
**EFEKTIVITAS INFUSA RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica* Val.) SEBAGAI
GASTROPROTEKTOR PADA TIKUS DENGAN MODEL TUKAK LAMBUNG**

Joko Santoso¹

Politeknik Kesehatan Permata Indonesia Yogyakarta

INTISARI

Penggunaan obat-obatan golongan NSAID seperti asetosal sangat banyak dipergunakan oleh masyarakat sehingga dapat menyebabkan tukak lambung. Tukak lambung merupakan kerusakan pada jaringan mukosa dan sub mukosa. Indonesia kaya akan bahan obat tradisional seperti kunyit yang dapat berfungsi sebagai bahan obat anti tukak lambung. Tujuan : penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh keefektifan pemberian ekstrak rimpang kunyit sebagai gastroprotektor. Metode : Desain penelitian *experiment laboratory post design*, Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan, dengan berat badan 100-250 gram terbagi menjadi 6 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 5 hewan uji terbagi secara random yaitu K.I (kunyit 50 mg/200g BB), K.II (kunyit 100 mg/200g BB), K.III (Kunyit 200 mg/200g BB), K.IV (sukralfat 72 mg /200g BB), K. V (asetosal 90 mg / 200 g BB) dan K.VI (tanpa perlakuan). Semua perlakuan diberikan secara oral selama tujuh hari. Pengamatan berupa makroskopik dan mikroskopik lambung tikus. Hasil penelitian : Kelompok III mempunyai gastroprotektor terbesar dibanding dengan kelompok lain ditunjukkan dari jumlah lesi, luas lesi, skor kerusakan, jumlah sel mast dan sel eosinofil lebih rendah bila dibandingkan kelompok yang diberikan asetosal ($p < 0,05$). Namun perbedaan kelompok tersebut sangat bermakna dan signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Kesimpulan : Kelompok III (Kunyit 200mg/200g BB) memberikan efek anti tukak dan gastroprotektor yang bagus.

Kata kunci : Kunyit, Asetosal, Tukak Lambung dan Gastroprotektif.

LATAR BELAKANG

Obat anti inflamasi nonosteroid (OAINS) merupakan kelompok obat yang paling banyak dikonsumsi diseluruh dunia untuk mendapatkan efek analgetik, antipiretik dan anti inflamasi. Obat ini merupakan salah satu kelompok obat yang paling banyak diresepkan dan digunakan tanpa resep dokter. Salah satu obat OAINS yang sering digunakan dan merupakan prototipe awal adalah asetosal (Wilmana dan Gan, 2007). Obat ini sering digunakan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit sendi, rheumatoid arthritis dan mengatasi rasa nyeri. Obat-obat ini mempunyai efek iritasi pada mukosa lambung, berakibat perdarahan lambung yang berakhir dengan timbulnya tukak lambung (Tarigan, 2006 ; Hirlan, 2006).

Tukak lambung dapat terjadi karena adanya ketidak seimbangan dari faktor agresif (asam lambung dan pepsin) dan faktor defensif (sekresi mukosa, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa dan regenerasi epitel). Salah satu contoh penyebab terjadinya tukak lambung adalah asetosal yang merupakan suatu Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) yang sejak lama banyak digunakan sebagai analgesik pilihan pertama. Hal yang dapat ditimbulkan akibat tukak lambung yaitu terjadi

kematian sel atau nekrosis yang menyebabkan reaksi inflamasi (Neal, 2006)

Tukak lambung adalah kerusakan pada jaringan mukosa, sub mukosa sampai lapisan otot lambung, penyebab tukak lambung diantaranya hipersekresi asam lambung sehingga terjadi kerusakan mukosa pada lambung (Ramakrishnan dan Salnas, 2007). Cara pencegahan terbentuknya tukak lambung diantaranya dengan cara pemberian obat yang dapat berfungsi sebagai sitoprotektif pada mukosa lambung, penghambatan pompa proton atau antagonis-H₂, analog prostaglandin dan penurunan motilitas lambung (Neal, 2006). Obat sitoprotektif (pelindung mukosa) merupakan obat yang berfungsi sebagai lapisan pelindung mukosa lambung .

Salah satu obat sitoprotektif mukosa lambung yang sering digunakan adalah sukralfat. Penggunaan sukralfat sebagai obat kimia bukan berarti tanpa risiko. Ada efek samping yang ditimbulkan dan perlu mendapat perhatian diantaranya konstipasi, insomnia, gatal-gatal, sakit perut dan muntah. Oleh sebab itulah perlu alternatif obat pengganti yang lebih aman, yang salah satunya berasal dari herbal (BPOM, 2008).

Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 121/MEI/KES/SK/III/2008 bahwa dalam meningkatkan pelayanan kese

hatan yang aman dengan medik herbal sebagai bagian dari pengobatan komplementer alternatif (DepKes, 2008).

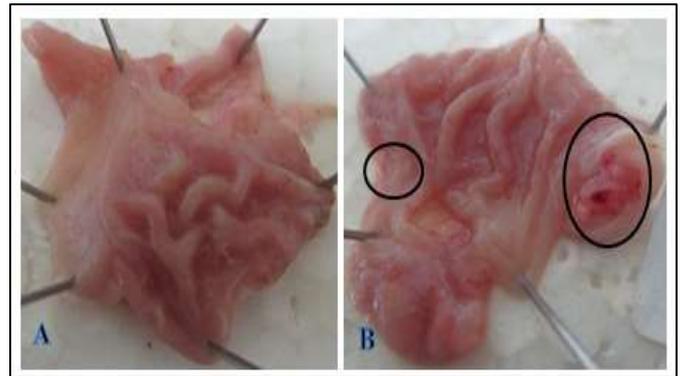
METODELOGI PENELITIAN

Metode penelitian ini menggunakan penelitian *experimental* dan Jenis penelitian ini adalah *experiment laboratory post design*.

Analisis data

Data yang telah diperoleh dari hasil penelitian ini kemudian data dianalisis secara statistik. Data yang diperoleh akan diproses menggunakan program komputer SPSS. Uji normalitas data dengan *Saphiro Wilk*. Jika sebaran data normal maka diteruskan dengan uji parametrik *Oneway Anova* dan dilanjutkan dengan *Post hoc tukey*. Apabila sebaran data tidak normal maka diteruskan dengan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan kemudian dilanjutkan dengan analisis *MannWhitney* Nilai signifikan dalam penelitian ini adalah $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Makroskopik mukosa lambung setelah di induksi Asetosal. A : Mukosa lambung normal, B : Mukosa lambung terosi asetosal

1. Identifikasi Simplisia

Simplisia dalam penelitian rimpang kunyit (*C. domestica*.) dibeli dari pasar Gede Solo. Tujuan dari identifikasi penelitian ini adalah untuk memastikan kebenaran dan kejelasan bahan yang digunakan untuk penelitian. Identifikasi bahan tanaman dalam penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakognosi, Departement Bagian Biologi Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Hasil identifikasi tanaman menunjukkan bahwa bahan yang digunakan adalah benar di Laboratorium Farmakognosi departement Biologi Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

2. Pembuatan Ekstrak Tanaman

Infusa dibuat dari tanaman rimpang kunyit (*C. domestica*.). Metode Infudasi dipilih karena mempertimbangkan kemudahan dalam pembuatannya.

Sampel	Berat (μg)	Rf	Luas area (mv)	Kadar kurkumin ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	Kadar kurkumin (% b/b)	CV (%)
Ekstrak kunyit (infudasi)	51100	0,92	4343,5	0,5267	0,69	5,833

Cairan penyari yang digunakan adalah air yang mudah didapatkan, tidak beracun, netral, serta mudah menarik keluar senyawa aktif dalam sel, suhu 90° Celcius selama 15 menit (Donatus *et al.*, 1992).

a. Hasil Ekstraksi

Tabel 1. Data Hasil Ekstraksi Tanaman

Nama sampel	Berat bahan (gr)	Berat ekstrak (gr)	Rendemen (%)
Kunyit	500	3,37	0,674

b. Uji Organoleptik Ekstraksi Tanaman

Tabel 2. Data Hasil Uji Organoleptik

Nama Sampel	Warna	Bau	Rasa
Kunyit	Coklat kekuningan	Aromatis	Tidak pahit

3. Uji Kandungan Kimia

Penetapan kadar kurkumin menggunakan fase diam silika gel 60 F254 dan fase gerak kloroform : Metanol (95 : 5 v/v) dengan pembanding kurku

min dan dideteksi dengan UV254 nm dan UV 366 nm, setelah itu dilakukan penetapan kadar kurkumin dalam sampel rimpang kunyit dengan KLT densitometri.

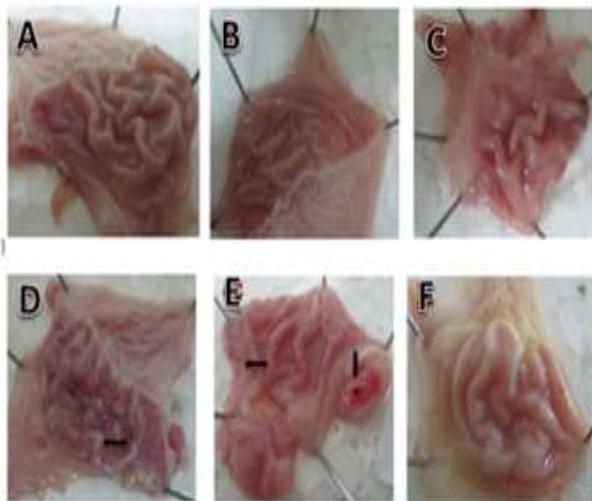
4. Keadaan berat badan hewan uji

Tabel 3. Hasil data berat badan hewan uji

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (T- test)	Nilai p (Anova)
I	0,48 (6,04)	0,644	0,522
II	0,60 (3,25)	0,637	
III	- 0,30 (5,15)	0,552	
IV	0,92(3,30)	0,644	
V	3,40 (11,98)	-	
VI	- 4,02 (4,51)	0,250	

Data diatas dapat disimpulkan bahwa semakin kecil mean (SD) maka akan semakin kecil penurunan berat badan hewan uji, sehingga pada kelompok III dengan dosis 200 mg menunjukkan kecil dalam menurunkan berat badan tikus akibat induksi asetosal.

2. Histologi Jaringan Lambung Tikus yang diinduksi Asetosal



Gambar 4. Makroskopik mukosa lambung. Keterangan : A = rimpang kunyit 50mg (K.I), B = rimpang kunyit 100 mg (K.II), C = rimpang kunyit 200mg (K.III), D = sukralfat / kontrol positif (K.IV), E = asetosal / kontrol negatif (K.V), F = normal tanpa perlakuan apapun (K.VI), tanda panah (→) = menunjukkan lesi pada kelompok perlakuan.

1. Jumlah dan Luas Lesi pada Mukosa pada Jaringan Lambung Tikus

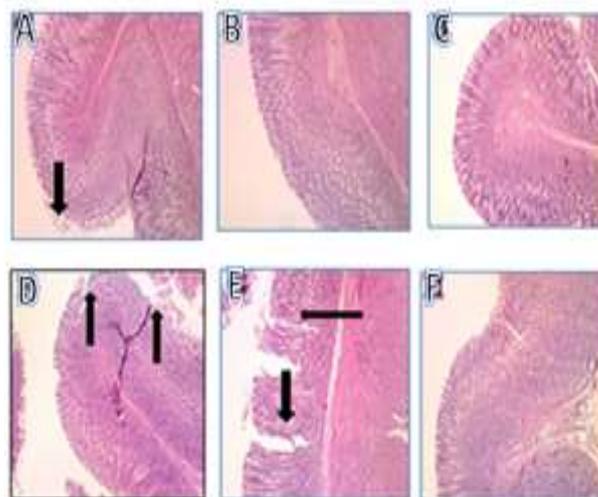
Tabel 4. Data hasil pengamatan jumlah lesi

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (Mann-whitney)	Nilai p (Kruskall-Wallis)
I	0,40 (0,55)	0,005	0,002
II	0,20 (0,45)	0,004	
III	0,00 (0,00)	0,003	
IV	0,20 (0,45)	0,004	
V	2,00 (0,00)	-	
VI	0,00 (0,00)	0,003	

Tabel 5. Data hasil pengamatan luas lesi

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (Mann-whitney)	Nilai p (Kruskall-Wallis)
I	3,52 (4,83)	0,008	0,003
II	0,92 (1,35)	0,008	
III	0,00 (0,00)	0,005	
IV	11,41 (25,51)	0,013	
V	106,21 (50,66)	-	
VI	0,00 (0,00)	0,005	

2. Skor Kerusakan Lambung



Gambar 4. Histopatologi jaringan lambung.

Keterangan : A = rimpang kunyit 50mg (K.I), B = rimpang kunyit 100 mg (K.II), C = rimpang kunyit 200mg (K.III), D = sukralfat / kontrol positif (K.IV), E = asetosal / kontrol negatif (K.V), F = normal tanpa perlakuan apapun (K.VI), tanda panah (→) = menunjukkan erosi pada jaringan lambung.

Tabel 6. Data hasil pengamatan skor kerusakan mukosa lambung

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (Mann-whitney)	Nilai p (Kruskall-Wallis)
I	1,40 (0,55)	0,031	0,289
II	1,40 (0,55)	0,031	
III	1,20 (0,45)	0,014	
IV	1,40 (0,89)	0,060	
V	2,40 (0,55)	-	
VI	1,00 (0,00)	0,005	

3. Jumlah Sel Mast pada Mukosa dan Sub Mukosa pada Jaringan Lambung Tikus



Gambar 7. Histopatologi sel mast pada jaringan

a. Jumlah sel Mast pada sub-mukosa lambung

Tabel 8. Data hasil pengamatan jumlah sel mast pada sub mukosa

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (Mann-whitney)	Nilai p (Kruskall-Wallis)
I	1,87 (1,36)	0,000	0,000
II	1,50 (0,78)	0,000	
III	1,50 (0,98)	0,000	
IV	1,92 (1,06)	0,000	
V	5,37 (1,66)	-	
VI	1,46 (1,46)	0,000	

4. Jumlah Eosinofil pada Mukosa dan Sub Mukosa pada Jaringan Lambung



Gambar 8. Histopatologi sel eosinofil pada jaringan mukosa lambung

Tabel 10. Data hasil pengamatan jumlah sel eosinofil pada mukosa lambung

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (Mann-whitney)	Nilai p (Kruskall-Wallis)
I	37,54 (25,51)	0,000	0,000
II	15,67 (8,89)	0,000	
III	25,37 (13,49)	0,000	
IV	27,21 (21,63)	0,000	
V	56,21 (22,18)	-	
VI	25,36 (17,41)	0,000	

Tabel 11. Data hasil pengamatan jumlah sel eosinofil pada sub-mukosa lambung

Kelompok	Mean (SD)	Nilai p (Mann-whitney)	Nilai p (Kruskall-Wallis)
I	19,29 (8,72)	0,026	0,000
II	16,17 (8,24)	0,001	
III	14,08 (8,52)	0,000	
IV	17,79 (10,71)	0,004	
V	26,37 (11,82)	-	
VI	14,25 (5,80)	0,000	

Tukak lambung merupakan terjadinya kerusakan jaringan mukosa sampai kelapisan serosa yang diakibatkan oleh hipersekresi asam lambung yang berlebih dan tukak lambung menempati peringkat urutan ke 9 dari 50 peringkat utama pada pasien rawat jalan diseluruh Indonesia (Depkes RI, 2008). Lapisan lambung secara histologi terdiri dari empat lapisan yang tersusun dari lapisan mukosa, lapisan submukosa, lapisan muskularis dan lapisan serosa (Price dan Wilson, 2006).

Lambung dibedah pada bagian Curvatora mayora kemudian lambung dibersihkan hingga bersih dan tidak ada sisa makanan selanjutnya dilakukan pengamatan pada dinding lambung dalam. Hewan uji mengalami penurunan nafsu makan yang disebabkan karena ulkus pada dinding lambung akibat induksi asetosal yang menyebabkan rasa tidak nyaman. Selain itu sebelum pembedahan hewan coba telah dipuasa kan selama 24 jam.

Mukosa lambung dapat berkurang daya tahannya terhadap kerusakan karena akibat berbagai senyawa yang kita makan atau adanya sekresi endogen. Dalam keadaan normal mukosa lambung dapat memperbaiki cedera dengan cepat dan membatasi kerusakan hanya sampai pada lapisan paling atas dari jaringan dan mencegah masuk kesirkulasi sistemik. Namun saat ada senyawa yang merangsang pembentukan asam lambung lebih banyak seperti asetosal maka mukosa lambung dapat cedera dan kerusakannya dapat meluas bahkan dapat menimbulkan ulkus.

Pada kelompok V hanya diberikan di induksi asetosal saja maka terjadi ulseratif dengan terbentuk lesi berbentuk gumpalan darah dan di jaringan sekitar terlihat mukosa berwarna merah tua. Dan pada kelompok V yang hanya diinduksi asetosal maka hewan uji mengalami penurunan nafsu makan karena kondisi lambung yang terluka sehingga dapat mempengaruhi penurunan berat badan

Dari data hasil penelitian untuk pengamatan makroskopik adalah bahwa pada kelompok III kunyit 200mg/kg BB mempunyai nilai jumlah dan luas lesi lebih rendah yaitu 0,00 dibanding dengan kontrol negative/induksi asetosal (K.V), hal ini berarti semakin kecil jumlah dan luas lesi pada lambung tikus maka

semakin besar daya gastro protektor terhadap induksi asetosal.

Hasil pengamatan mikroskopik didapatkan data bahwa Kelompok III (kunyit 200mg/kg BB) mempunyai gastroprotektor dan mampu menghambat dan melindungi sel mukosa lambung dari induksi asetosal dibandingkan dengan kelompok V (pemberian setosal) yaitu dengan menghambat dan mengurangi kerusakan skor kerusakan pada lambung, jumlah sel mast pada sub mukosa, sel eosinofil pada mukosa dan sel mukosa pada sel lambung tikus yang diberikan induksi asetosal. Menurut Guyton (1997) menyatakan bahwa iritasi dapat berupa hipremi ringan dan terjadi edema dan disertai sebaran sel radang, limfosit, makrofag dan eosinofil pada lapisan permukaan dari lamina propia. Dan kadang-kadang terjadi pelepasan mukosa setempat dan jarang mengenai seluruh mukosa. Menurut Tizard (1987) bahwa peningkatan jumlah sel mast adalah indikator terjadinya reaksi alergi dan inflamasi. Sel mast mengalami peristiwa degranulasi dengan cara melepaskan mediator-mediator inflamasi karena adanya ulkus. Semakin baik efek gastroprotektif maka semakin sedikit jumlah sel mast yang teramati.

Eosinofil berkaitan erat dengan ketahanan tubuh akibat adanya peristiwa alergi. Eosinofil mempunyai kemampuan melakukan fagositosis, walaupun lebih lambat tetapi lebih selektif dibandingkan neutrofil. Fungsi eosinofil untuk melakukan fagositosis selektif terhadap kompleks antigen dan antibodi. Eosinofil sebagian besar berada dalam jaringan, bukan tinggal disirkulasi darah seperti neutrofil. (Strauman dan Simon, 2004). Gastrointestinal adalah tempat utama untuk tinggal eosinofil normal. Oleh karena itu eosinofil merupakan salah satu fokus pengamatan pada penelitian ini yang berkaitan dengan sistem pertahanan diri dalam mukosa gastrointestinal (Zuo *et al.*, 2007).

Penelitian ini menggunakan agen non infeksius asetosal sebagai penyebab gastritis, karena asetosal dikenal sebagai senyawa yang menyebabkan kerusakan mukosa lambung (Wallace *et al.*, 1995 ; Takeuchi *et al.*, 1998). Lambung dapat mengalami inflamasi yang disebabkan oleh agen infeksius atau non infeksius pada semua bagian. Gastritis merupakan suatu proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung yang dapat bersifat akut maupun kronis (Wilson and Lesser, 1994).

Pada hasil hewan coba yang diberi asetosal terjadi kerusakan disertai lesi pada lapisan mukosa lambung. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa asetosal mampu mengiritasi lambung dan menimbulkan lesi (Malik, 1992). Kemungkinan terjadinya hipersekresi asam lambung menjadi penyebab utama timbulnya lesi mukosa lambung (Nadi, 1992). Menurut Wallace *et al.*, (1995), kerusakan mukosa lambung disebabkan oleh asetosal dosis toksik disertai oleh peningkatan infiltrasi granulosit. Sel-sel mukosa mensintesis hemostatik proinflamasi sebagai mediator inflamasi (MI) yang dapat menarik datangnya eosinofil ke arah agen perusak mukosa (Dunlop and Charles, 2004). Lesi yang terbentuk karena asetosal dapat dinilai dari ketahanan mukosa lambung dimulai dari mukus, baik ketebalan maupun kualitas mukus, strukturnya epitel serta kemampuan perbaikan epitel. Menurut Wallace *et al.*, (1995) dan Halter *et al.*, (2001).

Dalam penelitian ini terbagi atas enam kelompok yaitu kelompok pemberian ekstrak kunyit 50mg/ kg BB (K. I), ekstrak kunyit 100mg/kgBB (K. II), rimpang kunyit 200mg/kgBB (K. III), kontrol positif (sukralfat) (K. IV), kontrol negatif (hanya diinduksi asetosal) (K. V)

dan Normal (tanpa perlakuan obat dan induksi asetosal) (K. VI).

Penelitian ini terbukti bahwa pemberian ekstrak kunyit (*C. domestica* Val.) mempunyai sifat gastroprotektor sehingga dapat melindungi mukosa lambung tikus terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh induksi asetosal dapat dilihat dari jumlah dan luas lesi yang semakin kecil, skor kerusakan lambung yang semakin kecil, selain itu juga mampu menurunkan jumlah sel mast dan eosinofil pada tikus.

KESIMPULAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak rimpang kunyit (*C. domestica*), dapat mencegah secara signifikan menurunkannya berat badan tikus, jumlah dan luas lesi, skor kerusakan lambung, jumlah sel mast, sel eosinofil pada mukosa dan submukosa lambung yang di induksi asetosal.
2. Pemberian ekstrak rimpang kunyit (*C. domestica*) pada kelompok III memberikan hasil yang baik dibandingkan dengan dosis lainnya pada mencit yang diinduksi asetosal.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas dari pemberian ekstrak rimpang kunyit (*C. domestica*) terhadap lambung

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel H. C, 1989. *Pengantar bentuk sediaan farmasi*. Edisi keempat. Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim. UI.
- BPOM, 2008, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta. 690-692
- Chatterjee A. 2012. H. Pylori- induced Gastric Ulcer: Pathophysiology and Herbal Remedy. *Int J Biol Med Res*. 3(1): 1461-1465.
- Daniel M, 2006. *Medical plants chemistry and properties*, science publishers, enfield, NH, USA.
- Depkes RI, 1979. *Materia medika Indonesia*. Jilid III. Jakarta.
- Depkes RI, 2008. *Farmakope herbal Indonesia, Edisi I*, Jakarta.
- Dunlop, R.H and Charles. 2004, *Veterinary Pathophysiology*, Chapter 4, Irwa, USA: Blackwell Publishing, 112-139.
- Guyton, A.C., 1997, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 9, EGC, Jakarta.
- Halter, F., Tarnawski, A.S., Schmassmann, A., Peskar, B.M. 2001, *Cyclooxygenase-2 implication on maintenance*

- nance of gastric mucosal integrity and ulcer healing controversial issues and perspectives, 443-453.
- Harborne J. B., Williams C. A., 2000. *Advances in flavanoid research since 1992*, Departemen of Botany, School of plant sciences, The university of reading, Reading RG6 6AS, UK, Review Phytochemistry, 55: 481±504.
- Hirlan, 2006. *Gastritis*. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Marcellussimadibrata, Setiati S, eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-4. FKUI, Jakarta : 337-9.
- Kemenkes RI, 2010. *Vademekum tanaman obat untuk saintifikasi jamu*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Malik, A., 1992. *Mekanisme Proteksi Saluran Cerna*. Cermin Dunia Kedokteran. 79(1): 5-8
- Nadi Cos P., Ying L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimangga K., Van Poe B., pieters L., Vlietinck A. J., vanden Berghe D., 1998. *Struktur activity relationship and Classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers*, Journal of natural products, 61: 71±76.
- Neal MJ, 2006. *Obat yang bekerja pada saluran gastrointestinal I: ulkus peptikum*. Dalam: Safitri A, ED. At a Glance Farmakologi Medis. Edisi ke 5. Penerbit Erlangga, Jakarta: 301.
- Price, S.A., dan Wilson, L.M., 2006, Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Edisi 6, hal. 1271; Huriawati H, Natalia S, Pita Wulansari, Dewi Asih (eds), Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.
- Ramakrishnan K., Salnas R. C., 2007. *Peptic ulcer disease*, American family physician, 76 :1005-12.
- Straumann, A and Simon, H., 2004. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc*. 57: 407-412.
- Takeuchi., Koji., Ukawa, H., Konaka, A., Kitamura, M and Sugawa, Y. 1998. Effect of Nitric Oxide Releasing Aspirin Derivate on Gastric Functional and Ulcerogenic Responses in Rats: Comparison With Plain.
- Tarigan, P., 2007, *Tukak Gaster*, Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, ed. 4, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, h. 338-341.
- Tizard I., 1987. An introduction to veterinary immunology, WB. Saunders company, Philadelphia.
- Wallace., John, L., Mc Knight and Bell, C. J. 1995, Adaptation of rat gastric mucosa to asexual requires mucosal contact, *Am. J. Physiology (Gastrointest Liver Physiology)*, 95 : 134-148.
- Wilmana, P.F., dan Gan, S.G., 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*. Dalam: Gan, S.G., Editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Gaya Baru, 230-240.
- Wilson, L.M., dan Lester, L., 1994. *Lambung dan Duodenum: Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Edisi ke

empat. Jakarta: Penerbit Buku
Kedokteran EGC. Halaman 371-
386.

Zuo, Li dan Rothenberg, M. E. 2007,
*Gastrointestinal Eosinophilia, Im-
-munoallergy*, Clin North Am, 27
(3) : 443-445.