pencampuran makanan dengan sekresi dari gaster sampai membentuk suatu campuran setengah cair yang disebut chymus, dan pengaturan kecepatan pengiriman chymus ke duodenum sehingga pencernaan dan absorpsi yang efisien dapat berlangsung.^{20,22} Kapasitas gaster dalam penyimpanan makanan sekitar 1500 ml. Selanjutnya terjadi pencampuran makanan akibat gerakan cincin konstriktif peristaltik. Mekanisme pengiriman chymus ke duodenum ditimbulkan oleh kontraksi peristaltik yang kuat pada antrum pyloricum.²²

2.2.2. Histologi Gaster

Dinding gaster terdiri atas lapisan mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa.²³ Proses absorpsi yang terjadi pada gaster umumnya sangat rendah. Derajat absorpsi yang rendah ini terutama

disebabkan oleh dua gambaran spesifik dari mukosa gaster. Gaster dilapisi oleh sel – sel mukosa resisten yang mensekresi mukus yang sangat kental dan lekat. Selain itu, mukosa gaster mempunyai sambungan yang sangat rapat antara sel – sel epitel yang berdekatan.²²

Mukosa gaster terdiri atas tiga lapisan yaitu epitel, lamina propria, dan muskularis mukosa. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel kolumnar simplex. Epitel ini meluas ke dalam dan melapisi foveola gastrica yang merupakan invaginasi epitel permukaan. Mukosa gaster juga ditutupi lapisan mukus yang melindungi epitel terhadap proses abrasi oleh makanan. Selain itu, lapisan mukus yang disekresi oleh sel – sel mukosa tersebut juga sebagai sawar yang melindungi mukosa dari pencernaan oleh asam dan enzim hidrolitik.^{23,24}

Proses pencernaan secara kimiawi di gaster dibantu oleh enzim yang disekresi oleh sel – sel yang terdapat di kelenjar gaster. Kelenjar ini terdapat dari bagian kardiaka gaster sampai pylorus. Kelenjar kardiaka berbentuk tubuler di sekitar batas esofagus – gaster, menghasilkan gastrin, hormon polipeptida yang merangsang sekresi kelenjar di korpus dan mempengaruhi motilitas gaster. Kelenjar pada fundus dan korpus disebut juga sebagai kelenjar oksintik. Pada kelenjar ini banyak terdapat sel – sel. Dua sel utama pada kelenjar ini adalah sel parietal yang mensekresi HCl dan sel zimogen yang mensekresi enzim Pepsin. Sel – sel lainnya berfungsi untuk mensekresi mukus. Kelenjar Pylorus

jumlahnya lebih sedikit, berfungsi untuk mensekresikan mukus dan sedikit enzim dan HCl.^{23,24}

Celah di sekitar kelenjar gaster dipenuhi oleh jaringan ikat longgar yang disebut lamina propria. Susunannya terdiri dari serat retikuler, kolagen, dan sedikit elastin. Lamina propria juga mengandung otot polos, sehingga kontraksinya dapat membantu pengeluaran sekret kelenjar gaster.²³

Lapisan tebal tepat di bawah muskularis mukosa adalah submukosa. Submukosa mengandung jaringan ikat yang lebih padat dengan lebih banyak serat kolagen dan elastin. Tidak terdapat kelenjar. Di bagian dasar dari submukosa terdapat ganglion parasimpatis pleksus Meissner.²³

Lapisan muskularis gaster terdiri atas tiga lapis otot polos yang berbentuk oblique, sirkular, dan longitudinal. Di antara lapisan otot sirkular dan longitudinal terdapat pleksus Mienterikus (Auerbach). Pleksus tersebut bekerja secara sinergis dengan pleksus Meissner untuk mengatur gerakan peristaltik gaster.²³

2.3. Duodenum

2.3.1. Anatomi dan Fisiologi Duodenum

Intestinum tenue terbagi atas tiga bagian yaitu duodenum, jejunum, dan ileum. Duodenum merupakan bagian terpendek, terlebar, dan paling mantap kedudukannya. Lintasannya berbentuk huruf C dengan panjang sekitar 25cm. Duodenum berawal dari distal pylorus di sebelah kanan dan berakhir pada duodenojejunal junction. Letaknya melengkung di sekitar caput pancreaticus. Sebagian besar terletak retroperitoneal dan terikat erat pada dinding dorsal abdomen.^{20,21} Pada duodenum juga terdapat papilla duodenalis mayor yang merupakan muara duktus biliaris dan duktus pankreatikus, dan papilla duodenalis minor yang merupakan muara dari duktus pankreatikus accesorius.²⁵

Intestinum tenue berfungsi melanjutkan proses pencernaan chymus dibantu oleh enzim – enzim yang dihasilkan mukosanya dan yang disekresi hepar dan pankreas ke dalam lumennya, absorpsi selektif nutrient ke dalam darah dan kapiler limfe, dan mengangkut chymus dari gaster menuju kolon. Kelenjar duodenal juga menghasilkan hormone polipeptida yang menghambat sekresi HCl oleh sel parietal gaster dan meningkatkan proliferasi epitel.²³

2.3.2. Histologi Duodenum

Efisiensi fungsi absorpsi intestinum tenue ditingkatkan oleh sejumlah struktur yang meningkatkan permukaan total dari lapisan mukosa.

Struktur yang paling mencolok adalah plika sirkularis yaitu lipatan atau peninggian mukosa (dengan inti submukosa) permanen, di sepanjang lumen usus. Adanya vili intestinalis menjadikan perluasan mukosa menjadi lebih efektif. Mereka terdapat di duodenum dan jejunum proksimal. Pembesaran luas permukaan dapat pula terjadi melalui invaginasi mukosa di antara basis vili, disebut kripte Lieberkuhn atau kelenjar intestinal.²⁴

Dinding intestinum tenue terdiri atas empat lapisan konsentris : mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa. Permukaan mukosa intestinum tenue dilapisi epitel kolumnar simplex dengan tiga jenis sel : sel absorptif, sel goblet, dan sel enteroendokrin. Sel absorptif berbentuk tubuler, dengan striated border yang ditutupi selubung glikokaliks tebal. Sel goblet yang mensekresi mukus dan sel enteroendokrin tersebar di antara sel – sel absorptif. Sel enteroendokrin berfungsi memproduksi hormon seperti kolesistokinin, gastrin, motilin, sekretin, dan polipeptida intestinal vasoaktif.^{23,24}

Kelenjar Brunner yang mensekresikan mukus, terdapat pada lapisan submukosa. Fungsi mukus tersebut untuk melindungi mukosa duodenum terhadap efek yang berpotensi merusak dari sekresi gaster yang asam. Fungsi ini juga dibantu adanya ion – ion bikarbonat yang alkalis yang mampu menetralkan chymus asam yang memasuki duodenum. Kelenjar Brunner juga mengandung Epidermal Growth Factor (EGF) sehingga memungkinkan timbulnya regenerasi mukosa setelah mengalami jejas.²⁴

Lapisan muskularis intestinum tenue terdiri atas otot polos yang berbentuk sirkular dalam dan longitudinal luar. Di antara kedua lapisan otot tersebut terdapat ganglion parasimpatis pleksus Mienterikus (Auerbach).²³

2.4. Jejas pada Gastrointestinal

Radang merupakan reaksi jaringan hidup terhadap semua bentuk jejas. Dalam reaksi ini ikut berperan pembuluh darah, saraf, cairan, dan sel – sel tubuh di tempat jejas. Berdasarkan waktu kejadiannya, radang diklasifikasikan menjadi radang akut dan kronik. Radang akut merupakan reaksi jaringan yang segera sebagai respon terhadap agen jejas. Sedangkan radang kronik disebabkan oleh rangsangan yang menetap, seringkali selama beberapa minggu atau bulan, menyebabkan infiltrasi mononukleus dan proliferasi fibroblast.²⁵

Peradangan akut pada gaster disebut gastritis akut. Selain oleh obat, kelainan ini dapat disebabkan juga oleh endotoksin bakteri, kafein, dan alcohol. Bahan–bahan tersebut menyebabkan eksfoliasi sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif terhadap serangan asam. Efeknya kemungkinan diperantarai penghambatan sintesis prostaglandin.²⁶

Tergantung pada derajat beratnya, respon mukosa bervariasi dari vasodilatasi dan edema lamina propria, sampai erosi dan perdarahan. Erosi merupakan daerah yang kehilangan sebagian mukosa, kebalikan dari ulkus dimana yang hilang seluruh tebal mukosa. Erosi pada gastritis akut sering multiple dengan perdarahan yang berat serta mengancam hidup penderita.

Namun, melalui proses regenerasi yang cepat, erosi dapat menghilang setelah 24 – 48 jam perdarahan.²⁵

Mukosa gaster memiliki kemampuan luar biasa dalam memelihara keutuhan epitel setelah terjadinya jejas superficial. Pemulihan terjadi dengan migrasi sel – sel dari dalam foveola gastrica melalui proses yang disebut restitusi mukosa gaster. Epitel yang masih baik di sepertiga bagian bawah dirangsang untuk bermigrasi di atas lamina basal bagian yang cedera dari epitel permukaan. Dalam setengah jam, lamina basal telah ditutupi selapis tipis sel – sel yang kemudian bertambah tinggi dan memperoleh kembali aktivitas sekresinya.²³

Manifestasi klinis dari gastritis dapat bervariasi dari keluhan abdomen yang tidak jelas, seperti anoreksia, bersendawa, atau mual, sampai gejala yang lebih berat seperti nyeri epigastrium, muntah, perdarahan, dan hematemesis.²⁶ Gambaran endoskopi yang dapat dijumpai adalah eritema, eksudatif, perdarahan, dan *edematous rugae*. Perubahan histopatologi selain menggambarkan perubahan morfologi juga menggambarkan proses yang mendasarinya. Perubahan – perubahan yang terjadi berupa degradasi epitel, hiperplasia foveolar, infiltrasi netrofil, inflamasi sel mononuklear, folikel limfoid, atropi, intestinal metaplasia, hiperplasia sel endokrin, dan kerusakan sel parietal.²⁷

Berbeda dengan gastritis, peradangan pada duodenum disebut duodenitis. Peradangan ini disebabkan obat – obatan, infeksi bakteri maupun sekresi dari gaster yang terlalu asam. Bahan tersebut menyebabkan iritasi pada mukosa duodenum dan menyebabkan hilangnya epitel superfisial hingga lapisan

yang lebih dalam. Duodenitis dianggap merupakan fase awal atau fase akhir dari ulkus duodenum yang mengalami penyembuhan.²⁸

Proses regenerasi epitel dan pemulihan jaringan setelah jejas pada intestinum tenue dikendalikan oleh *Epidermal Growth Factor* (EGF). EGF ini disekresikan oleh kelenjar Brunner. Dalam tractus gastrointestinal, EGF memodulasi sekresi asam oleh sel oksintik gaster dan mempengaruhi kecepatan proliferasi sel dalam kriptus usus. Namun, mekanisme bagaimana EGF merangsang sintesis DNA dan pembelahan sel belum diketahui.²³

Manifestasi dari peradangan duodenum tidak berbeda dari peradangan gaster yaitu gejala dispepsia dengan variasi ringan sampai berat. Pada pemeriksaan endoskopi juga ditemukan tanda – tanda kongesti mukosa. Pemeriksaan histopatologi mukosa dapat ditemukan infiltrasi sel – sel radang pada lapisan superfisial yang dapat sampai pada lamina propria, erosi – erosi mukosa, dan hilangnya bentuk normal jonjot usus.²⁷

2.5. Pengaruh Valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap Gastrointestinal

Efek toksik tanaman herbal terhadap tractus gastrointestinal sebagian besar disebabkan oleh adanya iritasi mukosa di mana terjadi peningkatan pengelupasan sel epitel permukaan. Berbagai senyawa kimia bertanggung jawab terhadap proses tersebut. Salah satu senyawa tersebut adalah tannin.

Tannin merupakan senyawa kimia yang terkandung di dalam valerian. Memiliki berat molekul yang besar, afinitas yang kuat terhadap protein, dan daya kelarutan lemak yang rendah. Akibatnya tannin diabsorpsi lebih sedikit dalam tractus gastrointestinal.⁸

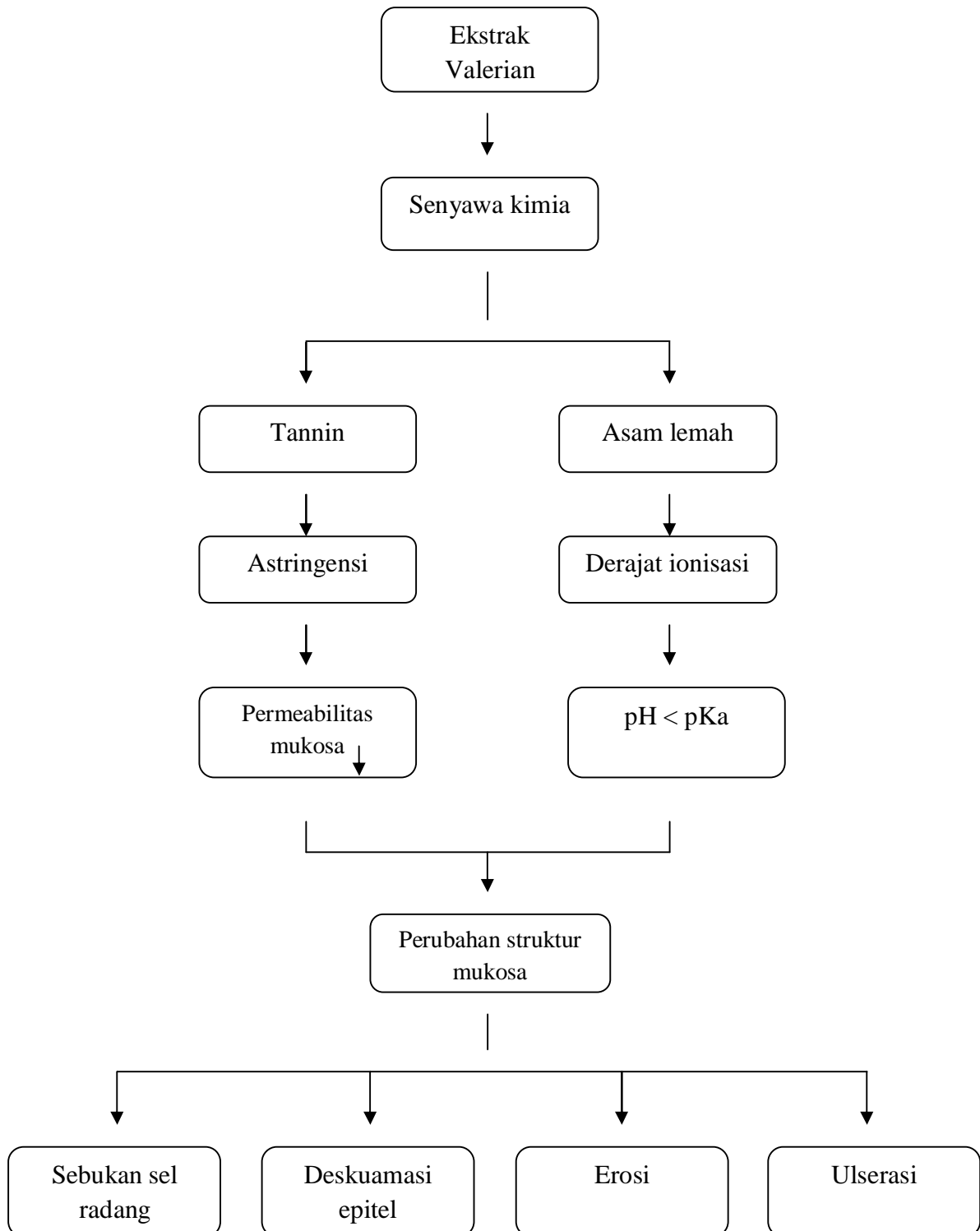
Tannin termasuk senyawa polifenol dan terdiri dari dua jenis yaitu hidrolisa tannin dan kondensasi tannin. Hidrolisa tannin terdiri atas molekul gallotannins dan ellagitannins. Sedangkan kondensasi tannin merupakan suatu polimer flavan yang tidak mengalami hidrolisa. Kondensasi tannin ini yang banyak terkandung dalam tanaman herbal.²⁹

Efektivitas dari tannin tergantung dari dosisnya. Tannin dapat bermanfaat sebagai antihelmintik dan antimikroba. Sebagai antihelmintik, tannin terbukti mengurangi jumlah telur parasit yang tampak dari sekresi di feces.³⁰ Efek antimikroba didapatkan karena tannin dapat menyebabkan terbentuknya lapisan pelindung dari koagulasi protein pada mukosa intestinal, sehingga melindungi vili dari kolonisasi mikroba.⁸

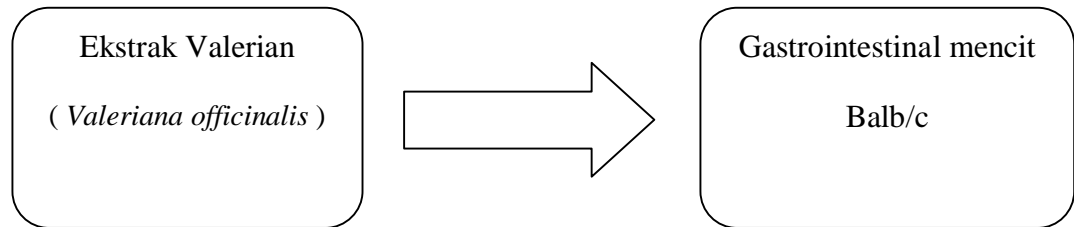
Tannin dalam dosis tinggi dapat menimbulkan efek samping hingga toksik. Bila melewati membrane mukosa usus, tannin akan bereaksi dan berikatan dengan protein pada mukus dan sel epitel mukosa. Membran mukosa akan mengikat lebih kuat dan menjadi kurang permeabel. Dosis tinggi dari tannin dapat menimbulkan efek tersebut berlebih, sehingga mengakibatkan iritasi pada membrane mukosa usus. Komponen dari kondensasi tannin juga dapat merusak mukosa tractus gastrointestinal, serta mengurangi absorpsi zat – zat makanan dan beberapa asam amino esensial terutama methionin dan lysin.⁸

Untuk itu, tanaman herbal dengan kandungan tannin yang tinggi sebaiknya tidak diberikan pada kondisi inflamasi atau ulserasi tractus gastrointestinal.

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



2.8. Hipotesis Penelitian

1. Hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa gaster dan duodenum berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja pada kelompok kontrol menunjukkan tidak ada perubahan patologis
2. Hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa gaster dan duodenum berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja pada kelompok perlakuan menunjukkan perubahan patologis sesuai tingkatan dosis yang diberikan
3. Hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa gaster dan duodenum berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja pada kelompok kontrol lebih baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan

