



Pengaruh Susu Kuda Liar Sumbawa Terhadap Kadar TNF- α pada Tikus Gastritis yang Diinduksi Indometasin

Musyarrifah^{1*}; Halia Wanadiatri¹; Putu Demas Ardina Merta¹; I Gede Angga Adnyana¹; Rozikin¹; Metha Luktiana

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 June 2021
Accepted 21 October 2021
Published 10 December 2021

Keyword:

Sumbawa mare milk
Gastritis
Indomethacin
NSAID
TNF- α

ABSTRACT

Gastritis is an inflammatory, irritating, or erosive condition that affects the mucosa & submucosa of the stomach. Uncontrolled use of NSAIDs for a long time can cause excess stomach acid that will lead injury to the gastric lumen which results in the immune system release of pro-inflammatory factors, one of which is TNF- α . This study aims to determine the effect of Sumbawa's mare milk (SMM) on TNF- α Levels in Wistar Rats with Indomethacin-induced gastritis. This study used 24 male Wistar rats which were divided into 4 treatment groups, namely negative control group (group 1), positive control group (group 2), SMM treatment group + Indomethacin (group 3), & SMM treatment group (group 4). Treatment was given for 14 days & analyzed using an ELISA reader. Group 3 showed the highest levels of TNF- α (median=52.36). While group 4 got the lowest TNF- α level (median=24.49). In the control group, TNF- α levels were higher in group 1 (median=35.14) than in group 2 (median=30.14). Results showed that SMM had a significant effect on TNF- α levels ($p < 0.05$). Effects that can be given vary, either decreasing or increasing TNF- α depending on the conditions in the tissue. SMM has the potential not only as a preventive treatment but also as a curative treatment.

Kata kunci:

Susu kuda liar Sumbawa
Gastritis
Indometasin
NSAID
TNF- α

*) corresponding author

Musyarrifah, S.Si, M.Sc
Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar
Jl. Arya Banjar Getas, Perumahan Arya Banjar Getas Residence Blok C-7, Tanjung Karang Permai, Sekarbela, Mataram

Email: musyarrifah.efa@gmail.com

DOI: 10.30604/jika.v6i4.1031

Copyright @author(s)

ABSTRAK

Gastritis adalah kondisi inflamasi, iritasi, maupun erosi yang mengenai daerah mukosa dan submukosa lambung. Pemakaian NSAID yang tidak terkontrol dalam waktu lama dapat mengakibatkan asam lambung berlebih sehingga mukosa lambung terkikis. Perlukaan pada lumen lambung akan membuat sistem imun mengeluarkan faktor proinflamasi, salah satunya adalah TNF- α , sehingga terjadi gastritis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian susu kuda liar Sumbawa terhadap kadar TNF- α pada Tikus Gastritis yang diinduksi Indometasin. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif (kelompok 1), kelompok kontrol positif (kelompok 2), kelompok perlakuan SKL (Susu Kuda Liar) Sumbawa + Indometasin (kelompok 3), dan kelompok perlakuan SKL (kelompok 4). Perlakuan diberikan selama 14 hari dan dilakukan analisis menggunakan ELISA-reader. Kelompok 3 menunjukkan kadar TNF- α tertinggi (median=52,36). Sedangkan kelompok 4 mendapatkan kadar TNF- α terendah (median=24,49). Pada kelompok kontrol, kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok 1 (median=35,14) dibandingkan dengan kelompok 2 (median=30,14). Hasil penelitian menunjukkan bahwa susu kuda liar Sumbawa berpengaruh terhadap kadar TNF- α secara signifikan ($p < 0,05$). Pengaruh yang dapat diberikan beragam, baik menurunkan maupun meningkatkan kadar TNF- α tergantung dengan kondisi di jaringan tersebut. SKL Sumbawa tidak hanya berpotensi sebagai pengobatan preventif namun juga sebagai pengobatan kuratif.



INTRODUCTION

Gastritis adalah kondisi inflamasi, iritasi, maupun erosi yang mengenai daerah mukosa dan submukosa lambung. Penyakit ini umumnya ditandai dengan gejala rasa nyeri pada epigastrik diikuti dengan rasa lemah, nafsu makan menurun dan perdarahan saluran pencernaan pada kasus lanjut (Suwindri *et al.* 2021). Gastritis dapat timbul secara akut atau kronis. Gastritis akut umumnya ditemukan rasa nyeri yang tiba-tiba pada epigastrik dan biasanya hilang setelah beberapa hari, kondisi ini disebabkan oleh konsumsi makanan dan minuman yang iritatif seperti terlalu pedas dan asam, dan konsumsi alkohol. Selain itu dapat disebabkan pula oleh stres emosional, reaksi imunitas, dan penggunaan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) seperti ibuprofen atau Indometasin (Ndruru *et al.* 2019). Sedangkan, gastritis kronis disebabkan oleh infeksi bakteri *Helicobacter pylori* (HP). Penderita gastritis kronis umumnya tidak merasakan gejala yang berarti hingga kondisi ini membentuk ulkus peptikum. (Elseweidy 2017; Hooi *et al.* 2017). Ulkus peptikum merupakan luka terbuka dengan pinggir edema disertai indurasi yang terjadi pada sel epitel (Guyton & Hall 2016).

Menurut data Kementerian Kesehatan (Kemenkes) RI yang terdapat dalam Ndruru *et al.* tahun 2019, Indonesia menempati posisi ke urutan keempat sebagai negara dengan kasus gastritis tertinggi di dunia setelah Amerika, Inggris, dan Bangladesh (Ndruru *et al.* 2019). Selain itu, menurut tinjauan yang dilakukan oleh *World Health Organization* pada tahun 2019 terhadap 8 Negara didapatkan hasil persentase angka kejadian gastritis sebagai berikut: Amerika 47%, India 43%, Inggris 22%, Cina 31%, Jepang 14,5%, Kanada 35%, Prancis 29,5% dan Indonesia 40,8%. Insiden gastritis di dunia sekitar 1,8-2,1 juta kasus dari jumlah penduduk setiap tahunnya, sedangkan insiden gastritis di Asia Tenggara sekitar 583,635 dari jumlah penduduk setiap tahunnya (WHO 2019).

Hasil Riset Kemenkes tahun 2018 yang dikutip oleh Suwindri *et al.* tahun 2021 menunjukkan gastritis berada pada urutan keenam dengan jumlah kasus sebesar 33.580 kasus pasien rawat inap di rumah sakit 60,86%. Kasus gastritis pada pasien rawat jalan dengan kasus 201.083 dan berada pada urutan ketujuh. Angka kejadian gastritis di beberapa daerah cukup tinggi dengan prevalensi 274,396 kasus dari 238.452.952 jiwa penduduk atau sebesar 40,8%. Persentase kasus gastritis di kota-kota Indonesia yaitu, Jakarta 50%, Palembang 35,5%, Bandung 32%, Denpasar 46%, Surabaya 31,2%, Aceh 31,7%, Pontianak 31,2%, sedangkan angka kejadian gastritis di Medan mencapai 91,6% (Suwindri *et al.* 2021). Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat memiliki prevalensi gastritis pada tahun 2019 mencapai 55.956 kasus dan tahun 2020 mencapai 51.482 kasus (Dinas Kesehatan 2021).

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013 yang dikutip oleh Soleha *et al.*, (2018), NSAID merupakan obat yang dapat diperoleh secara bebas di Masyarakat serta menjadi salah satu obat dengan penggunaan yang cukup tinggi di Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 melakukan pendataan obat yang disimpan di rumah tangga, hasil analisis tertinggi menunjukkan provinsi Jawa timur sebagai pengguna obat NSAID sebesar 14%. Penggunaan jangka panjang NSAID kerap di hubungkan dengan indikasi obat ini pada berbagai penyakit, namun tidak sedikit pula masyarakat menggunakannya secara tidak terkontrol yang sehingga dapat timbul efek yang merugikan (Soleha *et al.* 2018).

Pemakaian NSAID mengganggu keseimbangan faktor agresif dan faktor pertahanan mukosa. NSAID mengganggu sintesis prostaglandin dengan menghambat enzim *sikloisogenase* (COX) yaitu COX-I dan COX-II sehingga terbentuk *adenylyl cyclase*. Selanjutnya pompa proton akan terbuka dan asam (H⁺) dapat keluar ke lumen lambung dan akhirnya bergabung dengan ion Cl⁻ sehingga akan membentuk HCl (asam lambung). Pemakaian NSAID yang tidak terkontrol dalam waktu lama dapat mengakibatkan asam lambung berlebih sehingga mukosa lambung terkikis. Perlukaan pada lumen lambung akan membuat sistem imun mengeluarkan faktor proinflamasi berupa senyawa kimia yang disebut dengan sitokin. Senyawa yang dilepaskan yaitu *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan *interleukin* (IL) yaitu IL-1, dan IL-6 akan bertindak sebagai sinyal kepada komponen sistem imun lainnya untuk berkumpul dan memacu inflamasi (Sherwood 2013; Guyton & Hall 2016; Ilone & Simadibrata 2016).

Terapi yang saat ini dipergunakan untuk mengobati gastritis dibagi menjadi dua yaitu farmakologi dan non-farmakologi. Gastritis akibat infeksi *H. pylori*, pengobatan dapat diobati sempurna dengan rangkaian pengobatan antibiotik yang intensif (Guyton & Hall 2016). Pengobatan farmakologi lainnya menggunakan prinsip pengurangan kecepatan sekresi getah lambung seperti pemberian antasid, antagonis reseptor H₂ dan *proton pump inhibitor* (PPI) (Katzung *et al.* 2012).

Terapi non-farmakologi yang dapat diberikan yaitu pemberian KIE (konseling, informasi dan komunikasi) untuk mengubah kebiasaan pola makan dan hidup. Selain itu tindakan preventif untuk mengantisipasi terjadinya gastritis dapat dilakukan dengan berbagai macam pilihan, salah satu contohnya seperti konsumsi produk probiotik. Probiotik adalah mikroorganisme hidup memiliki keuntungan pada sistem pencernaan jika dikonsumsi dengan jumlah yang adekuat (Djurasevic *et al.* 2017). Probiotik dapat memberikan efek lokal pada sistem imun dan mempercepat proses pengobatan proses inflamasi yang terjadi (Titisari *et al.* 2020). Salah satu contoh dari produk probiotik adalah Susu Kuda Liar Sumbawa. Selain SKL Sumbawa, terdapat jenis produk probiotik lain yang kerap dikonsumsi masyarakat berupa olahan susu seperti yogurt, keju, susu fermentasi dan olahan kedelai dan kacang-kacangan berupa tempe, sereal, dan variasi produk lainnya (Alibasyah *et al.* 2018; Manguntungi *et al.* 2018; Savira 2019; Dwiputra *et al.* 2020).

Produk susu khas Sumbawa ini merupakan susu kuda yang diperah dari kuda lepas di padang rumput di Nusa Tenggara Barat (NTB) khususnya di Kabupaten Dompu, Bima, serta Sumbawa yang dipasarkan dengan nama “Susu Kuda Liar” (Safitri 2018). Susu Kuda Liar Sumbawa memiliki keunikan yaitu tidak mengalami penggumpalan dan kerusakan meskipun tidak dipasteurisasi dan tanpa diberi bahan pengawet, sehingga dapat tahan disimpan pada suhu kamar hingga 5 bulan. Menurut masyarakat Sumbawa, Susu Kuda Liar dipercaya mampu mengobati berbagai macam penyakit seperti pada saluran pencernaan, tuberkulosis, anemia, radang paru-paru dan kanker (Manguntungi *et al.* 2018).

Susu Kuda Liar Sumbawa mengandung banyak Bakteri Asam Laktat (BAL) yang merupakan salah satu dari probiotik. Komponen bioaktif pada susu kuda memiliki fungsi sebagai antioksidan, anti inflamasi, anti mikroba, anti hipertensif, anti kolestrol, sitomodulator dan imunomodulator. Selain itu Susu Kuda Liar Sumbawa mengandung *lysozyme*, *lactoferrin* dan bakteriosin yang dapat digunakan sebagai anti mikroba

dan mengandung asam amino histidin sebagai antioksidan yang melindungi tubuh dari stres oksidatif akibat proses inflamasi (Shiyamah 2020; Titisari *et al.* 2020).

Hingga saat ini masih minimnya penelitian yang dilakukan untuk membuktikan khasiat Susu Kuda Liar Sumbawa, data ilmiah sangat diperlukan untuk menunjang nilai jual ekonomi Susu Kuda Liar serta membuktikan asumsi masyarakat mengenai potensinya. Riset yang dilakukan oleh Titisari *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa Susu Kuda Liar Sumbawa pada tikus (*Rattus norvegicus*) model IBD (*inflammatory bowel disease*) dapat memperbaiki dari gambaran histopatologi gastrik, infiltrasi sel inflamasi dan ekspresi TNF- α yang berkurang dibandingkan dengan grup kontrol positif. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kandungan bioaktif Susu Kuda Liar Sumbawa memiliki efek yang signifikan dalam mengurangi kondisi inflamasi yang terjadi dan mempercepat penyembuhan (Titisari *et al.* 2020).

Dengan potensi besar yang dimiliki, produk Susu Kuda Liar Sumbawa memiliki potensi untuk sebagai pengobatan alternatif untuk mengobati berbagai penyakit. Meskipun demikian, proses pengolahan produk Susu Kuda Liar Sumbawa masih belum maksimal dan tidak sesuai standar yang dapat mengakibatkan penurunan daya saing dan mutu produk. Terutama yang menyangkut kandungan probiotik di dalamnya (Yulianto & Saputri, 2017; Manguntungi *et al.*, 2018). Penelitian ini perlu dilakukan untuk memperkaya bukti ilmiah sebagai potensi pengobatan alternatif dengan Susu Kuda Liar Sumbawa terutama terkait kandungan probiotik di dalamnya dalam menurunkan respon inflamasi.

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini penting dilakukan untuk menganalisis pengaruh Susu Kuda Liar Sumbawa terhadap kadar TNF- α pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model gastritis yang diinduksi Indometasin untuk meningkatkan potensi Susu Kuda Liar Sumbawa sebagai minuman yang memiliki manfaat bagi kesehatan dan menambah nilai ekonomis pangan lokal.

METHOD

Karakteristik partisipan dan desain penelitian

Subjek penelitian ini menggunakan tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 8-12 minggu dengan berat

badan antara 150-200 gram. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *post test only control group design*.

Prosedur sampling

Penelitian ini menggunakan teknik sampling yaitu *probability sampling* dengan metode *simple random sampling*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Terpadu 1 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar dan Laboratorium Unit Riset Biomedik Rumah Sakit Umum Provinsi NTB pada bulan Januari-Februari 2022. Penelitian ini sudah lulus uji kelayakan etik melalui Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar Mataram.

Ukuran sampel, kekuatan, dan presisi

Jumlah sampel minimal yang diperoleh dari jumlah kelompok tersebut dengan menggunakan rumus Frederer adalah 6 ekor tikus per kelompok sehingga didapatkan total 20 ekor tikus Wistar jantan yang akan diteliti. Namun, jumlah tikus per kelompok ditingkatkan menjadi 7 ekor sebagai upaya antisipasi drop out sehingga jumlah sampel keseluruhan adalah 28 ekor tikus Wistar jantan. Instrumen penelitian yang digunakan adalah: kandang plastik individu yang berjumlah 8 buah dengan ukuran 50 cm x 45 cm untuk digunakan selama adaptasi hewan coba dan perlakuan, tempat pakan, tempat air minum, gelas kimia 50 mL; *cryotube* 1,8 mL; mikro hematokrit; mikrotube 0,1 mL, 0,5 mL, 1,5 mL dan 2 mL; rak tabung *stereofom*; *cool box*; *mikropipet*; *yellow tip*, *blue tip*, *sentrifuge*; tabung reaksi, rak tabung, inkubator, *ELISA reader*, *heating set*, sarung tangan, jarum pentul, papan datar nekropsi. Bahan penelitian yang digunakan adalah SKL Sumbawa, *aquadest*, pakan Pokphand 511, Indometasin, larutan salin 0,9%, spuit syringe 3 ml, tabung vakum *ethilen diamin tetraacetic* (EDTA), darah tikus, minyak jagung, reagen TNF- α ELISA kit (Cell Biolabs, INC).

Ukuran dan kovariat

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah susu kuda liar (SKL) Sumbawa, sedangkan variabel terikat yaitu kadar TNF- α . Definisi operasional pada penelitian ini dipaparkan pada tabel 1.

Tabel 1
Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Satuan Ukur	Skala Ukur
1	SKL Sumbawa	Susu hasil perahan kuda liar Sumbawa yang dternak oleh petani di Desa Saneo, Kecamatan Dompus, Kabupaten Dompus, Nusa Tenggara Barat dengan dosis 1,5 mL	Pipet ukur	mL	Rasio
2	Kadar TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i> merupakan faktor inflamasi berupa sitokin yang diproduksi oleh makrofag/monosit pada saat inflamasi akut, yang berujung kepada nekrosis ataupun apoptosis (Grabarek <i>et al.</i> 2017). Kadar TNF- α yang diperiksa dengan metode <i>Enzym Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA) menggunakan sampel plasma EDTA lalu diukur menggunakan alat <i>ELISA reader</i> dan hasilnya dinyatakan dalam satuan $\mu\text{g/dL}$	ELISA reader	$\mu\text{g/dL}$	Rasio

Data analysis

Data yang terkumpul dianalisis dengan *computer software* yaitu *Statistical Product & Service Solutions* (SPSS). Adapun analisis data yang akan dilakukan dalam penelitian

ini yaitu uji normalitas, uji deskriptif dan uji bivariat Uji bivariat yang dilakukan adalah uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan jika signifikan dengan uji non-parametrik *Mann-Whitney*. Data ditampilkan dalam bentuk median dan nilai minimal-maksimal.

RESULT AND DISCUSSION

Uji Normalitas

Uji normalitas data kadar TNF- α menggunakan *shapiro-wilk* dengan tingkat signifikansi 0,05. Populasi data dikatakan terdistribusi secara normal apabila hasil tes *shapiro-wilk* ($p > 0,05$). Hasil uji normalitas yang dilakukan dengan metode *shapiro-wilk test* tersaji pada tabel 2.

Dari hasil uji normalitas yang dilakukan dengan metode *shapiro-wilk test* terlihat bahwa nilai signifikansi pada kelompok 1,2 dan 4 kurang dari 0,05 yang berarti $p < 0,05$ yaitu H_0 ditolak, sehingga dapat disimpulkan bahwa data penelitian ini tidak terdistribusi dengan normal. Data ditampilkan dalam bentuk median dan untuk menguji hipotesis penelitian ini menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Uji Deskriptif

Dari hasil penelitian ini hasil pengukuran analisis kadar TNF- α pada kelompok 1 (kontrol negatif), kelompok 2 (kontrol positif), kelompok 3 (SKL + Indometasin), dan kelompok 4 (SKL) tersaji pada tabel 3.

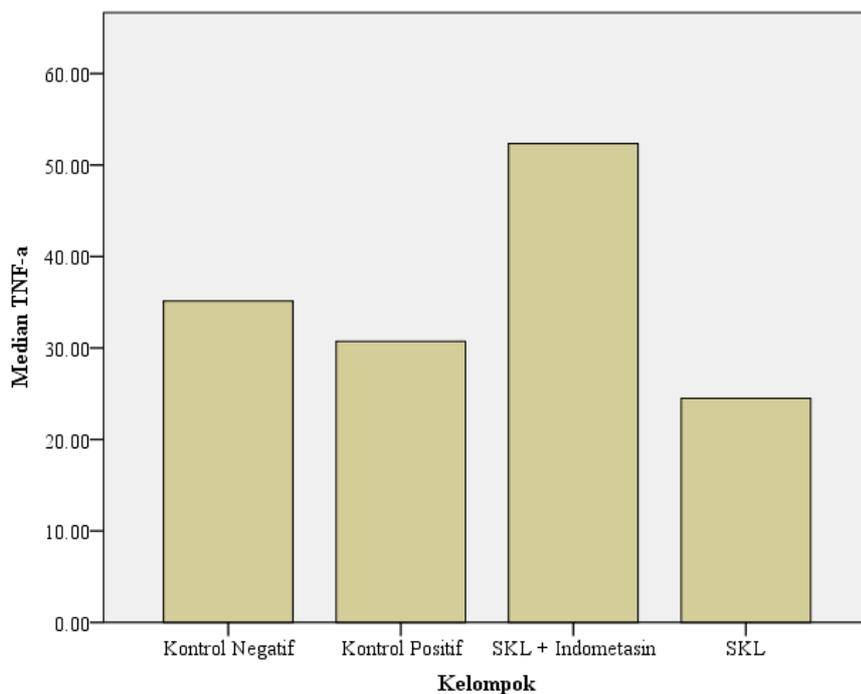
Berdasarkan deskripsi variabel TNF- α tersebut, terlihat bahwa tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diberi perlakuan SKL lalu diinduksi Indometasin (kelompok 3) memiliki nilai tengah (*median*) yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Sedangkan kelompok yang hanya diberi perlakuan SKL memiliki rerata kadar TNF- α paling rendah. Kelompok kontrol negatif memiliki hasil rerata dan nilai tengah yang lebih tinggi dibandingkan dengan dan kontrol positif. Perbedaan tersebut dapat diamati pada grafik 1.

Tabel 2
Uji Normalitas

Kadar	Kelompok	Nilai <i>p</i>	Keterangan
TNF- α	Kelompok 1 (kontrol negatif)	0,008	Tidak normal
	Kelompok 2 (kontrol positif)	0,004	Tidak normal
	Kelompok 3 (SKL + Indometasin)	0,435	Normal
	Kelompok 4 (SKL)	0,001	Tidak Normal

Tabel 3
Uji Deskriptif

Kelompok	TNF- α		
	Median	Minimum	Maksimum
Kelompok 1 (kontrol negatif)	35,14	32,89	52,25
Kelompok 2 (kontrol positif)	30,74	28,58	32,89
Kelompok 3 (SKL + Indometasin)	52,36	37,40	69,13
Kelompok 4 (SKL)	24,49	24,49	28,58



Gambar 1
Grafik Kadar TNF-a (median)

Tabel
Uji Non-parametrik Mann-Whitney

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Nilai $p(I-J)$
Kelompok 1 (kontrol negatif)	Kelompok 2 (kontrol positif)	0,020
	Kelompok 3 (SKL + Indometasin)	0,032
	Kelompok 4 (SKL)	0,003
Kelompok 2 (kontrol positif)	Kelompok 3 (SKL + Indometasin)	0,003
	Kelompok 4 (SKL)	0,011
Kelompok 3 (SKL + Indometasin)	Kelompok 4 (SKL)	0,003

Uji Non-parametrik Kruskal Wallis

Pada uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, dalam pengujian hipotesis, peneliti membandingkan nilai p -value dengan tingkat signifikansi pengujian (α), dengan kriteria hipotesis ditolak jika P -value $< \alpha$, dan jika P -value $> \alpha$.

Hasil uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dari penelitian ini menunjukkan nilai p -value = 0,000. Peneliti menggunakan tingkat signifikansi pengujian (α) adalah 5% yaitu 0,05. Didapatkan bahwa nilai p -value = 0,000 $< \alpha$ = 0,05.

Dengan demikian hasil uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* pada penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian SKL Sumbawa terhadap kadar TNF- α pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin. Selanjutnya untuk mengetahui perbedaan signifikansi antara kelompok, dilanjutkan menggunakan uji non-parametrik *Mann-Whitney* pada dua kelompok.

Uji Non-parametrik Mann-Whitney

Pengambilan keputusan yang dapat dijadikan acuan dalam uji *Mann-Whitney* dilihat melalui signifikansi atau *Asymp. Sig. (2-tailed)* lebih kecil dari probabilitas yaitu 0,05 maka hipotesis diterima, jika lebih besar dari 0,05 maka hipotesis ditolak.

Berdasarkan data yang diperoleh dari penelitian yang didapatkan pada uji *Mann-Whitney*, masing-masing kelompok menunjukkan hubungan yang bermakna. Antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif ($p=0,020$), antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan SKL + Indometasin ($p=0,032$), antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan SKL ($p=0,003$), antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan SKL + Indometasin ($p=0,003$), antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan SKL ($p=0,011$), antara kelompok perlakuan SKL + Indometasin dengan kelompok perlakuan SKL ($p=0,003$).

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh SKL Sumbawa terhadap kadar TNF- α pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model gastritis yang diinduksi Indometasin. Jenis penelitian ini merupakan *true experimental* dengan desain *post test only control group design*. Total sampel yang dilakukan analisis data pada penelitian ini adalah 24 ekor tikus dengan 6 ekor untuk masing-masing kelompok perlakuan. Terdapat 4 perlakuan yang diteliti pada penelitian ini yaitu 2 kelompok kontrol negatif (kelompok 1) dan positif (kelompok 2) dan kelompok perlakuan SKL + Indometasin (kelompok 3) dan SKL (kelompok 4).

Pembuatan Tikus Model Gastritis yang Diinduksi Indometasin

Penelitian ini menggunakan model hewan coba yaitu tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar tanpa gastritis (kelompok 1 dan 4), dan tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model gastritis (kelompok 2 dan 3). Pembuatan model hewan coba tanpa gastritis dilakukan sesuai dengan perlakuannya, pada kontrol negatif (kelompok 1) dilakukan pemberian *aquadest*, sedangkan pada kelompok perlakuan SKL (kelompok 4) dilakukan pemberian SKL. Sedangkan model hewan coba dengan gastritis (kelompok 2 dan 3) dilakukan dengan induksi Indometasin. Setelah 14 hari pemberian perlakuan, dilakukan terminasi dan pengambilan darah sistemik pada jantung tikus untuk dilakukan analisa kadar TNF- α melalui *ELISA-reader*.

Pada analisis terkait dengan kadar TNF- α , didapatkan kelompok perlakuan SKL + Indometasin (kelompok 3) memiliki rerata dan median kadar TNF- α yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Pada kelompok kontrol, kadar TNF- α lebih tinggi pada kontrol negatif (kelompok 1) dibandingkan dengan kontrol positif (kelompok 2). Hal ini menunjukkan hasil yang berbeda dibandingkan dengan penelitian sebelumnya (Tastekin *et al.* 2018; Titisari *et al.* 2020) yang menyatakan bahwa kadar TNF- α pada kelompok kontrol positif lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberikan perlakuan pemberian susu maupun pada kelompok kontrol negatif. Kondisi ini dapat diakibatkan karena pengukuran analisis kadar TNF- α pada penelitian ini menggunakan darah sistemik melalui jantung yang menyebabkan terjadinya perbedaan hasil.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Titisari *et al.* (2020), ekspresi TNF- α diobservasi melalui perhitungan sel yang mengalami radang dan dilakukan metode *flowcytometry*. Hal ini berbeda dengan penelitian ini yang menggunakan darah sistemik yang diambil di jantung dan dilakukan analisis menggunakan *ELISA-reader*. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Tastekin *et al.* (2018), yaitu ekspresi TNF- α diukur melalui *immunohistochemical* (Tastekin *et al.* 2018). Perbedaan metode analisis ini menyebabkan perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya. Darah sistemik membawa berbagai macam komponen darah dan juga beberapa zat lainnya yang ikut terbawa dari berbagai sistem organ. Analisa kadar TNF- α melalui darah sistemik menyebabkan terjadinya perbedaan hasil saat dianalisis dengan *ELISA-reader* dibandingkan dengan metode perhitungan sel seperti *flocytometry* maupun *immnohistochemical* yang dilakukan secara lokalis.

Selain terkait dengan metode pengukuran kadar TNF- α , ada hal lain yang kemungkinan memiliki pengaruh terhadap perbedaan hasil antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya. Efek anti inflamasi oleh Indometasin dalam jangka panjang akan mengakibatkan imunosupresi yang akan mempengaruhi kadar TNF- α . (Sherwood 2013; Guyton

& Hall 2016; Ilone & Simadibrata 2016). Hal ini terjadi karena efek anti inflamasi secara sistemik yang diberikan oleh Indometasin masih lebih besar dibandingkan dengan gastritis yang ditimbulkan. Hal ini mengakibatkan efek anti inflamasi Indometasin menjadi variabel perancu pada penelitian ini yang mempengaruhi hasil akhir kadar TNF- α .

Berdasarkan hasil analisis uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, peneliti mencari pengaruh pemberian SKL Sumbawa dengan kadar TNF- α pada Tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin. Melalui hasil uji ini didapatkan hasil nilai *p-value* sebesar 0,001 ($p < 0,05$), yang berarti adanya pengaruh yang signifikan antara pemberian SKL Sumbawa dengan kadar TNF- α pada Tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin. Kemudian hasil ini didukung dengan uji non-parametrik *Mann-Whitney* yang memperlihatkan signifikansi antara dua kelompok. Setiap hubungan antar kelompok menunjukkan hasil yang signifikan. Hubungan tertinggi didapatkan pada kelompok 1 (kontrol negatif) dan 4 (SKL), kelompok 2 (kontrol positif) dan 3 (SKL + Indometasin), serta kelompok 3 (SKL + Indometasin) dan 4 (SKL) ($p = 0,003$) ($p < 0,05$).

Meskipun mendapatkan hasil yang signifikan, kesimpulan yang didapatkan berbeda dengan penelitian terdahulu. Penelitian oleh Tastekin *et al.* (2018), mengenai tikus yang diinduksi Indometasin dan efek protektif oleh susu Keledai menyatakan adanya pengaruh yang signifikan ($p < 0,05$) dengan ditemukan kadar TNF- α yang lebih rendah pada kelompok pemberian susu dibandingkan dengan kelompok Indometasin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Titisari *et al.* (2020), mengenai SKL Sumbawa sebagai tindakan preventif terhadap gastritis pada IBD yang dilakukan melalui hewan coba ditemukan hasil yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap berkurangnya jumlah sel-sel yang mengalami gastritis pada kelompok yang diberi perlakuan SKL Sumbawa dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

Perbedaan hasil dibandingkan dengan penelitian sebelumnya dapat dijelaskan melalui fungsi dari SKL Sumbawa. Sebagai probiotik, SKL Sumbawa berfungsi sebagai imunomodulator. Secara umum imunomodulator memiliki dua kategori yaitu immunosupresan (menekan) dan immunostimulator (meningkatkan) (Muthia *et al.* 2018). Sebagai immunosupresan, SKL Sumbawa akan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi pada kondisi yang tidak mengalami kerusakan sehingga kadar TNF- α pada kelompok yang diberi SKL Sumbawa (kelompok 4) lebih rendah dibandingkan kelompok yang diinduksi Indometasin (kelompok 2 dan 3). SKL Sumbawa sebagai immunostimulator akan menstimulasi sistem imun untuk membantu dalam perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan. Seperti pada kelompok 3, yang awalnya diberi perlakuan SKL Sumbawa selama 2 jam lalu setelah itu diinduksi Indometasin. Dengan perlakuan tersebut maka akan timbul kerusakan yang terjadi. Dengan adanya efek stimulasi sistem imun ini, kadar TNF- α pada kelompok yang diinduksi Indometasin akan lebih tinggi. Hal ini dikarenakan SKL Sumbawa dapat memberikan pengaruh yang beragam terhadap kadar TNF- α baik menurunkan maupun meningkatkan tergantung dengan kondisi di jaringan tersebut. Dengan adanya temuan ini, SKL Sumbawa tidak hanya berpotensi sebagai pengobatan preventif namun juga sebagai pengobatan kuratif pada sistem pencernaan.

Pengaruh SKL Sumbawa Terhadap Kadar TNF- α

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat diamati bahwa SKL Sumbawa berpengaruh terhadap kadar TNF- α pada tikus

(*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin. Kadar TNF- α yang didapatkan pada penelitian ini memiliki hasil yang berbeda dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian sebelumnya (Tastekin *et al.* 2018; Titisari *et al.* 2020) kadar TNF- α yang didapatkan lebih tinggi pada kelompok yang diinduksi Indometasin dibandingkan dengan kelompok yang diberi perlakuan susu probiotik. Sedangkan pada penelitian ini kadar TNF- α yang didapatkan tertinggi pada kelompok yang diberi perlakuan SKL Sumbawa (kelompok 3) yang kemudian diinduksi Indometasin, yang kemudian disusul oleh kelompok kontrol negatif (kelompok 1), kelompok kontrol positif (kelompok 2), dan kelompok perlakuan SKL Sumbawa (kelompok 4).

Kekurangan Penelitian

Kekurangan dalam penelitian ini adalah tidak memperhatikan beberapa variabel perancu lainnya yang mengakibatkan terjadi bias *confounding*, yaitu bias yang terjadi akibat tercampurnya efek pajanan utama dengan efek faktor risiko eksternal lainnya atau adanya variabel lain sebagai perancu yang tidak diperhitungkan pada saat analisis. Variabel perancu yang dimaksud adalah darah sistemik jantung. Hal ini dikarenakan darah sistemik jantung membawa berbagai komponen sitokin baik pro-inflamasi maupun anti inflamasi dari seluruh organ tubuh. Selain itu anti inflamasi Indometasin juga dapat sebagai variabel perancu karena dapat mengakibatkan immunosupresif.

KETERBATASAN PENELITIAN

Berdasarkan pada pengalaman langsung peneliti dalam proses penelitian ini, ada beberapa keterbatasan yang dialami dan dapat menjadi beberapa faktor yang dapat disempurnakan pada penelitian selanjutnya. Beberapa keterbatasan pada penelitian ini diantaranya adalah metode analisis kadar TNF- α pada penelitian ini menggunakan pengukuran sistemik yang diambil pada jantung dan dianalisis dengan *ELISA-reader*. Pengukuran kadar melalui sistemik dapat mempengaruhi hasil pada organ target yang diharapkan. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menggunakan pengukuran kadar TNF- α secara lokalis. Tindakan pengukuran ini dapat dilakukan dengan metode perhitungan sel seperti *flow cytometry* maupun *immunohistochemical* yang dilakukan secara lokalis.

Pada penelitian ini proses pengolahan data menggunakan analisis uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dikarenakan hasil uji normalitas yang tidak normal. Uji non-parametrik merupakan uji yang sering digunakan pada jenis data ordinal dan nominal. Akan lebih baik pada skala data rasio digunakan uji parametrik *One-Way ANOVA* yang memang kerap digunakan untuk analisis data rasio.

Terdapat variabel lainnya yang memiliki potensi untuk diteliti tetapi tidak dilakukan seperti gambaran makroskopis dan mikroskopis. Variabel ini dapat memperlihatkan bentuk inflamasi dan memberikan gambaran lain pada masing-masing kelompok perlakuan serta dapat dilihat hubungannya dengan pemberian SKL Sumbawa.

CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Pada kelompok kontrol negatif (kelompok 1), didapatkan kadar TNF- α sebesar (*median* = 35,14) dengan nilai minimum 32,89 dan maksimum 52,25.
 2. Pada kelompok kontrol positif (kelompok 2), didapatkan kadar TNF- α sebesar (*median* = 30,74) dengan nilai minimum 28,58 dan maksimum 32,89.
 3. Pada kelompok perlakuan SKL + Indometasin (kelompok 3), didapatkan kadar TNF- α sebesar (*median* = 57,64) dengan nilai minimum 37,40 dan maksimum 69,13 yang merupakan kadar tertinggi pada penelitian ini. SKL Sumbawa memberikan pengaruh imunostimulator yang mampu meningkatkan kadar TNF- α untuk membantu dalam perbaikan jaringan.
 4. Pada kelompok perlakuan SKL (kelompok 4), didapatkan kadar TNF- α sebesar (*median* = 24,49) dengan nilai minimum 24,49 dan maksimum 28,58 yang merupakan kadar terendah pada penelitian ini. SKL Sumbawa memberikan pengaruh immunosupresor yang mampu menghambat serta menurunkan kadar TNF- α .
 5. Pemberian perlakuan SKL Sumbawa dapat mempengaruhi kadar TNF- α pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin ($p=0,000$). Didapatkan hubungan yang signifikan antara masing-masing kelompok ($p<0,05$). Hubungan tertinggi didapatkan pada kelompok 1 (kontrol negatif) dan 4 (SKL), kelompok 2 (kontrol positif) dan 3 (SKL + Indometasin), serta kelompok 3 (SKL + Indometasin) dan 4 (SKL) ($p=0,003$) ($p<0,05$).
 6. Potensi yang dimiliki SKL Sumbawa tidak hanya dapat menjadi pengobatan preventif namun juga memiliki potensi sebagai pengobatan kuratif dengan imunomodulator yang dimilikinya.
- masuk dalam penulisan dan pelaksanaan penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
4. I Gede Angga Adnyana, SST. M.Imun., selaku Pembimbing 2 yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, serta masukan dalam penulisan dan pelaksanaan penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
 5. Rozikin, S.Si, M.Sc., selaku penguji telah memberikan masukan dan saran terhadap penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
 6. Bapak dan Ibu pegawai di Universitas Islam Al-Azhar yang senantiasa membantu memberikan kemudahan dalam pelayanan akademik selama pendidikan di Universitas Islam Al-Azhar.
 7. Teman-teman COSTAE Angkatan 2018 yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu yang selalu memberikan dukungan, masukkan, serta saran terhadap penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
 8. Semua pihak yang penulis tidak bisa sebutkan satu-persatu, yang telah banyak membantu dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa dalam pelaksanaan dan penyusunan penelitian ini jauh dari kata sempurna, maka dari itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun agar Karya tulis ini dapat menjadi lebih baik. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat dan memberikan kebaikan bagi kita semua.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Funding Statement.

The author declares that no funding was received in connection with this research.

Conflict of Interest statement

The author declares that there is no conflict of interest related to this research and that there are no ethical issues arising from this research.

REFERENCES

- Alibasyah, Z.M., Ningsih, D.S., Fadhilla Ananda, S. (2018) "Daya Hambat Minuman Probiotik Yoghurt Susu Sapi terhadap *Porphyromonas gingivalis* secara In Vitro," *Alibasyah et al J Syiah Kuala Dent Soc*, 3(2), 65–75.
- Dinas Kesehatan (2021) *Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2020*, Mataram.
- Djurasevic, S., Jama, A., Jasnica, N., Vujovic, P., Jovanovic, M., Mitic-Culafic, D., Knezevic-Vukcevic, J., Cakic-Milosevic, M., Ilijevic, K., Djordjevic, J. (2017) "The Protective Effects of Probiotic Bacteria on Cadmium Toxicity in Rats," *Journal of Medicinal Food*, 20(2), 189–196.
- Dwiputra, R., Adriani, L., Permana, R. (2020) "Pengaruh Penambahan Probiotik Berbasis Susu Sapi, Susu Kedelai dan Susu Kacang Hijau dalam Ransum terhadap Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah Ayam Broiler," *Jurnal Nutrisi Ternak Tropis dan Ilmu Pakan*, 2(3), 135–144.
- Elseweidy, M.M. (2017) "Brief Review on the Causes, Diagnosis and Therapeutic Treatment of Gastritis Disease," *Alternative & Integrative Medicine*, 06(01).

Saran

1. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pemberian terapi SKL Sumbawa pada tingkat manusia.
2. Pada penelitian selanjutnya, pengukuran kadar TNF- α dapat dilakukan secara lokalis dengan menggunakan metode yang tersedia untuk menghindari bias akibat beberapa faktor yang tidak bisa dikendalikan yang dapat mempengaruhi hasil analisis.
3. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan metode pembuatan hewan coba lainnya yang lebih implementatif di masyarakat seperti alkohol ataupun beberapa jenis obat yang sering dikonsumsi.

Acknowledgment (If Necessary)

Dalam menyelesaikan penelitian ini, penulis banyak memperoleh bimbingan, petunjuk dan dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu izinkan penulis untuk mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Muh. Ansyar, MP., Rektor Universitas Islam Al-Azhar, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Islam Al-Azhar.
2. Dr. dr. H. Artha budi Susila Duarsa, M.Kes., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar beserta jajarannya, atas kesempatan, arahan, dan kemudahan yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Islam Al-Azhar.
3. dr. Halia Wanadiatri, M.Si., selaku Pembimbing 1 yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, serta

- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2016) *Buku Fisiologi Kedokteran : Guyton Dan Hall*, 12th ed, Elsevier: Singapura.
- Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., Suen, M.M.Y., Underwood, F.E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D.Y., Wong, V.W.S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G., Ng, S.C. (2017) “Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis,” *Gastroenterology*, 153(2), 420–429.
- Ilone, S., Simadibrata, M. (2016) “Diagnosis and Management of Gastroenteropathy Associated to Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs,” *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*, 17(2), 116–123.
- Jumrodah (2017) “Pandangan Aksiologi Terhadap Bioetika dalam Memanfaatkan Hewan Coba (Animal Research) di Laboratorium,” *IAIN Palangka Raya*, 1(2), 20–30.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. (2012) *Farmakologi Dasar & Klinis*, 12th ed, The McGraw-Hill: Jakarta.
- Manguntungi, B., Surya Perkasa, A., Yulianti, K., Hastuti, H.P., Muhamad, A. (2018) *Isolasi Bakteri Asam Laktat Dari Susu Kuda Liar Dan Potensi Antibakteri Pada Susu Kuda Liar Sumbawa Isolation of Lactic Acid Bacteria and Antibacterial Potency of Sumbawa Wild Horse Milk*, Sumbawa.
- Muthia, R., Karunita, I., Astuti, S., Tinggi, I., Kesehatan, B., Lestari, S. (2018) “Efek Imunomodulator Infusa Umbi Bawang Dayak (*Eleutherina palmifolia* L. Merr) Dengan Metode Bersihan Karbon,” *Jurnal Pharmascience*, 05(01), 63–70, available: <http://jps.unlam.ac.id/>.
- Ndruru, R.K., Sitorus, S., Barus, N. (2019) “Gambaran Diagnostik dan Penatalaksanaan Gastritis Rawat Inap BPJS di RSU Royal Prima Medan Tahun 2017,” 209–216.
- Safitri, N.A.K. (2018) *Pengaruh Konsentrasi Susu Kuda Liar Terhadap Mutu Dan Daya Simpan Permen Susu Sapi, Fakultas*.
- Savira, N. (2019) *Studi Kualitas Susu Kuda Liar Sumbawa Berdasarkan Koefisien Viskositas Dan Dielektrisitas*.
- Sherwood, L. (2013) *Fisiologi Manusia : Dari Sel Ke Sistem*, 8th ed, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Yolanda Cossio: Singapura.
- Shiyamah, N. (2020) *Potensi Antibakteri Susu Kuda Liar Sumbawa Dengan Berbagai Waktu Inkubasi Terhadap Bakteri Salmonella Sp.*
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H.T., Winarsih, W. (2018) “Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonsterooid di Indonesia,” *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 109–117.
- Suwindri, Tiranda, Y., Ningrum, W.A.C. (2021) “Faktor Penyebab Kejadian Gastritis di Indonesia : Literature Review,” *Jurnal Keperawatan Merdeka (JKM)*, 1(2).
- Tastekin, E., Ayvaz, S., Usta, U., Aydogdu, N., Cancilar, E., Oz Puyan, F. (2018) “Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk,” *Archives of Medical Science*, 14(3), 671–678.
- Titisari, N., Widyaputri, T., Mahfuzah, R., Widodo, E. (2020) “Sumbawa Mare Milk as a Preventive against Inflammation in the Gaster of Inflammatory Bowel Disease (IBD) Animal Model,” *SciFed Materials Research Letters*, 8(11), 1170–1174.
- WHO (2019) *Data Kasus Gastritis*.