

DAFTAR PUSTAKA

- Abbot, P. J. 1986. Caffeine : A Toxicological Overview. *Med J Aust.* 145 (10): 518-521.
- Aviado, D.M. 1972. *Pharmacologic Principles of Prostice.* The Williams and Wilkins Company. Baltimore. 923-927.
- Bevelander, G and Ramaley, J.A. 1988. *Dasar-dasar Histologi.* Alih Bahasa W. Gunarso. Edisi 8. Penerbit Erlangga Jakarta. Hal 316-323.
- Chao, L. L. 1974. *Statistics. Methods and Analyses.* Edisi 2. Editor Thomas. Long Beach. Hal 228-230.
- Craigmyle, M. B. L. 1975. *A Colour Atlas of Histology.* Wolfe Medical Publications LTD. Hal 157.
- Ganong, W. F. 1998. *Fisiologi Kedokteran.* Edisi 10 Diterjemahkan oleh Dharma. Penerbit buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 527.
- Goth, A. 1978. *Medical Pharmacology. Principles and Concepts.* Edisi 9. Penerbit The C.V. Mosby Company. Saint Louis. Hal 277-283.
- Grollman, A. 1960. *Pharmacology and Therapeutics.* Edisi 4. Penerbit Lea and Febiger. Philadelphia. Hal 212-221.
- Guyton, A.C. 1997. *Buku ajar Fisiologi Kedokteran.* Edisi 9 Bag I. Diterjemahkan oleh Irawati. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 21 : 312-313, 28:417-429.
- Junqueira, L.C. and J. Carneiro 1998. *Histologi Dasar.* Edisi 8. Alih Bahasa Tambayong. Jakarta. Hal 316-324.
- Joenoed, N. Z. 1998. *ARS PRESCRIBENDI. Resep Yang Rasional.* Airlangga University Press. Surabaya. Hal 43.
- Katzung, B. G. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik.* Edisi VI Alih Bahasa oleh Staff Dosen Fakultas Kedokteran UNSRI Editor Azwar. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 804-807,900,908.
- Koeman, J. H. 1987. *Pengantar Umum Toksikologi.* Diterjemahkan Yudono, R. H. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hal. 54.

- Kusriningrum, R. 1989. Dasar Perancangan Percobaan dan Rancangan Acak Lengkap Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya. Hal 53-64.
- Kusumawati, D. 1999. Manajemen Hewan Coba. Diktat Kuliah Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya. Hal 51.
- Laurence, D. R and P. N. Bennet. 1992. Clinical Pharmacology. Edisi 7. Penerbit Churchill Livingstone. New York. Hal 297-300.
- Linder, M. C. 1985. Biokimia Nutrisi dan Metabolisme. Diterjemahkan oleh Aminuddin. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. Hal 18.
- Martindale. 1982. The Extra Pharmacopoeia. 28th edition. The Pharmaceutical Press. London. P 340.
- Price, S.A. and Wilson, L.M. 1984. Pathophysiology Clinical Concept, 2nd ed. EGC. Jakarta. Hal 234-237, 475-482.
- Raven, P. 2000. Atlas Anatomi. Edisi 20. Diterjemahkan oleh Ramali. Penerbit Djambatan. Jakarta. Hal 31.
- Sarmanu. 1988. Statistik Non Parametrik. Penataran Peneliti Muda Fakultas Kedokteran Hewan UNAIR. Surabaya. Hal 9-11.
- Siegel, S. 1990. Statistik Non Parametrik. Edisi 4. Diterjemahkan Suyuti, Z. dan Simatupang, L. PT. Gramedia Jakarta. Hal. 230-241.
- Sunaryo. 1995. Farmakologi dan Terapi. UI Press. Jakarta. Hal 180-184.
- Tarnopolsky, M. A. 1994. Caffein and Endurance Performance. Sports. Med. 18(2): 109-125.
- Witter, W. L. and P. Jones. 1975. Drugs and Sex. Macmillan Publishing Co., Inc. New York. Hal 165-168.

LAMPIRAN

Lampiran

Lampiran 1. Konversi Perhitungan Dosis untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia (Kusumawati, 1999).

	Mencit	Tikus	Marmut	Kelinci	Kucing	Kera	Anjing	Manusia
Mencit 20 g	1,0	7,0	2,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,06	0,11	0,19	0,41	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,006	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Dosis kafein untuk manusia (Witter dan Jones, 1975) :

Dosis sedang : 100 mg.

Dosis terapi terendah *per oral* : 300 mg.

Dosis terapi tertinggi *per oral* : 500 mg.

Cara mengubah dosis manusia, dijadikan dosis untuk tikus (Kusumawati, 1999) :

$$\frac{\text{Dosis Manusia}}{\text{BB Tikus (Tabel)}} \times X = \text{Dosis /gram BB tikus}$$

Keterangan : X adalah konstanta dosis dari manusia ke tikus

$$X = 56,0$$

Dosis sedang untuk tikus, dengan berat badan tikus 100 gram :

$$\frac{100 \text{ mg}}{56,0} \times 100 \text{ g} = 0,0089 \text{ mg /gram BB tikus} \times 100 \text{ g}$$

$$= 0,89 \text{ mg}$$

Dosis terapi terendah *per oral* untuk tikus, dengan berat badan tikus 100 gram :

$$\frac{\frac{300 \text{ mg}}{56,0}}{200 \text{ g}} = 0,0267 \text{ mg /gram BB tikus X 100 g}$$
$$= 2,67 \text{ mg}$$

Dosis terapi tertinggi *per oral* untuk tikus, dengan berat badan tikus 100 gram :

$$\frac{\frac{500 \text{ mg}}{56,0}}{200 \text{ g}} = 0,0466 \text{ mg /gram BB tikus X 100 g}$$
$$= 4,46 \text{ mg}$$

Lampiran 2. Tingkat Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologi Lambung Tikus dari Kelompok Kontrol

N	Tingkatan Histopatologis			Jumlah Skor
	A	B	C	
1	-	-	-	0
2	-	-	-	0
3	-	-	-	0
4	-	-	-	0
5	-	-	-	0
6	-	-	-	0
Σ				0

Keterangan :

A : Erosi

B : Hemorhagi

C : Ulserasi

+ : Terdapat perubahan

- : Tidak terdapat perubahan

Lampiran 3. Tingkat Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologi Lambung Tikus dari Kelompok Perlakuan 1

N	Tingkatan Histopatologis			Jumlah Skor
	A	B	C	
1	+	-	+	4
2	-	-	-	0
3	+	-	-	1
4	-	-	-	0
5	+	-	+	4
6	-	-	-	0
Σ				9

Keterangan :

A : Erosi

B : Hemorhagi

C : Ulserasi

+ : Terdapat perubahan

- : Tidak terdapat perubahan

Lampiran 4. Tingkat Perubahan dan Jumlah skor Histopatologi Lambung Tikus dari Kelompok Perlakuan 2

N	Tingkatan Histopatologis			Jumlah Skor
	A	B	C	
1	+	-	+	4
2	+	-	+	4
3	+	-	-	1
4	+	-	-	1
5	+	-	-	1
6	-	-	-	0
Σ				11

Keterangan :

A : Erosi

B : Hemorhagi

C : Ulserasi

+ : Terdapat perubahan

- : Tidak terdapat perubahan

Lampiran 5. Tingkat Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologi Lambung Tikus dari Kelompok Perlakuan 3

N	Tingkatan Histopatologis			Jumlah Skor
	A	B	C	
1	+	-	+	4
2	-	-	-	0
3	+	-	+	4
4	+	-	+	4
5	-	-	-	0
6	+	-	+	4
Σ				16

Keterangan :

A : Erosi

B : Hemorhagi

C : Ulserasi

+ : Terdapat perubahan

- : Tidak terdapat perubahan

Lampiran 6. Data Perubahan Histopatologi Lambung Tikus pada : Perlakuan 1 Diberi Kafein dengan Dosis 0,89 mg / 100 g Berat Badan, Perlakuan 2 Diberi Kafein dengan Dosis 2,67 mg / 100 g Berat Badan, Perlakuan 3 Diberi Kafein dengan Dosis 4,46 mg / 100 g Berat Badan dan Kontrol Tidak Diberi Kafein

n	Kontrol		Perlakuan 1		Perlakuan 2		Perlakuan 3	
	S	R ₀	S	R ₁	S	R ₂	S	R ₃
1	0	6,5	4	20,5	4	20,5	4	20,5
2	0	6,5	0	6,5	4	20,5	0	6,5
3	0	6,5	1	14,5	1	14,5	4	20,5
4	0	6,5	0	6,5	1	14,5	4	20,5
5	0	6,5	4	20,5	1	14,5	0	6,5
6	0	6,5	0	6,5	0	6,5	4	20,5
R	39		75		91		95	
X	6,5		12,5		15,17		15,83	
R ²	1521		5625		8281		9025	

Keterangan :

n : Ulangan

S : Skor

R : Rank

Penilaian peringkat (rank) diperoleh dari menjumlahkan nilai skor histopatologis terkecil dibagi dengan banyaknya nilai derajat kerusakannya, akan diperoleh :

Nilai skor histopatologis lambung 0 mempunyai rank :

$$\frac{1+2+3+4+5+6+7+8+9+10+11+12}{12} = 6,5$$

Nilai skor histopatologis lambung 1 mempunyai rank :

$$\frac{13+14+15+16}{4} = 14,5$$

Nilai skor histopatologis lambung 0 mempunyai rank :

$$\frac{17+18+19+20+21+22+23+34}{8} = 20,5$$

Kemudian dilanjutkan dengan menghitung H hitung :

$$H \text{ hitung} = \frac{12}{N(N-1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N-1)$$

N = Banyaknya sampel

n = Ulangan

$$H \text{ hitung} = \frac{12}{24(24-1)} \left[\frac{1521 + 5625 + 8281 + 9025}{6} \right] - 3(24-1)$$

$$= 19,43$$

Karena dalam data terdapat angka kembar maka dimasukkan rumus H hitung terkoreksi :

$$H \text{ hit terkoreksi} = \frac{H \text{ hit}}{1 - \frac{T}{N^3 - N}}$$

Nilai T diperoleh dari :

$$T_i = t^3 - t$$

$$T_0 = 12^3 - 12 = 1716$$

$$T_1 = 4^3 - 4 = 60$$

$$T_4 = 8^3 - 8 = 508$$

_____ +

$$2280$$

$$H \text{ hit terkoreksi} = \frac{19,43}{1 - \frac{2280}{13824 - 24}}$$

$$= 23,27$$

$$db_s = t - 1$$

$$db_s = 4 - 1$$

$$H \text{ tabel}_{(0,05)} = 7,81$$

$$H \text{ tabel}_{(0,01)} = 11,3$$

$$H \text{ hit terkoreksi} > H \text{ tabel}_{(0,01)}$$

Kesimpulan : H_0 ditolak, terdapat perbedaan yang sangat nyata.

Dilanjutkan dengan Uji Pasangan Berganda.

$$|R_i - R_j| > Z \sqrt{\frac{K [N(N^2 - 1) - (t^3 - t)]}{6N(N - 1)}}$$

K = banyaknya perlakuan

$$Z_{(0,05)} = 1,96$$

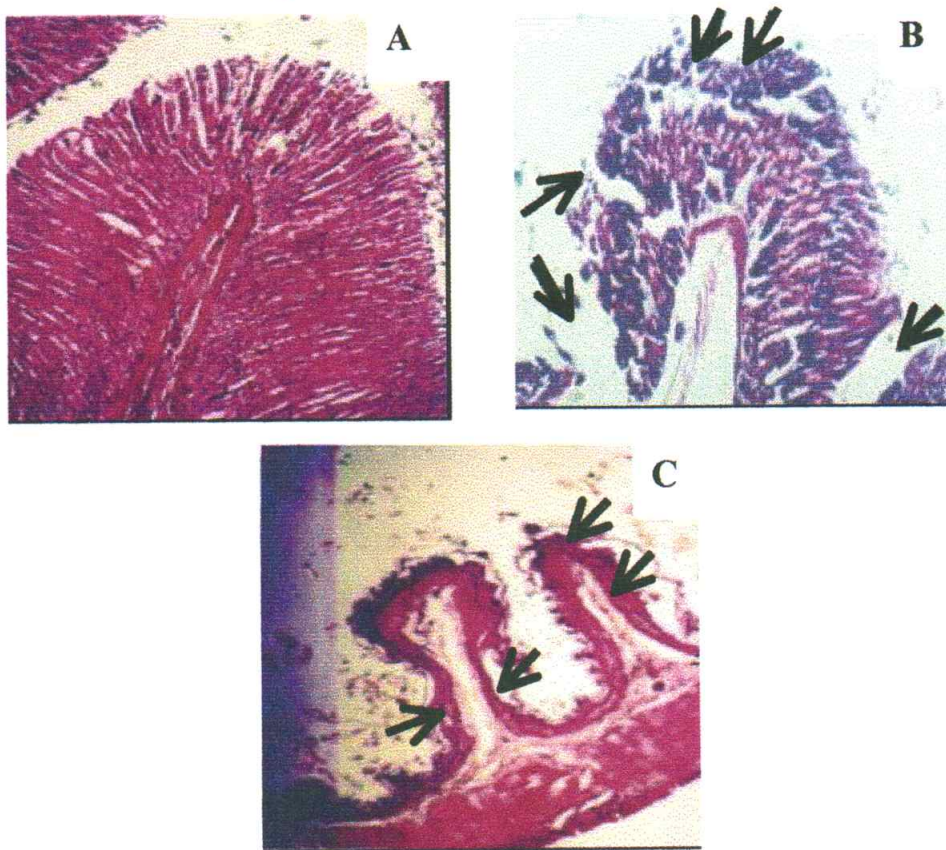
$$Z_{(0,01)} = 2,58$$

$$1,96 \sqrt{\frac{4[24(24^2 - 1) - (2280)]}{6.24(24 - 1)}} = 7,31$$

$$2,58 \sqrt{\frac{4[24(24^2 - 1) - (2280)]}{6.24(24 - 24)}} = 9,62$$

Rank	\bar{X}	$\bar{X} - R_0$	$\bar{X} - R_1$	$\bar{X} - R_2$	Uji Z	
					0,05	0,01
R ₃	15,83 ^a	9,33 [*]	3	0,66	7,31	9,62
R ₂	15,17 ^a	8,67 [*]	2,67			
R ₁	12,5 ^{ab}	6				
R ₀	6,5 ^b					

Kesimpulan : Hasil tertinggi didapatkan pada P3 dan P2, yang berbeda nyata dengan Kontrol.



Gambar 2
 Histopatologi Lambung Tikus
 Pembesaran 40 x
 Pewarnaan Hematoxylin Eosin
 Keterangan :

- A. Histologi Lambung Tikus Dalam Keadaan Normal
1. Tidak terdapat kerusakan pada mukosa lambung
 2. Gambaran histologi lambung dalam keadaan normal pada Kelompok Kontrol, Kelompok Perlakuan 1, Kelompok Perlakuan 2 dan Kelompok Perlakuan 3 tidak menunjukkan perbedaan
- B. Histopatologi Lambung Tikus Dalam Keadaan Erosi
1. Terdapat erosi yaitu kerusakan pada mukosa lambung yang ditandai dengan rusaknya susunan epitel permukaan
 2. Gambaran histopatologi lambung dalam keadaan erosi pada Kelompok Kontrol, Kelompok Perlakuan 1, Kelompok Perlakuan 2 dan Kelompok Perlakuan 3 tidak menunjukkan perbedaan
- C. Histopatologi Lambung Tikus Dalam Keadaan Ulserasi
1. Terdapat ulserasi yaitu kerusakan pada mukosa lambung dan dibawah mukosa yang ditandai dengan hilangnya epitel mukosa lambung
 2. Gambaran histopatologi lambung dalam keadaan ulserasi pada Kelompok Kontrol, Kelompok Perlakuan 1, Kelompok Perlakuan 2 dan Kelompok Perlakuan 3 tidak menunjukkan perbedaan

