

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SENDOK (PLANTAGO MAYOR L.) TERHADAP PENGHAMBATAN OVEREKSPRESI GEN REGENERATING-1, PENINGKATAN KADAR CASPASE-3 DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN MUKOSA LAMBUNG TIKUS MODEL HIPERGASTRINEMIA

The Effect of Ethanol Extracts of Plantain (Plantago Major L.) on Inhibition of Over-expression Of Regenerating-1 Gene, Increasing Caspase-3 Level and Histopathologic Feature Of Gastric Mucosa of Hypergastrinemic Rat Model

Eman Sutrisna¹, Ani M Maskoen², Muchtan Sujatno², Herri S. Sastramihardja²

¹Universitas Jenderal Soedirman - Purwokerto, ²Universitas Padjadjaran

email Korespondensi: rahma24sutrisna@gmail.com

Abstrak

Ekstrak etanol daun sendok mengandung banyak zat aktif, termasuk triterpenoid dan flavonoid yang memiliki efek anti proliferatif, anti angiogenesis dan menginduksi apoptosis sel kanker. Hipergastrinemia dapat menginduksi over-ekspresi Gen Regenerating 1, menekan produksi Caspase 3 dan perubahan histopatologi jaringan mukosa lambung. Penelitian ini menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sendok terhadap penghambatan over ekspresi gen Regenerating 1, peningkatan kadar Caspase 3 dan perubahan histopatologi jaringan mukosa lambung tikus model hipergastrinemia. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan *post test only with control group design*. 28 tikus putih dibagi menjadi empat kelompok. Kelompok I (kontrol) diberi Omeprazol dosis 8mg/200gBB tikus/hari, Ciprofibrate dosis 12,5mg/200gBB tikus/hari dan 3 kelompok studi (Kelompok II, III dan IV diberi Omeprazol dosis 8mg/200gBB tikus/hari, Ciprofibrate dosis 12,5mg/200gBB tikus/hari dan ekstrak etanol daun sendok masing-masing dosis 50mg, 100 mg dan 200mg per 200gBB tikus/hari). Semua hewan coba dikorbankan dibawah pengaruh anestesi setelah perlakuan selama 2 bulan. Sampel darah dan gaster hewan coba diambil untuk pemeriksaan kadar gastrin dan Caspase 3 dengan metode ELISA, ekspresi Gen Regenerating1 dengan RT-PCR serta histopatologi jaringan mukosa lambung. Kadar gastrin hewan coba meningkat 3-4 kali kadar gastrin normal (>169 pg/mL). Rerata ekspresi Gen Regenerating 1 terendah terjadi pada Kelompok III ($1,226 \pm 0,108$) Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan ekspresi Gen Regenerating 1 secara bermakna antara Kelompok III dengan kontrol (nilai $p = 0,016$; IK 95%). Rerata kadar Caspase 3 tertinggi terdapat pada IV ($0,603 \pm 0,172$ ng/mL). Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan kadar Caspase 3 secara bermakna antara kelompok IV dan Kelompok lainnya (nilai $p < 0,05$; IK 95%). Gambaran histopatologi mukosa lambung menunjukkan atropi dan tidak terdapat perbedaan ketebalan jaringan mukosa lambung secara bermakna diantara kelompok penelitian (nilai $p=0,092$; IK95%). Pemberian ekstrak etanol daun sendok mencegah over-ekspresi Gen Regenerating 1 dengan dosis 100mg/200gBB/hari, meningkatkan kadar Caspase 3 dengan dosis 200mg/200gBB/hari tetapi pada dosis penelitian yang digunakan tidak dapat menghambat perubahan histopatologi jaringan mukosa lambung tikus model hipergastrinemia

Kata Kunci: Ekstrak etanol daun sendok, Over ekspresi Gen Regenerating 1, Caspase 3, Histopatologi mukosa lambung, Model Hipergastrinemia

Abstract

*Plantago major L has a lot of active substances, including triterpenoid and flavonoid that show anti proliferative effect, anti angiogenesis and induce cancer cells apoptosis. Hypergastrinemia able to induce overexpression of Regenerating 1 gene, inhibit activation of caspases include Caspase 3 and cause histopathologic alteration of gastric mucosal tissues. This study was to evaluate the effect of Plantago major L extract.on inhibition of Regenerating 1 gene overexpression, increasing of Caspase-3 level and histopathologic alteration of gastric mucosal tissues on hypergastrinemic rat (*Rattus norvegicus*) model. By experimental study and post test only with control group design, 28 of rats was divided in to 4 groups. Group I as a negative control was given Omeprazole 8mg/200gbw rat and Ciprofibrate dose 12,5 mg/200gbw rat/day and aquadest per oral. Group II was given Omeprazole 8mg/200gbw rat and Ciprofibrate dose 12,5 mg/200gbw rat/day and *Plantago major L* extract 50mg/200gbw rat/day per oral. Group III was given Omeprazole 8mg/200gbw rat and Ciprofibrate dose 12,5 mg/200gbw rat/day and *Plantago major L* extract 100mg/200gbw rat/day per oral. Group IV was given Omeprazole 8mg/200gbw rat and Ciprofibrate dose 12,5 mg/200gbw rat/day and *Plantago major L* extract 200mg/200gbw rat/day per oral. They were killed after 2 month intervention under anaesthetic. Blood sample and gaster organs were collected for measurement of gastrin and caspase 3 level by using ELISA method, expression of Regenerating 1 gene by RT-PCR and histopathological examination of gastric mucosal tissues. There were increasing of gastrin level of rats up to 3-4 times fold compared to normal level and to indicate hypergastrinemic condition. The lowest average of Regenerating 1 gene expression was found on Group III ($1,226 \pm 0,108$). Statistic analysis show that there were significantly difference of Regenerating 1 gene expression between group III and Control ($p= 0,016$; 95%CI). The highest average of Caspase-3 level was found on Group IV($0,603 \pm 0,172$ ng/mL) and there were significantly difference of caspase-3 level between group IV and the other Groups ($p < 0,05$; 95%CI). There were atrophic process on gastric mucosal tissue but there were not significantly difference of gastric mucosal thickness between group ($p= 0,092$; 95%CI). This study can be concluded that administration of *Plantago major L* extract able to inhibit overexpression of Regenerating 1 gene by dose 100mg/200gbw rat/day, to increase Caspase 3 level by dose 200mg/200gbw rat/day but can not to inhibit histopathologic alteration of gastric mucosal tissues by using all of the doses.*

Keyword: Ethanol extract of *Plantago major L*, Regenerating 1 gene overexpression, Caspase 3, gastric mucosal histopathology, Hypergastrinemia model

Pendahuluan

Daun sendok merupakan tanaman yang tumbuh berlimpah di Indonesia. Daun sendok telah lama dikenal sebagai tanaman obat yang telah banyak digunakan oleh masyarakat berdasarkan pengetahuan turun temurun dari nenek moyang. Berdasarkan penelitian, daun sendok mengandung zat aktif yang dapat dimanfaatkan sebagai obat, seperti senyawa *alkaloid*, *flavonoid*, *iridoid glyside*, *Triterpenoid*, *n-hentriakontan*, dan *plantagluside* serta *tannin*, *Planterolik*, *plantagin*, *aukubin*, dan *Beta-si-tosterol*. Efek farmakologi daun sendok yang telah diteliti antara lain efek *hipoglikemi*, efek *diuretik*, efek *anti inflamasi*, *analgetik*, efek *antibiotik*, *antiviral*, *anti tuberculosis*, efek *antineoplastik* dan *imunostimulan*. Pada penelitian sebagai obat anti neoplasma, efek *anti-karsinogenesis* ekstrak daun sendok terutama diperankan oleh dua kelompok zat aktif, yaitu *triterpenoid* (*ursolic acid*, *oleanic acid*, *batulinic acid*) dan *flavonoid* (*luteoline-7-O-β-glucoside*, *apigenin*, *hispidulin*, *baicalein*). Efek zat aktif tersebut meliputi efek *anti proliferatif*, *anti angiogenesis* dan menginduksi *apoptosis* sel kanker.

Hipogastrinemia atau peningkatan kadar hormon *gastrin* melebihi normal merupakan faktor yang meningkatkan risiko kejadian *karsinogenesis* pada saluran pencernaan, terutama lambung. *Hipogastrinemia* dapat terjadi akibat pemberian jangka panjang obat antisekretori pada pengobatan *dispepsia*, baik *antagonis histamin-2 (H-2 blocker)* maupun *proton pump inhibitor (PPI)*. Pada penelitian hewan coba, baik *H-2 blocker* maupun *PPI* dapat menyebabkan *hipogastrinemia* yang menyebabkan perubahan *histopatologi* mukosa dan kelenjar lambung dari *hiperplasia* hingga menjadi *karsinoma*.

Hipogastrinemia juga dapat disebabkan oleh *Ciprofibrate* yang biasa digunakan sebagai obat anti dislipidemia. *Hipogastrinemia* akibat pemberian *ciprofibrat* terjadi melalui efek stimulasi terhadap *Peroxisome proliferator (PP)* melalui *peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR-α)* pada antral lambung yang dapat menginduksi sel G untuk meningkatkan produksi *gastrin*.

Hipogastrinemia akan merangsang peningkatan *ekspresi gen Regenerating 1 (Reg 1)* pada sel ECL. Gen *Reg 1* merupakan gen yang mengatur sintesis protein *regenerating 1α* (*reg 1α*) dan berperan sebagai regulator faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi dan deferensiasi sel normal maupun sel *neoplasma*. Peningkatan *sintesis protein regenerating 1α* (*reg 1α*) yang cenderung meningkatkan *hiperproliferasi mukosa lambung*. *Hipogastrinemia* juga merangsang *ekspresi gen* yang mengkode sintesis *neurotrophic tyrosine kinase receptor trkB* (*Ntrk-2*) menyebabkan rangsangan proliferasi dan menghambat *apoptosis* sel mukosa. Selain itu, peningkatan protein *reg 1α* dapat menghambat aktivitas *Caspase-3* yang berperan sebagai eksekutor utama dalam proses *apoptosis*.

Penelitian ini diharapkan dapat menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun sendok pada tahap awal suatu *karsinogenesis* (pencegahan proliferasi dan

merangsang *apoptosis* pada jaringan hiperplasia). sehingga memiliki nilai prediksi untuk penggunaan ekstrak etanol daun sendok dalam pencegahan dan penghambatan proses *karsinogenesis* secara umum.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode *eksperimental dengan desain post test only with control group design*. Obat, *Omeprazol* merk *SOCID* diproduksi oleh PT. SOHO, Jakarta, *Ciprofibrat* merk *Modalim*, diproduksi oleh PT. Sanofi Synthelabo Ltd, Newcastle, UK. Pembuatan Ekstrak Daun Sendok. Seluruh bagian tanaman Daun sendok dikeringkan hingga mencapai kadar air 10-14%, digiling menjadi serbuk *simplisia* dan diekstrak dengan metode maserasi menggunakan pelarut *etanol* 95%.

Hewan coba. 28 tikus putih jantan galur wistar berumur rata-rata 2-3 bulan dengan berat badan rata-rata tikus 190-210g digunakan sebagai *hewan coba*. *Hewan coba* dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Kelompok I (kontrol) diberi *Omeprazole* dosis 8mg/200gbb tikus, *Ciprofibrat* dosis 12,5 mg/200gbb tikus/hari dan aquades 0,5 cc oral/hari. Kelompok II diberi *Omeprazole* dosis 8mg/200gbb tikus, *Ciprofibrat* dosis 12,5 mg/200gbb tikus/hari dan Ekstrak etanol Daun sendok dosis 50mg/200gbb tikus/hari. Kelompok III *Omeprazole* dosis 8mg/200gbb tikus, *Ciprofibrat* dosis 12,5 mg/200gbb tikus/hari dan Ekstrak etanol Daun sendok dosis 100mg/200gbb tikus/hari. Kelompok IV *Omeprazole* dosis 8mg/200gbb tikus, *Ciprofibrat* dosis 12,5 mg/200gbb tikus/hari dan Ekstrak etanol Daun sendok dosis 200mg/200gbb tikus/hari. Semua *hewan coba* dikorbankan dibawah pengaruh anestesi setelah perlakuan selama 8 minggu.

Pemeriksaan Kadar Gastrin Plasma- Darah dengan antikoagulan EDTA disentrifius untuk mengambil plasmanya. Plasma yang didapatkan dibekukan (*frozen*) dan kadar gastrin diukur dengan teknik ELISA.

Pemeriksaan Ekspresi Gen Reg 1- Pengukuran ekspresi gen *Reg 1* yang dilakukan dengan perangkat *Real-Time PCR* merk Rotor Gene (Qiagen) akan melalui proses sebagai berikut : (1) RNA yang telah diekstrak diubah menjadi cDNA secara *reverse transcript* menggunakan *Oligo (dT) primers* dan *TaKaRa reverse transcriptase* (TaKaRa, China); (2) Analisis ekspresi gen *Reg 1* dengan kit *SYBR GreenMasterMix* (TaKaRa, China), Primer *Reg 1 receptor (Reg 1R)* : 5'-ACAAGGTAGTGGTGGTGGAACTC-3 dan *reverse* : 5'-TGTCTCTATCTCATTCCAGGGCAAG-3 yang dapat dilihat ekspresinya pada layar komputer berupa munculnya grafik dengan sinyal-sinyal amplikon yang menunjukkan tingkat ekspresinya. ; (3) menentukan tingkat ekspresi *Reg 1 mRNA* dengan ekspresi gen *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)* sebagai kontrol internal.

Pemeriksaan protein Caspase-3-*Pemeriksaan Caspase-3* dilakukan menggunakan *Caspase-3 assay kit*. Darah dengan antikoagulan EDTA disentrifius untuk mengambil plasmanya. Plasma yang didapatkan, sebanyak 400 ul dimasukkan ke dalam tabung *cryo* dan langsung ditempatkan dalam lemari pendingin bersuhu 2-8°C sebelum diperiksa. Kadar *caspase-3* diukur -

dengan metode ELISA.

Pemeriksaan Histopatologi - Jaringan mukosa lambung difiksasi dengan imersi dalam buffer formalin 10%. Setelah dikurangi kadar airnya (*dehydrating*) dengan etanol 80%, jaringan spesimen dimasukan ke dalam parafin. Spesimen diiris dengan ketebalan 5 μm menggunakan *microslicer*. Irisan dilekatkan pada gelas obyek dan dilakukan pengecatan dengan *hematoxyline* dan *Eosin* (HE). Selanjutnya, diamati dibawah mikroskop. Pada pembesaran 100x diukur ketebalan seluruh jaringan mukosa (efitel dan tunika muskularis) dengan menggunakan mikrometer (μm).

Hasil dan Pembahasan

Kadar Gastrin Plasma

Pemeriksaan kadar gastrin pada penelitian ini digunakan untuk memastikan bahwa pembuatan tikus model hipergastrinemia dapat dilakukan dengan pemberian obat Omeprazol dan Ciprofibrate. Hasil pemeriksaan ELISA menunjukkan bahwa semua hewan coba mengalami hipergastrinemia ($>169 \text{ pg/mL}$) dengan peningkatan berkisar antara 3-4 kali lebih tinggi dari kadar normal.

Ekspresi Gen Regenerating 1

Hasil pengukuran dengan Real-time PCR terhadap jaringan lambung hewan coba menunjukkan ada perbedaan ekspresi Gen Reg-1 antara kelompok penelitian. Rerata ekspresi Gen Reg-1 tampak pada tabel 1.

Tabel 1.
Gambaran ekspresi Gen Reg 1
pada masing-masing kelompok penelitian

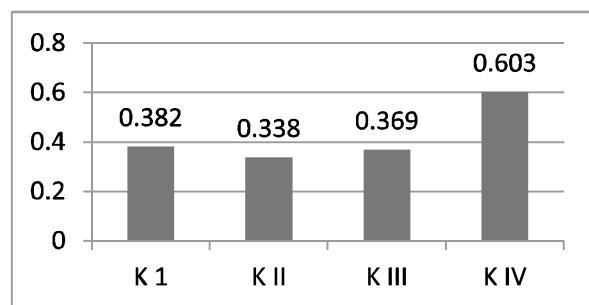
	K I	K II	K III	K IV
Rerata	1,453	1,362	1,226	1,304
Median	1,463	1,326	1,245	1,252
Standar Deviasi	0,055	0,096	0,108	0,184
Minimum	1,355	1,286	1,078	1,086
Maksimum	1,510	1,535	1,386	1,637

Keterangan : K=kelompok

Hasil uji one way ANOVA diperoleh $p\text{-value} = 0,023$ (IK 95%) yang berarti bahwa paling tidak terdapat perbedaan ekspresi Gen Reg-1 secara bermakna diantara dua kelompok penelitian. Dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey HSD menunjukkan perbedaan bermakna ekspresi Gen Reg-1 terjadi antara Kelompok I dan Kelompok III dengan $p\text{-value} = 0,016$ (IK 95%), sedangkan antar kelompok lain, tidak ada yang menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} > 0,05$; IK 95%). Hasil ini menunjukkan bahwa dosis efektif ekstrak etanol daun sendok yang dapat menghambat over ekspresi gen Reg 1 adalah 100 mg/200gBB tikus per hari *Kadar Caspase-3*.

Hasil pengukuran kadar Caspase-3 dengan metode ELISA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar Caspase-3 pada hewan coba antar kelompok penelitian. Rerata kadar Caspase 3 terdapat pada gambar 1. Hasil analisis statistik dengan uji Kruskall Wallis diperoleh $p\text{-value} = 0,041$ (IK 95%), yang berarti paling tidak terdapat perbedaan kadar Caspase-3

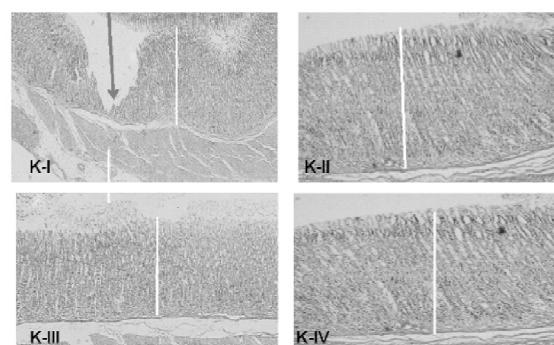
secara bermakna diantara dua kelompok penelitian. uji Mann Withney menunjukkan perbedaan kadar Caspase-3 secara bermakna terjadi antara kelompok IV dengan kelompok lainnya yaitu Kelompok I dan IV ($p\text{-value} = 0,026$; IK 95%), Kelompok II dan IV ($p\text{-value} = 0,038$; IK 95%) serta Kelompok III dan IV ($p\text{-value} = 0,018$; IK 95%). Hasil ini menunjukkan bahwa dosis efektif ekstrak etanol daun sendok yang dapat meningkatkan kadar Caspase-3 adalah 200 mg/200gBB tikus per hari



Gambar 1. Diagram Batang Rerata Caspase-3

Gambaran Histopatologi Jaringan Mukosa Lambung

Gambaran histopatologi jaringan mukosa lambung yang dinilai adalah peningkatan proliferasi yang ditunjukkan dengan peningkatan ketebalan jaringan mukosa (jarak antara efitel mukosa sampai dengan muskularis mukosa). Hasil pengukuran terhadap ketebalan jaringan mukosa lambung menunjukkan terdapat perbedaan rerata ketebalan jaringan mukosa lambung diantara kelompok penelitian. (Gambar 2) Gambaran hasil pengukuran ketebalan jaringan mukosa dapat dilihat pada tabel 2



Gambar 2.
Perbandingan ketebalan mukosa lambung
antar kelompok penelitian

Tabel 2.
Gambaran ketebalan jaringan mukosa lambung
hewan coba pada masing-masing kelompok penelitian

	K I (μm)	K II (μm)	K III (μm)	K IV (μm)
Rerata	13,33	18,00	20,71	26,43
Median	10,00	15,00	20,00	30,00
Standar Deviasi	8,38	14,77	4,50	10,29
Minimum	7,00	3,00	15,00	10,00
Maksimum	30,00	40,00	30,00	40,00

Keterangan : μm = mikrometer
K = Kelompok

Hasil analisis statistik dengan uji Kruskall Wallis diperoleh $p\text{-value} = 0,092$ (IK 95%), yang berarti tidak terdapat perbedaan ketebalan jaringan mukosa

lambung secara bermakna diantara kelompok penelitian

Keadaan hipergastrinemia yang menetap akan menstimulasi ekspresi beberapa gen penting yang terlibat dalam peningkatan proliferasi dan hiperplasia bahkan dapat menginduksi proses displasia, metaplasia dan karsinogenesis pada lambung. Hasil penelitian Kakey dkk yang didukung oleh beberapa hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa keadaan hipergastrinemia yang menetap selama 4 minggu dapat menyebabkan hiperplasia sel ECL dan mukosa lambung serta akan berlanjut menjadi metaplasia dan displasia jika hipergastrinemia tersebut berlanjut sampai 16 minggu. Jika keadaan hipergastrinemia ini terus menetap hingga 6 bulan atau lebih maka displasia dapat berkembang menjadi karsinoma.

Pada penelitian ini keadaan hipergastrinemia pada hewan coba dipertahankan selama 8 minggu sehingga memungkinkan terstimulasinya ekspresi gen yang berhubungan erat dengan kejadian proliferasi dan hiperplasia jaringan mukosa lambung. Salah satu gen yang meningkat ekspresinya akibat hipergastrinemia adalah gen Reg 1 pada sel ECL. Gen Reg 1 mengatur sintesis protein Reg 1 α yang merupakan regulator faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi dan deferensiasi sel. Gen Reg 1 akan mengalami over ekspresi pada proses karsinogenesis lambung. Overekspresi Gen Reg 1 akan menstimulasi peningkatan sintesis protein Reg 1 α terutama pada sel ECL yang selanjutnya dapat meningkatkan proliferasi sel ECL dan hiperplasia jaringan mukosa lambung.

Pemberian ekstrak etanol daun sendok pada hewan coba model hipergastrinemia dapat menghambat overekspresi Gen Reg 1 yang terjadi, sebagaimana ditunjukkan dengan adanya perbedaan rerata ekspresi Gen Reg 1 antara kelompok kontrol yang diberi aquades dibandingkan dengan kelompok studi yang diberi ekstrak etanol daun sendok. Hasil penelitian ini, telah menguji efek ekstrak etanol daun sendok dalam menghambat overekspresi Gen Reg 1. Kemampuan penghambatan terhadap overekspresi Gen Reg 1 menunjukkan potensi ekstrak etanol daun sendok sebagai agen antiproliferatif dan hiperplasia jaringan, khususnya proses hiperproliferasi dan hiperplasia yang distimulasi oleh overekspresi Gen Reg 1.

Peningkatan produksi protein Reg 1 α akan menyebabkan penghambatan produksi Caspase 3, sehingga protein Reg 1 α dikelompokan sebagai agen antiapoptosis. Pemberian ekstrak etanol daun sendok dapat meningkatkan kadar Caspase 3 pada tikus model hipergastrinemia. Namun, dari penelitian ini dapat diketahui bahwa peningkatan kadar Caspase-3 tidak menunjukkan adanya hubungan dengan penekanan overekspresi Gen Reg 1 yang menyebabkan penurunan sintesis protein Reg 1 α .

Peningkatan kadar Caspase-3 yang terjadi dimungkinkan merupakan efek langsung beberapa zat aktif ekstrak etanol daun sendok terutama golongan triterpenoid dan flavonoid. Senyawa-senyawa triterpenoid di antaranya *ursolic acid*, *oleanic acid*, *batulinic acid* sedangkan *flavonoid* adalah *luteoline-7-O- β -glucoside*, *apigenin*, *hispidulin* dan *baicalein*. Senyawa-senyawa flavonoid dan triterpenoid mengaktifkan Caspase-3 dari bentuk proenzim inaktif

(procaspase 3) dalam proses apoptosis.

Hasil analisis efek pemberian ekstrak etanol daun sendok terhadap perubahan histopatologi jaringan mukosa lambung menunjukkan bahwa telah terjadi atropi jaringan mukosa lambung pada semua hewan coba. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan dampak patofisiologi keadaan hipergastrinemia yang lebih cenderung menyebabkan peningkatan proliferasi sel mukosa dan hiperplasia jaringan mukosa lambung sehingga meningkatkan ketebalannya dibandingkan ketebalan jaringan mukosa lambung tikus normal ($484 \pm 100 \mu\text{m}$).

Kajian terhadap efek samping obat Omeprazol dan *Ciprofibrate* memberikan gambaran bahwa faktor yang paling mungkin menyebabkan atropi mukosa lambung adalah akibat penggunaan kedua obat tersebut sebagai pencetus kondisi hipergastrinemia. Secara farmakologis, baik Omeprazol maupun *Ciprofibrate* dapat menyebabkan stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif dapat menginduksi kerusakan dan kematian sel akibat peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan aktivitas antioksidan seperti katalase.

Bagaimana pun penelitian ini memerlukan tidak lanjut untuk memperjelas beberapa hal penting yang masih belum dapat dijawab dengan penelitian ini terkait dosis efektif ekstrak etanol daun sendok dan sifat *dose dependent* serta penyebab atropi mukosa lambung yang menyimpang dari efek tropik keadaan hipergastrinemia.

Simpulan

Pemberian ekstrak etanol daun sendok mencegah overekspresi gen Regenerating 1 dengan dosis 100mg/200gBB/hari, meningkatkan kadar Caspase 3 dengan dosis 200mg/200gBB/hari tetapi pada dosis penelitian yang digunakan tidak dapat menghambat perubahan histopatologi jaringan mukosa lambung tikus model hipergastrinemia.

Daftar Pustaka

- Utami P. *Tanaman Obat Untuk Mengatasi Rematik dan Asam Urat*. Tangerang: PT Agromedia Pustaka; 2005.h. 61-63
- Sugiyarto, Setyawan AD, Pitoyo A. *Estimasi Kemelimpahan dan Distribusi Plantago major L. di Gunung Lawu*. Biodiversitas. 2006[diunduh 1 September 2010];7(2): 143-146. Tersedia dari : <http://unsjournals.com>
- Nishibe S, Ono K, Nakane H, Kawamura T, Noro Y, Tanaka T. *Studies on constituents of Plantaginis herba 9. Inhibitory effects of flavonoids from Plantago herb on HIV-reverse transcriptase activity*. Natural Medicines. 1997;51:547-49
- Kawashty SA, Gamal-el-din E, Abdalla MF, Saleh NAM. *Flavonoids of Plantago species in Egypt. Biochemical Systematics and Ecology*. 1994;22: 729-33.
- Juing M, Chee BJ, Kueh BI, Othman Z. *Medicinal Properties of Plantago major : Hypoglycaemic and Male Fertility Studies*. Pertanika J. Trop. Agricultural Science. 23 (1). 2000: 29-35
- Nørsett KG, Lægreid A, Langaas M, Worlund S, Fossmark R, Waldum HL. *Molecular characterization of rat gastric mucosal response to potent acid inhibition*. Physiology Genomics. 2005; 22: 24-32.
- Kakei N, Ichinose M, Tatematsu M, Shimizu M, Oka M, Yahagi N, et al. *Effects of long-term omeprazole treatment on adult rat gastric mucosa enhancement of the epithelial cell proliferation and suppression of its differentiation*. Biochemistry. Biophys. Res. Commun. 1995;214: 861-68.
- Masaoka T, Suzuki H, Hibi T. *Gastric Epithelial Cell Modality and Proton Pump Inhibitor*. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 2008; 42: 191-6.

- Fossmark R, Qvigstad G, Waldum HL. *Gastric cancer: Animal studies on the risk of hypoacidity and hypergastrinemia*. World Journal of Gastroenterology. 2008;14(11): 1646-51.
- Bakke I, Hammer TA, Sandvik AK, Waldum HL. *PPAR alpha stimulates the rat gastrin-producing cell*. Mol Cell Endocrinol. 2002;195: 89-97.
- Hammer TA, Sandvik AK, Waldum HL. *Potentiating hypergastrinemic effect by the peroxisome proliferator ciprofibrate and omeprazole in rat*. Scand J Gastroenterol. 1998;33: 595-9.
- Depkes RI. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Jakarta : Depkes RI. 2000;10-11.
- Chen S, Zhong J, Zhou Q, Lu X, Wang L, Si J. *The Regenerating Gene α Is Overexpressed in Atrophic Gastritis Rats with Hypergastrinemia*. Gastroenterology Research and Practice. 2011;1-7.
- Anantharam V, Kitazawa M, Wagner J, Kaul S, Kanthasamy AG. *Caspase-3-Dependent Proteolytic Cleavage of Protein Kinase C ζ Is Essential for Oxidative Stress-Mediated Dopaminergic Cell Death after Exposure to Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl*. The Journal of Neuroscience. 2002; 22(5):1738-51.
- Kanda N, Konda Y, Seno H, Kawada M, Fukui H, Takeuchi T, et al. *Involvement of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal hypertrophy in gastrin transgenic mice*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290: G519-G527.
- Fukui H, Fujii S, Takeda J, Kayahara T, Sekikawa A, Nanakin A, et al. *Expression of Reg I protein in human gastric cancers*. Digestion. 2004;69: 177-84.
- Miyaoka Y, Kadokawa Y, Ishihara S, Ose T, Fukuhara H, Kazumori H, et al. *Transgenic overexpression of Reg protein caused gastric cell proliferation and differentiation along parietal cell and chief cell lineages*. Oncogene. 2004;23: 3572-79.
- Fukui H, Kinoshita Y, Maekawa T, Okada A, Waki S, Hassan S. *Regenerating gene protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats*. Gastroenterology. 1998;115:1483-93.
- Kuiper EJ, Lundell L, Klinkenberg Knoi EC, Havu N, Festen HPM, Liedman B, et al. *Atrophic Gastritis and Infection in Patients with Reflux Esophagitis Treated with Omeprazole or Fundoplication*. The New England Journal of Medicine. 1996; 334:1018-22.
- Dhaunsi GS, Singh I, Orak JK, Singh AK. *Antioxidant enzymes in ciprofibrate-induced oxidative stress*. Carcinogenesis. 1994;15(9): 1923-30.