

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obat analgesik antipiretik seperti aspirin termasuk dalam daftar obat bebas. Hal ini akan menyebabkan meningkatnya produksi dan berakibat semakin luasnya penggunaan obat analgetik antipiretik seperti aspirin. Aspirin obat prototype golongan OAINS (obat anti-inflamasi nonstreoid) yang paling banyak digunakan di masyarakat . Meski banyak manfaat yang diperoleh dari terapi menggunakan aspirin tapi seperti obat-obatan pada umumnya aspirin memiliki efek samping yang perlu diperhatikan dengan teliti sehingga prinsip terapi yang rasional bisa dilakukan. Resiko penggunaan Aspirin yang tidak terkontrol mungkin lebih besar dari pada keuntungannya (Medicastore, 2004).

Salah satu kerugian aspirin yang paling sering terjadi adalah induksi ulkus lambung atau ulkus peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Mekanisme kerusakan pada lambung oleh OAINS terjadi melalui berbagai mekanisme. OAINS menimbulkan iritasi yang bersifat lokal yang mengakibatkan terjadinya difusi kembali asam lambung ke dalam mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu OAINS juga menghambat sintesa prostaglandin yang

merupakan salah satu aspek pertahanan mukosa lambung di samping mukus, bikarbonat, resistensi mukosa, dan aliran darah mukosa (Andika, 2008).

Menurut WHO, negara-negara di Afrika, Asia dan Amerika Latin menggunakan obat herbal sebagai pelengkap pengobatan primer yang mereka terima. Bahkan di Afrika, sebanyak 80% dari populasi menggunakan obat herbal untuk pengobatan primer (WHO, 2003).

Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern jika digunakan secara tepat, yang meliputi kebenaran bahan, ketepatan dosis, ketepatan waktu penggunaan, ketepatan cara penggunaan, ketepatan telaah informasi, dan tanpa penyalahgunaan obat tradisional itu sendiri (Lusia, 2006).

Akar manis telah digunakan sebagai *demulcent* dan *emolien* selama 2.000 tahun untuk membantu menghilangkan ulkus yang ada dalam lapisan mukosa. *Saponin* dalam akar manis yang lebih dikenal dengan nama *Glycyrrhizin* (sebagai carbenexolone sodium) mempercepat hilangnya ulkus lambung (Thorne Research Inc, 2005).

Sejak abad ke-14, *Licorice* atau Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra*) berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit tukak lambung. Dalam penelitian dengan placebo sebagai kontrol, 70 pasien dengan endoskopi yang dikonfirmasi ulkus lambung dan duodenum diberi carbeneloxone sodium (*glycyrrhizin*, salah satu zat aktif dalam akar manis) 300mg atau plasebo

selama 7 hari pertama, diikuti 150mg perhari sampai 3-5 minggu. Peneliti menyimpulkan bahwa carbeneloxone sodium (*glycyrrizin*) meningkatkan pH antrum lambung dari 1,1 menjadi 6,0 dan mengurangi sekresi histamin yang menginduksi sekresi asam lambung pada pH 3 dan 5. Hasilnya 70% ulkus pada kelompok pemberian *glycyrrizin* mengalami perbaikan dalam 3-5 minggu dari permulaan terapi. Dibanding 36% yang mendapat placebo (Thorne Research Inc, 2005).

Glycyrrhizin spesifik mengurangi penurunan kadar prostaglandin E (PGE). Kadar PGE yang rendah berhubungan dengan keadaan perut seperti *kolik*, inflamasi perut, dan ulkus dengan mengurangi penurunan prostaglandin E tubuh maka *glycyrrhizin* menyediakan lebih banyak PGE yang bersirkulasi pada darah. Peningkatan kadar PGE akan meningkatkan produksi mukus dan mengurangi produksi asam lambung. Sehingga efek ini membantu melindungi jaringan lambung, sehingga nyata bahwa akar manis dapat digunakan untuk perawatan ulkus (Tanaka *et al.*, 2001)

Deglycyrrhizinated licorice formulations dari *licorice* (DGL) yaitu ekstrak akar manis yang dihilangkan *glycyrrhizin*-nya, yang diproduksi untuk menghilangkan efek samping akar manis yang sebagian besar diperantarai *glycyrrhizin*, digunakan untuk perawatan ulkus dengan cara tanpa menurunkan asam lambung tapi dengan cara meningkatkan produksi mukus dan suplai darah ke mukosa lambung (Thorne Research Inc, 2005).

B. Perumusan Masalah

Perumusan masalah pada penelitian ini adalah: “Apakah pemberian ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) peroral dapat mengurangi kerusakan dinding lambung menciit yang diinduksi aspirin ?”

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) peroral dapat mengurangi kerusakan dinding lambung menciit yang diinduksi aspirin.

D. Manfaat Penelitian

1. Aspek teoritis
 - a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap kerusakan dinding lambung menciit yang diinduksi aspirin.
 - b. Penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut.
2. Aspek aplikatif
 - a. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk menggunakan ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) sebagai obat alternatif untuk pengobatan lambung.

- b. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang efek samping penggunaan aspirin.



BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra* L.)

a. Klasifikasi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Fabales</i>
Family	: <i>Fabaceae /leguminoceae</i>
Genus	: <i>Glycyrrhiza</i> L.
Species	: <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Wikipedia, 2008).

b. Deskripsi tumbuhan

Akar manis atau '*Licorice*' atau '*Liquorice*' adalah akar *Glycyrrhiza glabra*. Tanaman akar manis ini merupakan tanaman sejenis polong-polongan. Nama *liquorice* berasal dari bahasa Yunani kuno yang artinya "akar manis". Akar manis termasuk tanaman tahunan berbentuk tera dan dapat tumbuh sampai satu meter dengan daun yang tumbuh seperti sayap (*pinnate*) yang panjangnya 7 sampai

15 cm. Daun-daunnya dapat berjumlah 9-17 helai dalam satu cabang. Bunga akar manis tersusun secara *inflorescens* (berkelompok dalam satu cabang), warnanya berkisar dari keunguan sampai putih kebiru-biruan serta berukuran panjang 0,8-1,2 cm. Buah akar manis berpolong dan berbentuk panjang sekitar 2-3 cm, dan mengandung biji (Wikipedia, 2008).

Akar manis tumbuh di negara subtropis, tropis, dan daerah yang bertemperatur hangat di seluruh dunia, terutama di negara mediteranian (Crouse, 2007).

c. Kandungan kimia dan kegunaan

Komposisi kimia akar manis adalah *glycyrrhizin*, *glycyrrhetic acid*, *flavonoids*, *asparagine*, *iso-flavonoids*, dan *chalcones* (Murray, 1998).

Glycyrrhizin zat aktif yang terdapat dalam akar manis spesifik mengurangi penurunan prostaglandin E (PGE). Kadar PGE yang rendah berhubungan dengan keadaan perut seperti kolik, inflamasi perut, dan ulkus. Dengan mengurangi penurunan prostaglandin E tubuh maka *glycyrrhizin* menyediakan lebih banyak PGE yang bersirkulasi pada darah. Dari peningkatan kadar PGE maka akan meningkatkan produksi mukus dan mengurangi produksi asam lambung. Sehingga efek ini membantu melindungi jaringan lambung, sehingga nyata bahwa akar manis dapat digunakan untuk perawatan ulkus (Tanaka *et al.*, 2001).

Akar manis juga telah digunakan sebagai *demulcent* dan *emolien* selama 2.000 tahun untuk membantu menghilangkan ulkus yang ada dalam lapisan mukosa. *Glycyrrhizin* (sebagai carbenexolone sodium) mempercepat hilangnya ulkus lambung (Thorne Research Inc, 2005).

2. Lambung

Lambung merupakan pembesaran saluran pencernaan yang membentuk kantong. Lambung dibagi oleh ahli anatomi menjadi empat bagian, yaitu bagian *fundus*, *kardiak*, *corpus*, dan *pilorus*. Bagian *kardiak* mengelilingi *lower esophageal sphincter*. Bagian bulat yang terletak diatas dan disebelah kiri bagian *kardiak* adalah *fundus*. Di bawah *fundus* adalah bagian pusat yang terbesar dari lambung, yang disebut dengan *corpus* lambung. Bagian yang menyempit, pada daerah inferior adalah *pilorus*. Tepi bagian tengah yang berbentuk cekung dari lambung disebut dengan *curvatura minor*. Tepi bagian lateral (samping) yang berbentuk cembung disebut dengan *curvatura mayor*. Pilorus berkomunikasi dengan bagian duodenum dari usus halus melalui *sphincter* yang disebut dengan *sphincter pilorus* (Vira, 2008).

Pemeriksaan mikroskopis Lapisan-lapisan lambung terdiri dari :

a. Tunika mukosa.

Terdiri dari tiga lapis yaitu :

1) Epitel permukaan.

Mukosa menampilkan lapisan epitel kolumna yang sederhana (sel permukaan mukosa) mengandung banyak lubang sempit yang memanjang sampai lamina propria yang disebut *gastric pits* (Vira, 2008).

2) Lamina propia.

Lamina propia merupakan jaringan pengikat longgar yang mengandung pembuluh darah, limfe, kelenjar serta sel-sel jaringan ikat seperti plasmosit dan limfosit (Leeson, 1996).

3) Lamina muskularis mukosa.

Lapisan muskularis mukosa terdiri dari dua lapis otot polos, yang dalam tersusun melingkar dan lapisan luar yang memanjang. Pada daerah tertentu terdapat lapisan luar ketiga yang berjalan serong (Leeson, 1996).

b. Tunika sub mukosa

Tersusun atas jaringan ikat lunak dengan serat kolagen dan elastin yang menghubungkan mukosa dengan muskularis (Vira, 2008). Selain fibroblas, terdapat pula kumpulan limfosit dan sel plasma terutama dekat kardia dan pilorus. Tunika submukosa mengandung pembuluh darah, limfe dan saraf perifer dari plexus submukosa (Leeson, 1996). Kelompok kecil ganglia parasimpatis dari plexus submukosa (*meissner*) juga tampak pada daerah yang lebih dalam submukosa (Di fiore, 1996).

c. Tunika muskularis

Tunika muskularis pada lambung tidak seperti daerah lain pada saluran pencernaan, lambung mempunyai tiga lapisan muskularis halus meliputi lapisan longitudinal di sebelah luar, lapisan tengah sirkuler yang merupakan lanjutan dari kedua lapisan otot oesofagus dan ditambah lapisan *oblik* berbentuk lengkungan otot yang berjalan dari *kardia* mengitari *fundus* dan *korpus*. Pada *pilorus* lapisan sirkular tengah menebal sebagai *sfincter pilorus* (Leeson, 1996). Diantara lapis otot polos sirkuler dan longitudinal terdapat pleksus mienterikus (*Auerbach*) yang terdiri atas gangliom parasimpatis dan serat-serat saraf (Di fiore, 1996).

d. Tunika serosa

Lapisan yang menutupi lambung bagian luar adalah selapis mesotel gepeng bagian peritonium visceral. Tunika serosa pada *kurvatura mayor* dan *kurvatura minor* bersatu dengan *mesenterium mayor* dan *minor* (Leeson, 1996).

Mukosa Lambung ditutupi oleh mukus pelumas hasil sekresi dari sel epitel permukaan lambung yang melindungi epitel dari abrasi oleh makanan. Selain berfungsi sebagai pelumas, lapisan mukus ini juga berfungsi sebagai sawar yang melindungi mukosa lambung dari asam dan enzim hidrolitik dari getah lambung (Faucet, 2002).

Ketidakseimbangan antara faktor agresif (perusak) dan faktor defensif (pertahanan) mukosa lambung dapat mengakibatkan terjadinya

kerusakan mukosa lambung. Faktor agresif yang merusak mukosa lambung yaitu asam lambung, pepsin, garam empedu, rokok, etanol, *H. Pylory*, leukotrin B4, dan zat *ulcerogenik* (aspirin, OAINS atau obat anti-inflamasi non steroid, kortikosteroid dosis tinggi). Selain itu stress juga merupakan faktor agresif yang menginduksi terjadinya destruksi mukosa lambung karena efeknya yang merangsang nervus vagus (Price & Wilson, 2006). Sedangkan faktor defensif yang melindungi mukosa lambung yaitu lapisan mukus dan bikarbonat pada permukaan mukosa, resistensi mukosa, aliran darah mukosa, dan prostlagandin. Prostlagandin sebagai faktor defensif mampu meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, meningkatkan aliran darah mukosa, meningkatkan resistensi mukosa dan mempercepat pertumbuhan dan pembelahan sel.

Mekanisme sekresi asam lambung oleh sel parietal dimulai dari Transpor H^+ dari sitoplasma ke dalam lumen kanalikuli ditimbulkan oleh $H^+ - K^+$ ATPase sel parietalis. $H^+ - K^+$ ATPase di dalam membran mukosa sel parietalis yang mengangkut H^+ yang berasal dari ionisasi air. H^+ yang terbentuk dari ionisasi akan segera disekresi secara transpor aktif ke dalam getah lambung dalam pertukaran dengan K^+ oleh $H^+ - K^+$ ATPase. Tenaga bagi transport H^+ diperoleh dengan menghidrolisis ATP (Ganong, 1995).

Cl^- juga ditranspor aktif ke dalam getah lambung. Bagi tiap H^+ yang disekresi, suatu OH^- tetap didalam sel. OH^- yang terbentuk akan dinetralisir oleh H^+ yang terbentuk oleh disosiasi asam karbonat (system

buffer asam karbonat). Sedangkan HCO_3^- yang terbentuk dari disosiasi memasuki cairan interstitial yang digantikan oleh Cl^- yang berdifusi dari cairan interstitial ke dalam sel parietal (Ganong, 1995).

Sekresi asam dirangsang oleh histamin melalui reseptor H_2 , oleh asetilkolin melalui reseptor muskarinik M_1 , oleh gastrin melalui reseptor gastrin dan dihambat oleh prostaglandin E_2 melalui reseptor PGE_2 di dalam membrane sel parietalis. Reseptor H_2 dan meningkatkan siklus AMP intrasel, sedangkan reseptor PGE_2 mengurangi siklus AMP sedangkan reseptor muskarinik dan reseptor gastrin menimbulkan efeknya dengan meningkatkan Ca^{2+} bebas intrasel (Ganong, 1995).

Gastritis adalah proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung (Hirlan, 2001). Morfologi gastritis ringan akut berupa hiperemi ringan dan edema kadang-kadang terjadi pelepasan mukosa setempat dan jarang seluruh lapisan mukosa. Kelainan seperti itu hampir selalu disertai perdarahan. Gastritis akut erosif selalu ditandai infiltrasi sel radang yang mencolok dan berbatas tegas dengan bagian yang mengandung darah yang tercerna (Robins & Kumar, 1995).

Ulkus lambung adalah suatu gambaran bulat atau semi ovale pada permukaan mukosa lambung sehingga kontinuitas mukosa lambung terputus pada daerah ulkus dan diskontinuitas terjadi sampai lapisan dibawah epitel permukaan (Pangearepan, 2001). Morfologi ulkus baik lambung maupun duodenum secara makroskopis memiliki gambaran yang sama yaitu berbentuk bulat tapi batas tajam mengenai mukosa

sampai sub mukosa biasanya sampai muscularis. Sedangkan gambaran histologisnya bervariasi tergantung aktivitasnya, kronisitas dan derajat penyembuhannya. Pada waktu fase aktif 4 zona dapat ditemukan : (1) pada dasardan tepi ulkus terdapat lapisan tipis bahan nekrotik fibrinoid, yang di bawahnya tampak (2) daerah aktif dengan peradangan spesifik dengan sel-sel PMN dominan, dibawahnya lagi (3) jaringan granulasi aktif (4) Bagian terdalam, lebih padat fibrosis dengan jaringan parut kolagen yang dibatasi permukaan serosa (Robins & Kumar, 1995).

3. Aspirin

OAINS (obat anti-inflamasi nonstreoid) merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, bahkan beberapa obat sangat berbeda secara kimia. Walaupun demikian, obat-obat ini mempunyai banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Prototype obat golongan ini adalah aspirin, karena itu OAINS sering juga disebut sebagai obat-obat mirip aspirin atau *aspirin-like drug* (Andika, 2008).

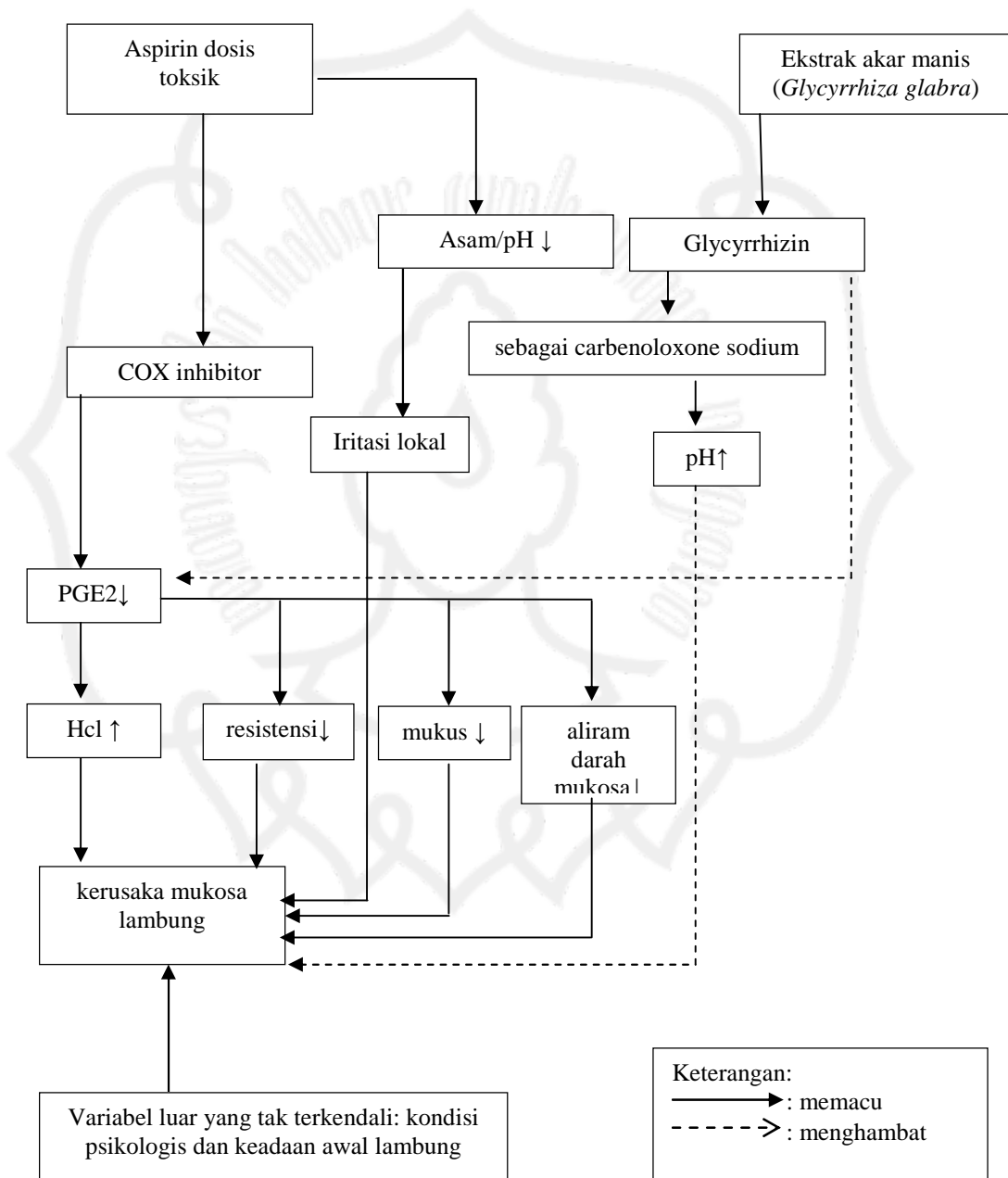
Aspirin adalah analgesik, antipiretik dan anti-inflamasi yang sangat luas digunakan. Selain sebagai prototype OAINS, obat ini merupakan standar dalam menilai OAINS lain. Selain itu Aspirin juga digunakan sebagai Antipiresis, analgesik, demam reumatik akut, arthritis rheumatoid, mencegah thrombus coroner dan thrombus vena lain (Wilmana P.F, 2002). Aspirin diminum peroral cepat diabsorpsi dari lambung dan usus halus bagian atas, kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 1-2 jam lalu dihidrolisis menjadi asam asetat dan salisilat

oleh esterase di dalam jaringan dan darah. Salisilat terikat albumin, tetapi karena konsentrasi salisilat dalam serum meningkat, sebagian besar tidak terikat dan terdapat dalam jaringan. Salisilat yang berasal dari hidrolisis aspirin diekskresikan dalam bentuk tidak berubah, tetapi sebagian besar dikonversi menjadi konjugat yang larut dalam air, yang cepat dibersihkan oleh ginjal (Katzung, 1998).

Efektivitas aspirin terutama disebabkan oleh kemampuannya menghambat biosintesa prostaglandin. Kerjanya menghambat enzim *siklooksigenase (prostaglandin sintetase)*, yang mengkatalisis perubahan asam arakhidonat menjadi senyawa endoperoksida. Pada dosis tepat obat ini akan menurunkan pembentukan prostaglandin maupun *tromboksan A2*. Tak ada bukti bahwa aspirin adalah penghambat selektif *COX 2*. Sebagian besar dari dosis anti inflamasi aspirin cepat diasetilasi membentuk metabolit aktif salisilat. Salisilat menghambat sintesis prostaglandin secara reversibel (Katzung, 1998).

Efek samping aspirin terhadap saluran cerna : efek samping utama adalah gangguan pada lambung. Gastritis yang timbul pada aspirin mungkin disebabkan iritasi mukosa lambung yang tidak larut atau karena penghambatan prostaglandin aspek pertahanan mukosa lambung disamping mukus, bikarbonat, resistensi mukosa, dan aliran darah mukosa (Katzung, 1998).

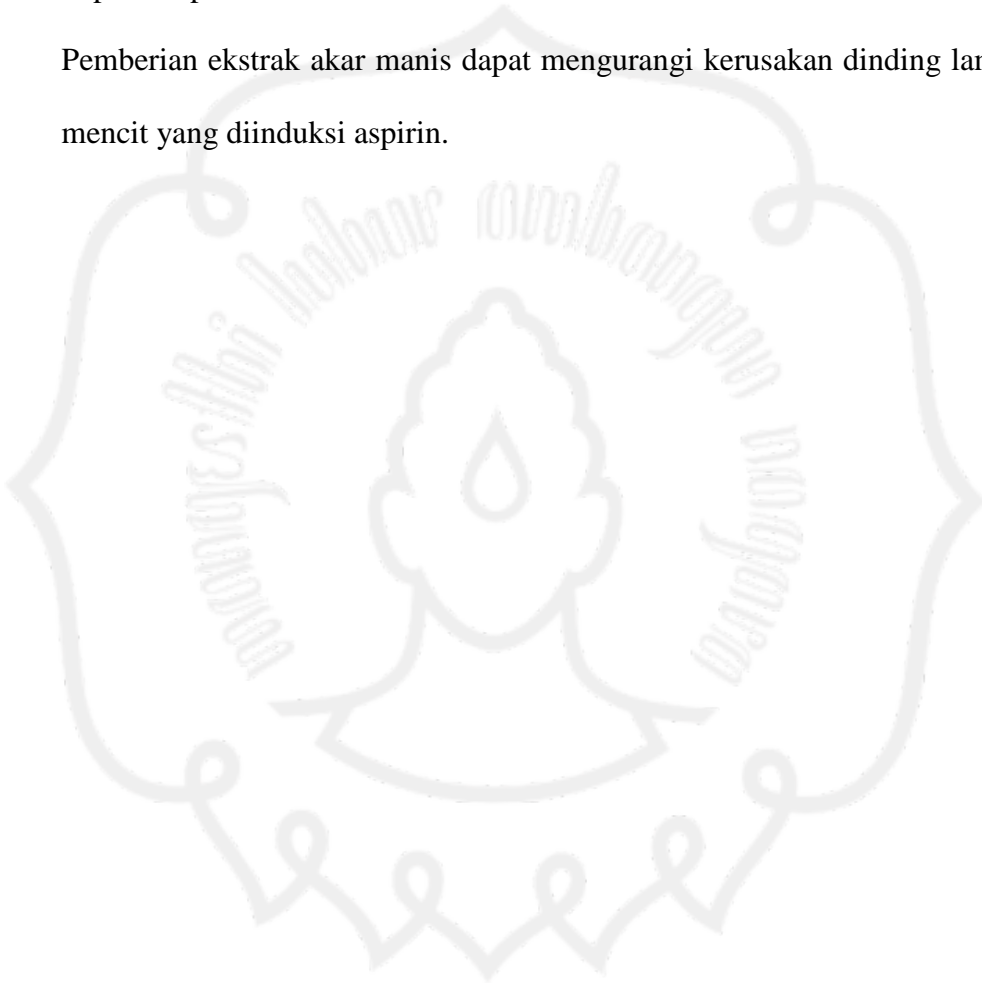
B. Kerangka Pemikiran



C. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

Pemberian ekstrak akar manis dapat mengurangi kerusakan dinding lambung mencit yang diinduksi aspirin.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat penelitian eksperimental murni (*The post test only control group design*).

B. Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

C. Subyek Penelitian

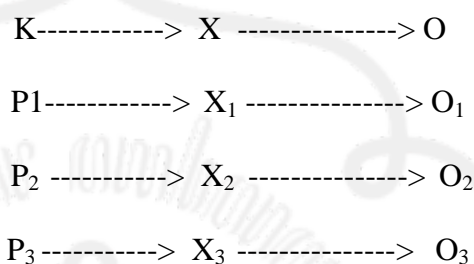
Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) galur *Swiss webster* jantan sebanyak 24 ekor, berumur 2-3 bulan dengan berat badan ± 20 g. Jumlah mencit diperhitungkan dengan rumus Federer yaitu $(k-1)(n-1) \geq 15$ dengan k = jumlah kelompok perlakuan, n = jumlah mencit untuk tiap kelompok perlakuan (Arkeman, 2006). Jadi dalam penelitian ini dihitung dengan rumus Federer $(4-1) \times (6-1) = 15$ (memenuhi rumus Federer). Jumlah kelompok perlakuan pada penelitian ini sebanyak 4 kelompok, dan masing-masing kelompok terdiri dari 6 mencit.

D. Teknik sampling

Pengambilan sampel dilakukan secara *Incidental sampling*, sedangkan pembagian kelompok dilakukan secara randomisasi sampel.

E. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang dipakai adalah *The post test only control group design*.



Keterangan :

- K = Kelompok kontrol, terdiri dari 6 ekor mencit
- P₁ = Kelompok perlakuan 1, terdiri dari 6 ekor mencit
- P₂ = Kelompok perlakuan 2, terdiri dari 6 ekor mencit
- P₃ = Kelompok perlakuan 3, terdiri dari 6 ekor mencit
- X = Pemberian aquades 0,2 ml peroral 2 kali sehari selama 3 hari berturut-turut.
- X₁ = Pemberian aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit kemudian diberikan aquades 0,2 ml/20 g BB mencit peroral 1 kali sehari selama 3 hari berturut-turut.
- X₂ = Pemberian aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit kemudian diberi ekstrak akar manis dosis 14 µL peroral perhari, selama 3 hari berturut-turut.
- X₃ = Pemberian aspirin dosis 1,7 mg/20 g BB mencit kemudian

diberi ekstrak akar manis dosis 28 μ L selama 3 hari berturut-turut.

- O = Pengamatan histologis lambung pada kelompok K.
- O₁ = Pengamatan histologis lambung pada kelompok P1.
- O₂ = Pengamatan histologis lambung pada kelompok P2.
- O₃ = Pengamatan histologis lambung pada kelompok P3.

Sebelum diberi perlakuan, mencit diadaptasikan dulu selama satu minggu di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Setiap sebelum pemberian aspirin, mencit dipuasakan dahulu \pm 5 jam untuk mengosongkan lambung.

Pemberian ekstrak akar manis dilakukan \pm 10 menit setelah pemberian aspirin agar aspirin terabsorbsi lebih dahulu. Di luar jadwal perlakuan, mencit diberi makan pellet dan minum air PAM *ad libitum*.

F. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak akar manis. Skala pengukuran variabel ini adalah ordinal

2. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kerusakan dinding lambung mencit. Skala pengukuran variabel ini adalah ordinal.

3. Variabel luar

- a. Variabel luar yang dapat dikendalikan : variasi genetik, umur, berat badan, jenis kelamin, makanan dan minuman, dan suhu ruangan mencit.
- b. Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan : kondisi psikologis dan keadaan awal lambung mencit.

G. Definisi Operasional Variabel

1. Variabel bebas : ekstrak akar manis.

Ekstrak akar manis diberikan peroral dengan sonde lambung satu kali sehari selama 3 hari berturut-turut. Pemberian ekstrak akar manis dengan dosis sebesar 14 μ L diberikan pada kelompok perlakuan 2, dosis 28 μ L ekstrak akar manis diberikan pada kelompok perlakuan 3. Ekstrak akar manis diberikan 10 menit setelah pemberian aspirin.

2. Variabel terikat : kerusakan dinding lambung mencit.

Kerusakan dinding lambung mencit secara histologis adalah gambaran mikroskopis lambung mencit setelah diinduksi aspirin dan diberi ekstrak akar manis. Gambaran histologis lambung dapat digolongkan menjadi normal, kerusakan ringan, dan kerusakan berat

- a. Gambaran mikroskopis dikatakan normal jika tidak terlihat adanya tanda-tanda kerusakan ringan ataupun kerusakan berat.
- b. Gambaran mikroskopis lambung dikatakan mengalami kerusakan ringan jika terdapat tanda-tanda:
 - 1). Adanya hiperemia.

- 2). Edema disertai sekukan sel-sel radang pada lamina propia.
- 3). Dapat disertai pelepasan sel epitel mukosa bagian superfisial serta pendarahan. Pelepasan epitel disini perlu dibedakan apakah terjadi akibat aspirin atau karena trauma saat pengirisan dan kesalahan waktu pembuatan preparat dimana pelepasan yang disebabkan aspirin terdapat sekukan sel radang disekitar daerah pelepasan epitel.

c. Gambaran mikroskopis lambung dikatakan mengalami kerusakan berat jika selain terdapat tanda-tanda kerusakan ringan juga terdapat tanda-tanda : adanya pelepasan mukosa (yang melibatkan jaringan di bawah epitel), atau seluruh mukosa, atau bahkan dapat menembus tunika muskularis. Selain itu dapat pula terlihat tanda-tanda perdarahan.

Untuk keperluan perhitungan statistik maka gambaran mikroskopis normal diberi skor 0, kerusakan ringan diberi skor 1, dan kerusakan berat diberi skor 2.

3. Variabel luar.

a. Variabel luar yang dapat dikendalikan.

1) Variasi genetik.

Pada penelitian ini dipakai mencit (*Mus musculus*) galur *Swiss webster*.

2) Jenis kelamin.

Jenis kelamin mencit yang digunakan adalah jantan.

3) Umur.

Mencit yang digunakan dalam penelitian ini berumur 2-3 bulan.

4) Suhu udara.

Hewan percobaan diletakan dalam ruangan dengan suhu udara berkisar 25-38 C.

5) Berat badan.

Berat badan hewan percobaan ± 20 g.

6) Jenis makanan.

Makanan yang diberikan berupa pellet dan minuman dari air PAM.

b. Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan

1) Kondisi psikologis mencit

Kondisi psikologis mencit dipengaruhi oleh lingkungan sekitar. Lingkungan yang terlalu ramai, pemberian perlakuan yang berulang kali, dan perkelahian antar mencit dapat mempengaruhi kondisi psikologis mencit.

2) Keadaan awal lambung mencit

Keadaan awal lambung mencit tidak dapat dikendalikan karena peneliti tidak melakukan pemeriksaan lambung mencit sebelum mencit diberi perlakuan (termasuk kemungkinan adanya infeksi H.pylori).

H. Bahan dan Instrumentasi Penelitian

1. Alat :

- a. Kandang hewan percobaan.
- b. Timbangan mencit.
- c. Gelas ukur, pipet volume, dan pengaduk.
- d. Alat bedah hewan percobaan (*scalpel*, pinset, gunting, jarum, meja lilin).
- e. Sonde lambung.
- f. Alat untuk pembuatan preparat histologi.
- g. Mikroskop cahaya media terang

2. Bahan

- a. Aspirin.
- b. Ekstrak akar manis.
- c. Makanan hewan percobaan (pellet).
- d. Bahan untuk pembuatan preparat histologi dengan pengecatan HE.
- e. Aquades.

I. Cara Kerja

1. Dosis aspirin

- a. Penentuan dosis aspirin

Dosis Aspirin yang diketahui merusak mukosa lambung tikus adalah 600 mg/kgBB (Sangelorang, 1998). Nilai konversi tikus ke mencit 0,14 (Ngatidjan, 1991). Jadi dosis mencit = $0,14 \times 600 =$

84 mg/kgBB mencit. Dosis untuk satu ekor mencit (BB 20 g) adalah $20/1000 \times 84 = 1,68$ mg dibulatkan menjadi 1,7 mg.

b. Pengenceran aspirin

Aspirin tablet 500mg dilarutkan ke dalam aquades hingga 59 ml.

Dalam 1 ml larutan aspirin mengandung 8,5 mg aspirin. Jadi untuk pemberian 1,7 mg dibutuhkan 0,2 ml larutan aspirin.

Aspirin ini diberikan pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3.

Preparat aspirin yang telah dilarutkan dalam aquades ini diberikan satu kali sehari secara per oral.

2. Dosis ekstrak akar manis

a. Penentuan dosis ekstrak akar manis

Dosis ekstrak akar manis yang digunakan untuk gastroprotektif pada manusia adalah ekstrak akar manis 20% glycyrrizin dosis 4 mililiter perhari melalui mulut (U.S National Library of Medicine, 2008). Penghitungan dosis untuk mencit sesuai tabel konversi (Ngatidjan, 1991) : $0,0026 \times 4\text{ml} = 0,014$ ml ekstrak akar manis atau 14 μL ekstrak akar manis. Untuk dosis pertama diambil 14 μL ekstrak akar manis. Untuk dosis kedua adalah dua kali lipat dosis pertama atau 28 μL ekstrak akar manis.. Ekstrak akar manis yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh peneliti dengan

membeli dari laboratorium penelitian Universitas Setia Budi (USB) Surakarta.

b. Pengenceran ekstrak akar manis

Karena dosis yang diberikan adalah $14\mu\text{L}$ dan $28\mu\text{L}$ maka sulit untuk memasukan kedalam mulut mencit maka ekstrak perlu diencerkan agar lebih mudah masuk lambung mencit tapi harus dengan jumlah zat aktif yang sama.

1) Kelompok perlakuan 2

Zat aktif yg dipakai untuk perlakuan adalah $20\% \times 14\mu\text{L} = 2,8\mu\text{L}$. Bila 7ml ekstrak akar manis 20% kita tambahkan aquades 93ml maka dengan rumus pengenceran $M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$ maka akan didapat 100ml ekstrak akar manis $1,4\%$. Jadi, untuk mendapatkan zat aktif $2,8\mu\text{L}$ maka kita perlu $0,2\text{ml}$ ekstrak akar manis $1,4\%$ (setelah pengenceran).

2) Kelompok perlakuan 3

Zat aktif yg dipakai untuk perlakuan adalah $20\% \times 28\mu\text{L} = 5,6\mu\text{L}$. Bila 7ml ekstrak akar manis 20% kita tambahkan aquades 43ml . Maka dengan rumus pengenceran $M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$ didapat 50ml ekstrak akar manis $2,8\%$. Jadi, untuk mendapatkan zat aktif $5,6\mu\text{L}$ maka kita perlu $0,2\text{ml}$ ekstrak akar manis $2,8\%$ (setelah pengenceran).

3. Pengelompokan subjek

Mencit sebanyak 24 ekor setelah diadaptasikan selama satu minggu terlebih dahulu di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dibagi menjadi 4 kelompok, masing masing terdiri dari 6 ekor mencit. Diet mencit berupa pellet dan air minum dari PAM secara *ad libium*.

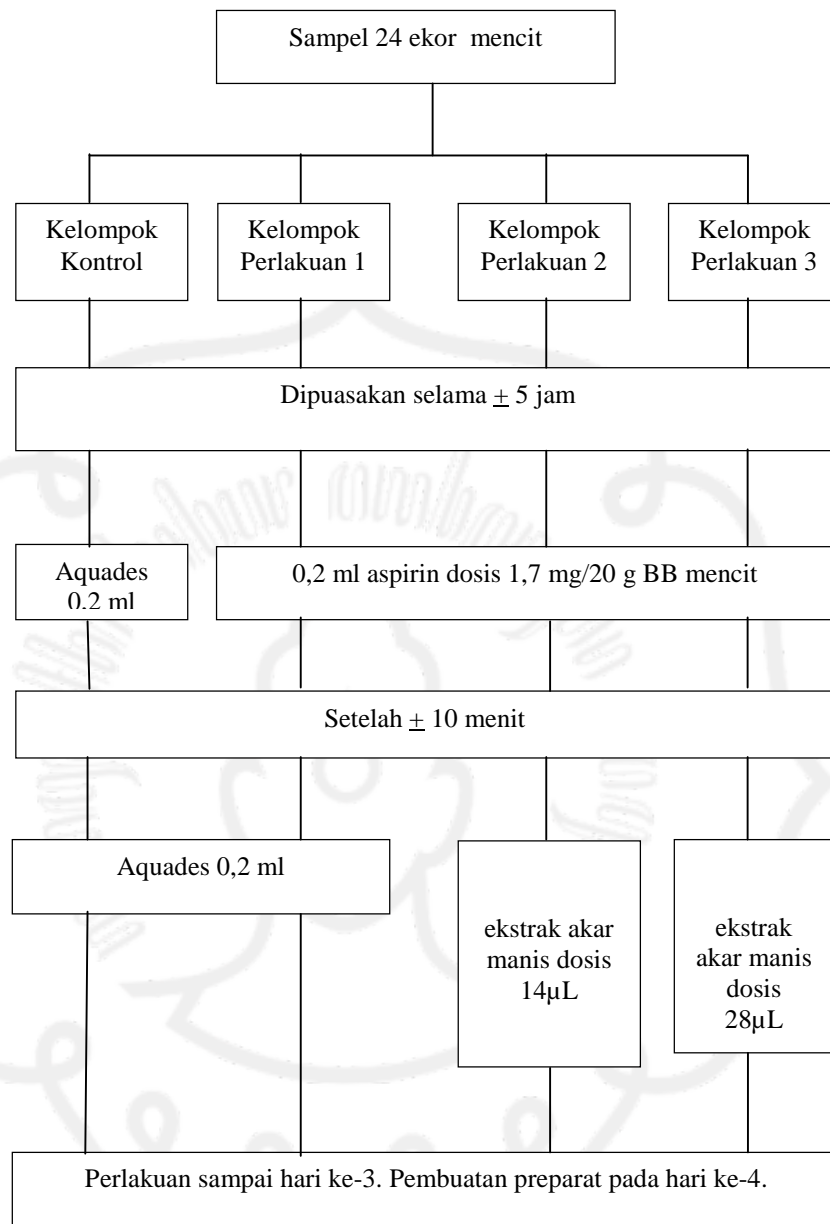
- a. K sebagai kelompok kontrol, diberi aquades 0,2 ml/20gBB mencit peroral, 2 kali sehari selama 3 hari berturut-turut.
 - b. P1 sebagai kelompok perlakuan I, diberi aspirin 1,7 mg/20 gBB mencit atau sebanyak 0,2 ml /20 gBB mencit kemudian setelah 10 menit diberi aquades 0,2 ml/20gBB mencit peroral satu kali sehari selama 3 hari berturut-turut.
 - c. P2 sebagai kelompok perlakuan II, diberi aspirin 1,7 mg/20 gBB mencit atau sebanyak sebanyak 0,2 ml/20 gBB mencit kemudian setelah 10 menit diberikan ekstrak akar manis dosis I 14 μ L. Pemberian aspirin dan ekstrak akar manis diberikan sekali sehari peroral selama 3 hari berturut-turut
 - d. P3 sebagai kelompok perlakuan III, diberi aspirin 1,7 mg/20gBB atau sebanyak 0,2 ml /20gBB kemudian setelah 10 menit kemudian diberi dosis ekstrak akar manis dosis II 28 μ L. Pemberian aspirin dan ekstrak akar manis diberikan sekali sehari peroral selama 3 hari berturut-turut.
- Sebelum memberi perlakuan, setiap harinya mencit dipuasakan terlebih dahulu 5 jam untuk mengontrol supaya keadaan lambung benar-benar kosong ketika diberi perlakuan.

4. Cara pengambilan data

Setelah diberi perlakuan selama 3 hari, semua mencit dikorbakan secara *neck dislocation*, kemudian organ lambung bagian kurvatura minor dibuat preparat histologis dengan metode

blok parafin, dengan pengecatan hemaktosilin eosin (HE). Hal ini dilakukan pada hari keempat agar efek perlakuan masih tampak nyata (Cahyawati, 2006). Pengambilan preparat dilakukan pada bagian kurvatura minor karena daerah tersebut merupakan daerah dengan vaskularisasi minimal sehingga mudah dirusak oleh zat-zat yang bersifat erosif terhadap lambung (Amirudin, 1991; Sangelorang, 1998). Dari tiap lambung mencit dibuat 4 irisan dengan tebal tiap irisan $\pm 4 \mu\text{m}$. Jarak antar irisan satu ke irisan yang lain dibuat 10 irisan agar dihasilkan preparat yang berbeda pada tiap irisan. Tiap irisan lambung kemudian dibuat preparat. Pengamatan preparat dilakukan dengan perbesaran 100x untuk mencari lokasi yang mengalami kerusakan dilanjutkan dengan perbesaran 400x untuk mengamati daerah yang mengalami kerusakan dengan lebih jelas sehingga dapat dikelompokkan menjadi normal, kerusakan ringan, ataupun kerusakan berat. Pengamatan dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya kelainan pada tiap irisan baik itu kerusakan ringan ataupun berat. Dari tiap kelompok mencit diperoleh gambaran histologis sebanyak 24 yang menunjukkan gambaran normal, kerusakan ringan, atau kerusakan berat.

Adapun bagan jalannya penelitian adalah sebagai berikut :



J. Teknik analisis data

Untuk mengetahui perbedaan yang bermakna diantara semua kelompok perlakuan, data yang diperoleh diuji menggunakan uji statistik *Kruskal Wallis* ($\alpha=0,05$). Bila terdapat perbedaan yang bermakna maka

uji statistik dilanjutkan dengan tes *Mann Whitney* ($\alpha = 0,05$) untuk mengetahui perbedaan diantara dua kelompok perlakuan.



BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Hasil Penelitian

Setelah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap kerusakan dinding lambung mencit yang diinduksi aspirin, didapatkan data hasil pengamatan pada masing-masing kelompok perlakuan. Dari hasil pengamatan mikroskopis, gambaran histologis kerusakan dinding lambung dapat digolongkan menjadi gambaran normal, kerusakan ringan, dan kerusakan berat, sesuai kriteria yang telah dijelaskan oleh peneliti dalam Bab III, bila memberi gambaran normal diberi skor 0, kerusakan ringan diberi skor 1, dan kerusakan berat diberi skor 2.

Data hasil pengamatan untuk masing-masing kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3 disajikan pada tabel berikut ini.

Tabel 1. Tingkat kerusakan histologis dinding lambung mencit pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok	Tingkat kerusakan histologis dinding lambung mencit			Jumlah
	Normal	Kerusakan ringan	Kerusakan berat	
K	15	7	2	24
P1	2	7	15	24
P2	6	13	5	24
P3	10	11	3	24

Sumber : Data primer, 2009

Dari tabel 1 terlihat bahwa pada kelompok kontrol sebagian besar preparat menunjukkan gambaran normal, sedangkan pada kelompok P1 sebagian besar preparat menunjukkan gambaran kerusakan berat. Kelompok perlakuan 2 menunjukkan kerusakan ringan yang lebih banyak, sedangkan kelompok perlakuan 3 menunjukkan gambaran kerusakan ringan dan gambaran normal yang hampir sama jumlahnya.

B. Analisis data

Data yang diperoleh dari pengamatan mikroskopis diuji dengan uji statistik menggunakan *software* program *SPSS.ver.16*. Uji statistik *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna diantara semua kelompok perlakuan, kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna diantara 2 kelompok perlakuan dilakukan uji statistik *Mann Whitney*.

Hasil uji *Kruskal Wallis* ($\alpha=0,05$) memperlihatkan bahwa nilai H hitung sebesar 26,510 dan p sebesar 0,000 , sehingga H hitung lebih besar dari harga X^2_t pada tabel ($\alpha=0,05$ dan $df=3$) yaitu 7,815 atau p lebih kecil dari $\alpha= 0.05$. Hal ini menunjukkan bahwa hipotesis nihil (H_0) ditolak dan hipotesis kerja (H_a) diterima yang berarti terdapat perbedaan bermakna diantara empat kelompok perlakuan. Hasil perhitungan uji *Kruskal Wallis* dengan program SPSS dapat dilihat pada lampiran 2.

Karena terdapat perbedaan yang bermakna diantara empat kelompok perlakuan, maka uji statistik dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Data ringkasan hasil perhitungan dengan uji *Mann Whitney* ($\alpha=$

0,05) dapat dilihat pada tabel 2. Sedangkan data mengenai penghitungan uji *Mann Whitney* dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel 2. Ringkasan hasil penghitungan dengan uji *Mann Whitney* ($\alpha = 0,05$) pada empat kelompok perlakuan.

Kelompok	Z hitung	nilai p	keterangan
K -P1	-4,412	0,0000	Perbedaan bermakna
K -P2	-2,529	0.0055	Perbedaan bermakna
K -P3	-1,271	0,1020	Perbedaan tidak bermakna
P1-P2	-2,861	0,0020	Perbedaan bermakna
P1-P3	-3,938	0,0000	Perbedaan bermakna
P2-P3	-1,481	0,0695	Perbedaan tidak bermakna

Sumber : Data primer, 2007

Pada tabel 2 nilai p setengah dari nilai p pada lampiran 2. Hal ini disebabkan nilai p untuk one-tailed test bisa dihitung secara praktis dengan membagi dua nilai p untuk two-tailed test.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok K dan P1, K dan P2, P1 dan P2, serta P1 dan P3. Perbedaan yang tidak bermakna terdapat diantara kelompok K dan P3, P2 dan P3. Perbedaan dikatakan bermakna (H_0 ditolak) bila nilai Z hitung $> + 1,645$ atau $Z < - 1,645$ atau $p < \alpha$, sedangkan perbedaan dikatakan tidak bermakna (H_0 diterima) bila $- 1,645 \leq Z \text{ hitung} \leq + 1,645$ atau $p \geq \alpha$. Nilai $\pm 1,645$ adalah harga kritis pada $\alpha=0,05$ untuk one-tailed test.

BAB V

PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapat dari pengamatan mikroskopis, lalu dilanjutkan dengan uji statistik *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Uji statistik *Kruskal Wallis* memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna diantara semua kelompok perlakuan, tapi belum diketahui dimana letak perbedaannya. Untuk mengetahui antara kelompok mana yang berbeda dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok K-P1, K-P2, P1-P2, dan P1-P3, serta perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok K-P3 dan P2-P3.

Perbedaan yang bermakna antara kelompok K dengan P1 menunjukkan bahwa pemberian aspirin dapat menimbulkan kerusakan struktur histologis dinding lambung. Aspirin adalah faktor agresif lambung, ketidakseimbangan antara faktor-faktor agresif dan faktor-faktor defensif pada mukosa lambung dapat menyebabkan terjadinya kerusakan histologis dinding lambung (Setiawati, 1992). Kelompok P1 hanya diberi faktor agresif tanpa diberi faktor defensif sehingga ada ketidakseimbangan antara faktor-faktor agresif dan faktor-faktor defensif yang dapat mengakibatkan kerusakan histologis dinding lambung. Hal ini dapat dilihat pada gambaran mikroskopis yang sebagian besar menunjukkan kerusakan berat. Rincian gambaran pada

kelompok P1 yaitu 2 gambaran normal, 7 gambaran menunjukkan kerusakan ringan, dan 15 gambaran menunjukkan kerusakan berat. Terjadinya kerusakan lambung pada kelompok P1 melalui beberapa mekanisme yaitu iritasi mukosa lambung karena efek aspirin yang tidak larut dan karena penghambatan sintesis prostaglandin aspek pertahanan mukosa lambung disamping mukus, bikarbonat, resistensi mukosa, dan aliran darah mukosa (Katzung, 1998). Efek iritasi aspirin dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas mukosa lambung. Permeabilitas mukosa yang meningkat dapat menyebabkan difusi balik H^+ ke dalam mukosa lambung, sehingga hal ini merangsang pengeluaran histamin lokal (antara lain oleh sel mast pada lamina propia mukosa lambung). Histamin kemudian berikatan dengan reseptornya pada sel parietal lambung, yang akhirnya dapat meningkatkan sekresi asam lambung oleh sel parietal (Price & Wilson, 2006). Mekanisme kerja aspirin menghambat aktivitas enzim siklooksigenase. Apabila enzim ini dihambat maka sintesis prostaglandin juga dihambat. Penurunan sintesis prostaglandin dapat mengakibatkan peranan faktor proteksi lambung terganggu karena prostaglandin sebagai faktor defensif mampu meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, meningkatkan aliran darah mukosa, meningkatkan resistensi mukosa dan mempercepat pertumbuhan dan pembelahan sel (Amirudin, 1991).

Gambaran histologis dinding lambung mencit pada kelompok kontrol sebagian besar menunjukkan hasil yang normal. Hal ini terjadi karena pada kelompok kontrol hanya diberi perlakuan dengan aquades, yang berarti bahwa tidak mendapatkan tambahan faktor agresif maupun defensif sehingga

keseimbangan antara faktor-faktor agresif dan faktor-faktor defensif tidak terganggu sehingga tidak terjadi perubahan struktur histologis dinding lambung. Pada kelompok kontrol terdapat juga gambaran kerusakan ringan dan berat, hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya variabel luar yang tidak dapat dikendalikan seperti kondisi psikologis dan keadaan awal lambung mencit. Stres emosi dapat memegang peranan dalam destruksi mukosa lambung, hal ini diakibatkan oleh perangsangan nervus vagus sehingga terjadi peningkatan pembentukan asam lambung (Price & Wilson, 2006). Keadaan awal lambung mencit tidak dapat dikendalikan karena peneliti tidak melakukan pemeriksaan lambung mencit sebelum mencit diberi perlakuan. Sebelum dilakukan perlakuan mungkin keadaan lambung mencit sudah ada yang mengalami kerusakan ringan dan berat misalnya karena infeksi bakteri *H.pylori*, yang termasuk sebagai factor agresif pada mukosa lambung. Rincian gambar pada kelompok kontrol, yaitu 15 gambaran normal, 7 kerusakan ringan, dan 2 kerusakan berat.

Hasil uji *Mann Whitney* antara kelompok perlakuan 1 (P1) dengan perlakuan 2 (P2), dan antara kelompok perlakuan 1 (P1) dengan perlakuan 3 (P3) menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan gambaran histologis dinding lambung mencit yang diberi aspirin saja dengan yang yang diberi aspirin ditambah ekstrak akar manis. Pemberian ekstrak akar manis dapat menyeimbangkan pemberian aspirin sebagai faktor agresif mukosa lambung. Ekstrak akar manis dapat mengurangi kerusakan dinding lambung mencit yang diinduksi aspirin. *Glycyrrhizin* yang terkandung dalam akar manis berperan dalam mengatasi kerusakan lambung karena adanya induksi

aspirin. *Glycyrrhizin* mengurangi penurunan prostaglandin E (PGE) tubuh maka *glycyrrhizin* menyediakan lebih banyak PGE yang bersirkulasi pada darah. Dari PGE inilah maka akan meningkatkan produksi mukus dan mengurangi produksi asam lambung. Sehingga efek ini membantu melindungi mukosa lambung. Selain itu *glycyrrhizin* (sebagai carbenexolone sodium) juga mampu meningkatkan pH lambung (Thorne Research Inc, 2005).

Pada hasil uji *Mann Whitney* antara kelompok K dengan P2 menunjukkan perbedaan yang bermakna. Ini menunjukkan pemberian ekstrak akar manis pada kelompok perlakuan 2 tidak dapat mengurangi kerusakan histologis dinding lambung mencit mendekati gambaran histologis dinding lambung mencit kelompok kontrol. Sedangkan untuk hasil uji *Mann Whitney* antara kelompok K dengan P3 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak akar manis pada kelompok perlakuan 3 dapat mengurangi kerusakan histologis dinding lambung mencit mendekati gambaran histologis lambung mencit kelompok kontrol, sehingga peningkatan dosis pemberian ekstrak akar manis pada penelitian ini dapat meningkatkan efektifitas ekstrak akar manis dalam mengurangi kerusakan histologis dinding lambung mencit yang diinduksi aspirin. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa akar manis mempunyai efek gastroprotektif.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

Pemberian ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) secara oral dengan dosis 28 μ L/20 gBB mencit selama 3 hari berturut-turut dapat mengurangi kerusakan dinding lambung mencit yang diinduksi aspirin.

B. Saran

Berdasar hasil penelitian ini, maka peneliti menyarankan :

1. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan dosis ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) lebih bervariasi sehingga dapat diketahui dosis efektif ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) untuk mengurangi kerusakan dinding lambung mencit yang diinduksi aspirin.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan zat aktif murni dari akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) yang berkhasiat sebagai gastroprotektor.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat dari akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) selain sebagai gastroprotektor, dalam kaitannya dengan kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Andika. 2008. obat-anti-inflamasi-nonsteroid.
[http://fkunsri.wordpress.com/2008/02/09/obat-anti-inflamasi-nonsteroid\(3 agustus 2008\).](http://fkunsri.wordpress.com/2008/02/09/obat-anti-inflamasi-nonsteroid(3%20agustus%202008).)
- Amirudin R. 1991. Pengaruh obat anti inflamasi non steroid pada mukosa lambung. *Medika*. 2:17.
- Arkeman D. 2006. Efek vitamin c dan e terhadap sel goblet saluran napas pada ulkus akibat pajanan asap rokok. *Majalah Universa Medicina*. Vol 25 No 2 April- juni2006. Jakarta, pp: 62-63.
- Cahyawati N . 2006. *Pengaruh pemberian madu terhadap terhadap kerusakan mukosa lambung akibat pemberian aspirin pada mencit*. Surakarta FK UNS. Skripsi.
- Crouse VND. 2007. *Glycyrriza glabra (licorice)*
[http://www.naturalopinion.com/nmp/nmp5/Glycyrrh.htm\(9september 2008\).](http://www.naturalopinion.com/nmp/nmp5/Glycyrrh.htm(9september2008))
- Di fiore S.H. 1996. *Atlas of Human Hystology*. Edisi ke 6. Jakarta: EGC, p: 138.
- Fawcett DW. 2002. *Buku Ajar Histologi*. Edisi 12. Jakarta : EGC, p: 538.
- Ganong WF.1995. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 14. Jakarta : EGC, pp: 465-67.
- Hirlan. 2001. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. jilid 2 edisi 3. Jakarta: FKUI, p: 127.
- Katzung B.G. 1998. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Alih bahasa: Petrus Adrianto. Edisi ke 6. Jakarta: EGC, pp: 560-64.
- Leeson C.R. 1996. *Buku Ajar Histologi*. Alih bahasa: Tamboyang dkk. Edisi ke 5. Jakarta: EGC, pp: 350-58.
- Medicastore. 2004. *Terapi Harian Aspirin*.
[http://www.medicastore.com/med/artikel.php?id=147&UID=2006041917042666.249.66.50.\(29 juli 2008\).](http://www.medicastore.com/med/artikel.php?id=147&UID=2006041917042666.249.66.50.(29%20juli%202008))

- Murray WJ. 1998. Herbal Medications for Gastrointestinal Problems. In: Miller LG, Murray WJ (editors). *Herbal Medicinals: A Clinician's Guide*. 45: 79-93.
- Ngatidjan. 1991. *Metode Laboratorium dalam toksikologi*. Yogyakarta: Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, p: 94.
- Oktora, Lusiana R. 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional Dengan Pertimbangan Manfaat Dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. III, No.1, April 2006, 01 – 07.
- Pangearepan T. 2001. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. jilid 2 edisi 3. Jakarta : FKUI, p: 132.
- Price SA & Wilson L. 2006. *Patofisiologi*. Jakarta: EGC, pp : 425-26.
- Robins & Kumar. 1995. *Buku Ajar Patologi II*. edisi 4. Jakarta :EGC, pp: 242-49.
- Sangelorang S. 1998. *Pengaruh ekstrak Etanol Rimpang Jahe (Zingiber officinal.Ross) terhadap tukak lambung yang diinduksi Aspirin pada tikus putih*. Yogyakarta: FK UGM. Skripsi.
- Setiawati A. 1992. Farmakologi dan terapi penggunaan obat-obat sitoprotektif. *Cermin Dunia Kedokteran*. 79 : 29-31.
- Tanaka Y, Kikuzaki H, Fukuda S, Nakatani N, 2001. Gastroprotective Compounds of Licorice Against Ulcer in Upper Gastrointestinal Tract. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 47(3):270-273.
- Thorne Research, Inc. 2005. Glycyrrhiza glabra monograph. *Alternative Medicine Review*. Volume 10, Number 3, pp: 230-35.
- U.S National Library of Medicine. 2008. *Licorice (Glycyrrhiza glabra and DGL(deglycyrrhizinatedlicorice)*
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-licorice.html>. (18 september 2008).
- Vira. 2008. *Gastritis*.
<http://okhealth.blogspot.com/2008/03/gastritis.html> (4 juli 2008).
- WHO. 2003. *Traditional medicine*.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>, diakses(1 agustus 2008).

Wikipedia. 2008. *Akar Manis*.

http://id.wikipedia.org/wiki/Akar_manis(18 september 2008).

Wilmana P.F. 2002. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 4. Jakarta: FKUI, pp:212-13.

