

TESIS

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP PERCEPATAN PERBAIKAN ULKUS
LAMBUNG YANG DIINDUKSI KETOROLAK
PADA TIKUS *Wistar***



Oleh
Fauziah Pratiwi
NIM. 011628116308

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP PERCEPATAN PERBAIKAN ULKUS
LAMBUNG YANG DIINDUKSI KETOROLAK
PADA TIKUS *Wistar***

Oleh
Fauziah Pratiwi
NIM. 011628116308

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP PERCEPATAN PERBAIKAN ULKUS
LAMBUNG YANG DIINDUKSI KETOROLAK
PADA TIKUS *Wistar***

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh
Fauziah Pratiwi
NIM. 011628116308

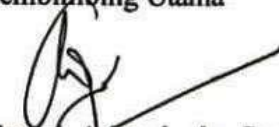
**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

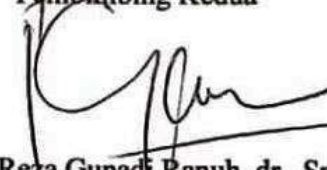
**PENGARUH PROBIOTIK *Lactobacillus plantarum* IS-10506 TERHADAP
PERCEPATAN PERBAIKAN KERUSAKAN MUKOSA LAMBUNG
YANG DIINDUKSI KETOROLAK PADA TIKUS *Wistar***

TESIS INI TELAH DISETUJUI

Oleh:
Pembimbing Utama


Dr. Alpha Fardah Atiyyah, dr., Sp.A (K)
NIP. 19730823 200501 2 001

Pembimbing Kedua


Dr. I.G.M Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A(K)
NIP. 19601105 198802 1 002


Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A.(K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Fauziah Pratiwi

NIM : 011628116308

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak

Judul : Pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS 10506 terhadap
Percepatan Perbaikan Ulkus Lambung yang Diinduksi
Ketorolak pada Tikus *Wistar*

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada PROGRAM STUDI
ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA pada tanggal: 28 April 2022.

Panitia penguji:

Ketua : Dr.Mahrus Abdur Rahman, dr., Sp.A(K)

Anggota : Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K)

Dr. IGM. Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A(K)

Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp. A(K)

Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Penguji Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fauziah Pratiwi, dr.

NIM : 011628116308

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Minat Studi Ilmu
Kesehatan Anak

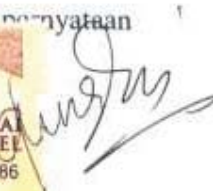
Judul Tesis : Pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS 10506 terhadap Percepatan
Perbaikan Ulkus Lambung yang Diinduksi Ketorolak pada Tikus
Wistar

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya beserta seluruh isi adalah benar-benar karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko / sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya.

Surabaya, 07 April 2022

Yang membuat pernyataan



Fauziah Pratiwi, dr.
NIM. 011628116308

KATA PENGANTAR

Ulkus lambung dilaporkan terjadi pada 10-20% anak dengan infeksi *Helicobacter pylori* simpomatis pada pemeriksaan endoskopi, namun kasus tersebut jarang jika dibandingkan dewasa, dimana 3.5% terjadi pada anak usia di bawah 6 tahun, sebesar 4.6% pada anak usia 6–11 tahun, dan 10.4% pada usia di atas 12 tahun. Penyebab lain kerusakan mukosa lambung adalah kejadian penggunaan obat *nonsteroidal antiinflammatory drug* (NSAID) yang merupakan golongan obat pereda nyeri, baik nyeri yang ringan maupun nyeri yang berat. Penggunaan obat golongan NSAID dilaporkan luas di banyak negara. Penggunaan jangka panjang dan dosis yang tinggi NSAID memiliki efek samping timbulnya ulkus lambung.

Penelitian mengenai probiotik sebagai alternatif pencegahan dan penyembuhan ulkus lambung telah banyak dilaporkan. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan pada inangnya. Hasil penelitian eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa probiotik memiliki aplikasi yang baik dalam pengelolaan ulkus lambung. Probiotik golongan *Lactobacillus plantarum* IS-10506 merupakan probiotik hasil fermentasi susu kerbau di daerah Sumatra telah terbukti di banyak penelitian dalam proses perbaikan kerusakan mukosa usus. Penelitian terdahulu telah menjelaskan mekanisme probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 dalam mempercepat regenerasi mukosa usus yang mengalami kerusakan akibat Lipopolisakarida *Escherichia coli* O55:B55. Lambung mempunyai mekanisme perbaikan mukosa yang mirip dengan mukosa usus. Dengan banyaknya penelitian

yang membuktikan probiotik mempunyai efek regenerasi mukosa lambung yang mengalami kerusakan dan juga kemampuan *Lactobacillus spp* yang ditemukan bertahan pada mukosa lambung maka diasumsikan bahwa *lactobacillus spp* mempunyai kemampuan dalam mempercepat regenerasi mukosa lambung.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program studi Ilmu Kedokteran Klinik jenjang magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini nanti diharapkan dapat menjadi dasar terapi dan profilaksis pemberian probiotik pada ulkus lambung. Penelitian ini sudah dipersiapkan dan dilakukan dengan ideal sesuai dengan petunjuk, alur, dan referensi yang ada, diharapkan dapat menjadi karya ilmiah yang baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan diterima dengan senang hati guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat dan hikmat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS 10506 TERHADAP PERCEPATAN PERBAIKAN ULKUS LAMBUNG YANG DIINDUKSI KETOROLAK PADA TIKUS *Wistar***” sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya saya haturkan kepada kedua guru saya, pembimbing **Dr. Alpha Fardah Athiyah, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. IGM. Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A(K), dr. Andy Darma SpA(K), Prof Dr. Soebijanto Marto S., dr. SpA (K), dr. Khadijah Rizky S., Med.Ked.Klin, SpA** yang telah mengorbankan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran dan kesungguhan membekali dan mengarahkan saya sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Pendidikan Dokter

Spesialis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Dr. Muhammad Faizi, dr., SpA(K)**, selaku ketua Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa pendidikan.
4. **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang senantiasa membimbing dan mendorong saya sejak awal naskah usulan penelitian hingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan saya untuk belajar dan membimbing

saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

6. **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Taufiq Hidayat, dr., SpA(K)** selaku sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., SpA(K)** selaku sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak periode sebelumnya atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
9. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang senantiasa membimbing dan mendorong saya sejak awal naskah usulan penelitian hingga tesis ini dapat diselesaikan.

10. **Dr. Muhammad Faizi, dr., SpA(K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, mengarahkan, serta memotivasi saya selama menjalani pendidikan.
11. Seluruh staf pengajar di Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
12. **Rahmat Fahrudin Putra Natanegara, ST** sebagai suami dan ayah dari anak-anak saya, yang selalu mendoakan, mendampingi, mendukung, sebagai guru, panutan, teman hidup, yang selalu kebersamai, mendampingi, menguatkan disaat lemah, dan sebagai teman diskusi semua hal.
13. **Syakira Khaira Rahma Natanegara, Amira Azzahra Natanegara, Ainaya Aquila Natanegara**, ketiga putri saya sebagai anugerah terindah dari Allah SWT, hadiah selama saya berjuang selama sekolah PPDS. Terima kasih telah menjadi anak-anak yang kuat di saat berjuang bersama ibu.
14. **Ibunda Nisfiyati dan Ibunda Nurwati** kedua ibu saya yang selalu menghanturkan doa, memberikan semanga, bantuan selama saya menjalani proses pendidikan.
15. Mamak Tia sebagai pengasuh anak-anak saya, terima kasih telah kebersamai, menemani, merawat anak-anak saya ketika saya menjalani pendidikan.

16. Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terlebih rekan PPDS seangkatan saya **Shofi Rafsyanjani, dr., Muhammad Raden Zulfan, dr., Amelia Solikhah, dr., Claudia Kurube, dr., Vininsia Mesang, dr., Rizka Arifani, Ni Made, dr, dan Mega Malynda, dr,** yang telah menemani dalam suka duka menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
17. Seluruh paramedis dan karyawan/ti di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.
18. Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan di lingkungan Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
19. Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya, yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan ilmu kedokteran.
15. Semua pihak keluarga dan teman-teman yang tidak bisa saya sebut satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan masa pendidikan.
16. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatnya kepada kita semua.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fauziah Pratiwi, dr.
NIM : 011628116308
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty- Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS 10506 terhadap Percepatan Perbaikan
Ulkus Lambung yang Diinduksi Ketorolak pada Tikus *Wistar***

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan Tesis saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 7 April 2022

Yang menyatakan,



Fauziah Pratiwi, dr.

RINGKASAN

Ulkus lambung adalah kerusakan mukosa yang melibatkan seluruh lapisan mukosa hingga mencapai lapisan submukosa lambung. Kejadian ulkus lambung disebabkan oleh ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor pertahanan pada lambung. Aktivasi faktor pertahanan dan perbaikan mukosa lambung seperti lapisan mukus bikarbonat, prostaglandin, *growth factor* untuk regenerasi epitel dan mikrosirkulasi menjadi faktor penting untuk mencegah dan mengatasi ulkus lambung. Dari faktor-faktor tersebut, mukus merupakan lapisan pertahanan pertama dari mukosa lambung, yang diketahui memainkan peran utama untuk melawan faktor agresif. Musin pada lambung terdiri dari 3 gen yang normal yang terdiri atas MUC1 dan MUC5AC diekspresikan di epitel foveolar superfisial, dan MUC6 di sel leher mukosa fundus dan sel kelenjar tipe antral di bagian kardia dan antrum. Penggunaan probiotik dapat meningkatkan sekresi mukosa sebagai salah satu mekanisme untuk meningkatkan fungsi *barrier* dan eradikasi pathogen. Probiotik juga dapat memicu ekspresi dari beberapa faktor pertumbuhan dan perbaikan ulkus lambung, salah satunya adalah fibroblas. Beberapa spesies *Lactobacillus* dapat meningkatkan ekspresi musin di sel usus manusia. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 merupakan probiotik asli Indonesia yang berasal dari dadih, susu fermentasi dari Sumatera. Penelitian dengan *Lactobacillus plantarum* IS-10506 menunjukkan efek proteksi dan juga efek terapeutik pada kerusakan mukosa ileum. Penelitian terdahulu telah menjelaskan mekanisme aktivasi, proliferasi dan diferensiasi sel punca usus oleh probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 untuk mempercepat regenerasi mukosa usus yang mengalami kerusakan akibat Lipopolisakarida *Escherichia coli* O55:B55. Mukosa lambung mempunyai mekanisme pembaharuan mukosa yang mirip dengan mukosa intestinal. Dengan banyaknya penelitian yang membuktikan probiotik mempunyai efek regenerasi ulkus lambung dan juga kemampuan *Lactobacillus* spp yang ditemukan bertahan pada mukosa lambung maka diasumsikan bahwa *Lactobacillus* spp mempunyai kemampuan dalam mempercepat perbaikan ulkus lambung. Dari asumsi tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 terhadap perbaikan ulkus lambung yang salah satunya ditandai dengan peningkatan ekspresi MUC5AC yang merupakan salah satu faktor dalam pertahanan terhadap kerusakan mukosa lambung, serta ekspresi fibroblast, yang merupakan salah satu ekspresi penanda proses penyembuhan ulkus pada jaringan.

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental. Sampel maupun perlakuan diharapkan terkendali, terukur, dan pengaruh perlakuan dapat lebih dipercaya. Rancangan penelitian disusun untuk membuktikan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 mempercepat regenerasi mukosa yang rusak setelah pemberian ketorolak. Desain penelitian adalah *The Paired Randomized Post Test Only Control Group Design*. Sampel penelitian menggunakan tikus putih jantan *Wistar* berumur 12 minggu dengan berat badan 180-200 gram yang dibagi menjadi empat kelompok secara acak.

Perlakuan untuk tiap tikus pada tiap kelompok dikerjakan sesuai dengan yang direncanakan. Pada kelompok 2 diberikan ketorolak per sonde, kelompok 3 dan kelompok 4 diberikan probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 dan ketorolak

per sonde. Pemberian probiotik dengan dosis $2,86 \times 10^{10}$ CFU/hari dilakukan secara personde setiap hari pada kelompok K3, selama 6 hari dan pada kelompok K4 diberikan setelah pemberian ketorolak. Pada kelompok kontrol diberikan plasebo menggunakan air steril per sonde. Pemberian ketorolak dengan dosis 30 mg/kg berat badan dilakukan sekali sehari pada kelompok 2, kelompok 3, dan kelompok 4. Setelah pengamatan dan perlakuan, empat subyek dikorbankan pada hari ke 1, kemudian berturut-turut masing-masing 4 subyek dikorbankan pada hari ke-5, hari ke-7, dan hari ke-10. Unit analisis yang diperiksa dalam penelitian ini adalah lambung tikus *Wistar*. Mukosa lambung diperiksa dengan pengecatan *hematoxylin and eosin* (HE) dan *immunohistochemistry* (IHC). Secara mikroskopis dilakukan skoring ulkus dengan melihat defek epitel menggunakan metode Rogers, 2012 dan melihat ekspresi fibroblast melalui pengecatan HE. Ekspresi MUC5AC dilakukan dengan pengecatan IHC untuk melihat perbaikan ulkus lambung

Hasil penelitian diperoleh perbedaan nilai kerusakan epitel yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ketorolak, sedangkan pada kelompok ketorolak- probiotik dan kelompok probiotik-ketorolak- probiotik tidak ada perbedaan bermakna dibandingkan dengan kontrol. Penyembuhan ulkus lambung dilaporkan terjadi pada hari kelima. Pada pemeriksaan IHC diperoleh hasil pada kelompok perlakuan ketorolak dengan jumlah sel yang mengekspresikan MUC5AC paling sedikit dibandingkan dengan ketiga kelompok lainnya dan berbeda bermakna secara statistik. Pada kelompok yang mendapatkan probiotik, baik kelompok 3 dan kelompok 4 menunjukkan ekspresi fibroblas yang lebih banyak dan lebih cepat jika dibandingkan dengan kelompok 2 maupun kelompok kontrol. Ekspresi fibroblas menunjukkan peningkatan tertinggi di hari 1 pada kelompok 3 dan kelompok 4, dan mengalami penurunan di hari ke-5 pada kelompok 3 dan kelompok 4, sedangkan ekspresi fibroblas semakin meningkat seiring bertambahnya hari pada kelompok 2. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian *Lactobacillus plantarum* IS-10506 meningkatkan percepatan perbaikan secara mikroskopis terhadap ulkus lambung yang diinduksi oleh ketorolak. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 meningkatkan ekspresi MUC5AC pada percepatan perbaikan ulkus lambung yang diinduksi dengan ketorolak. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 meningkatkan ekspresi fibroblas lebih cepat pada perbaikan ulkus lambung yang diinduksi dengan ketorolak

Penelitian ini masih ada keterbatasan, diantaranya variabel yang diteliti hanya skor kerusakan epitel, ekspresi MUC5AC, serta ekspresi fibroblas. Sedangkan pertahanan mukosa lambung dipengaruhi oleh banyak faktor.

SUMMARY

Gastric ulcers are mucosal damage that involves all layers of the mucosa until it reaches the submucosa layer of the stomach. The incidence of gastric ulcers is caused by an imbalance between aggressive factors and defensive factors in the stomach. Activation of defensive factors and repair of gastric mucosal such as bicarbonate mucus layer, prostaglandins, growth factors for epithelial regeneration and microcirculation, are important factors for preventing and treating gastric ulcers. Of these factors, mucus is the first layer of defense of the gastric mucosal, and is known to play a major role against aggressive factors. Mucin is part of the dynamic mucosal defense system of the gastrointestinal tract. Three of these genes are expressed in the normal gastric mucosa consisting of MUC1 and MUC5AC expressed in the superficial foveolar epithelium, and MUC6 in the neck cells of the fundal mucosa and antral type gland cells in the cardia and antrum. Besides being able to increase mucosal secretion as a mechanism to increase barrier function and pathogen exclusion, probiotics can also trigger the expression of several growth factors and repair gastric damage, one of which is fibroblasts. Several lactobacillus species can increase mucin expression in human intestinal cells. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 is a probiotic native to Indonesian derived from curd, fermented milk from Sumatra. Many numbers of research with *Lactobacillus plantarum* IS-10506 showed a protective effect as well as a therapeutic effect on damage to the ileal mucosa. Previous studies have described the activation mechanism, proliferation and differentiation of intestinal stem cells by probiotic *Lactobacillus plantarum* IS-10506 to accelerate the regeneration of intestinal mucosa damaged by Lipopolysaccharide *Escherichia coli* O55:B55. Gastric mucosa has a mucosal renewal mechanism similar to that of the intestinal mucosa. With many studies proving that probiotics have a regenerating effect on gastric ulcers and also the ability of lactobacillus spp. which were found to survive on the gastric mucosa, it is assumed that lactobacillus spp. has the ability to accelerate gastric ulcer healing. The gastric is characterized by increased expression of MUC5AC which is one of the factors in defense against gastric mucosal damage,

The type of research used is experimental research. The sample and treatment are expected to be controlled, measurable, and the effect of the treatment can be more reliable. The research design was designed to prove that the administration of the probiotic *Lactobacillus plantarum* IS-10506 accelerates the regeneration of damaged mucosa after administration of ketorolac. The research design is The Paired Randomized Post Test Only Control Group Design. The research sample used *Wistar* male white rats aged 12 weeks with a body weight of 180-200 grams which were divided into four groups randomly.

The treatment for each rat in each group was carried out as planned. Group 2 was given ketorolac per sonde, group 3 and group 4 were given probiotics *Lactobacillus plantarum* IS-10506 and ketorolac per sonde. Probiotics at a dose of 2.86×10^{10} CFU/day were administered individually every day in the group 3, for 6 days and in the group 4 after the administration of ketorolac. The control group was given a placebo using sterile water per probe. The administration of ketorolac at a dose of 30 mg/kg body weight was carried out once a day in group 2, group 3,

and group 4. After observation and treatment, four subjects were sacrificed on day 1, then 4 subjects were sacrificed on day fifth, seventh, and tenth. The unit of analysis examined in this study was the rat's *Wistar* stomach. The gastric mucosa is examined by staining *hematoxylin and eosin* (HE) and *immunohistochemistry* (IHC). Gastric ulcers incidence were scored by looking at epithelial defects using the Rogers, 2012 method and looking at the expression of fibroblasts through HE staining in microscopically examination. Mucin 5AC (MUC5AC) expression was stained with IHC staining to see gastric ulcer repair.

The results showed that there was a significant difference in the epithelial damage score between the control group and the ketorolac treatment group, whereas in the ketorolac-probiotic group and the probiotic-ketorolac-probiotic group there was no significant difference compared to the control group. Healing of gastric ulcers was reported on the fifth day. In the IHC examination, the results obtained in the ketorolac induce group with the least number of cells expressing MUC5AC compared to the other three groups and statistically significant differences. In the group that received probiotics, both group 3 and group 4 showed more and faster expression of fibroblasts when compared to group 2 and control group. Fibroblast expression showed the highest increase on day 1 in group 3 and group 4, and decreased on day 5 in group 3 and group 4, while fibroblast expression still increasing day by day in group 2. In this study it can be concluded that giving *Lactobacillus plantarum* IS-10506 enhances the acceleration of microscopic repair of ketorolac-induced gastric ulcers. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 increases MUC5AC expression in accelerating repair of gastric ulcers induced by ketorolac. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 increased fibroblast expression more rapidly in ketorolac-induced gastric ulcer healing.

This study still has limitations, including the variables studied were only epithelial damage scores, MUC5AC expression, and fibroblast expression. Meanwhile, gastric mucosal defense is influenced by many factors.

ABSTRAK

Latar belakang: Sejumlah penelitian hewan coba telah melaporkan manfaat probiotik dalam pencegahan dan pengobatan ulkus lambung dengan meningkatkan produksi musin, meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan, dan meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 menunjukkan efek protektif dan terapeutik pada kerusakan mukosa usus.

Tujuan: Meninvestigasi pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS-10506 dalam mempercepat penyembuhan ulkus lambung akibat ketorolak.

Metode: Penelitian eksperimental menggunakan 64 ekor tikus *Wistar* dibagi 4 kelompok, yaitu kelompok 1 (kontrol), kelompok 2 (ketorolak), kelompok 3 (ketorolak dan probiotik), dan kelompok 4 (probiotik sebelum dan sesudah ketorolak). Setiap kelompok dibagi menjadi 4 subkelompok berdasarkan hari *sacrifice* yaitu hari ke-1, 5, 7, 10. Perbaikan ulkus lambung dengan mengevaluasi perbaikan defek epitel dan ekspresi fibroblas dengan pengecatan *hematoxylin and eosin*, serta menghitung ekspresi MUC5AC dengan pengecatan *immunohistochemistry* (IHC).

Hasil: Kelompok 2 menunjukkan skor defek epitel tertinggi dibandingkan kelompok lain ($p=0,048$) di hari ke-1. Perbaikan defek epitel terlihat di hari ke-5, kelompok 3 dan kelompok 4 berbeda signifikan dengan kelompok 2 ($p=0,019$). Ekspresi MUC5AC terlihat meningkat pada kelompok 4 dibandingkan dengan kelompok lainnya ($p=0,043$) di hari ke-5. Kelompok 3 dan kelompok 4 menunjukkan peningkatan ekspresi MUC5AC di hari ke-7 yang berbeda signifikan dengan kelompok 2 dan kelompok 1 ($p=0,03$). Ekspresi fibroblas menunjukan perbedaan penurunan yang signifikan antara kelompok 3 dan kelompok 4 dibandingkan dengan kelompok 2 di hari ke-10 ($p=0,024$).

Kesimpulan: *Lactobacillus plantarum* IS-10506 mempengaruhi percepatan perbaikan ulkus lambung yang disebabkan ketorolak dengan meningkatkan regenerasi epitel, meningkatkan ekspresi MUC5AC, serta meningkatkan ekspresi fibroblas.

Kata kunci: fibroblas, *Lactobacillus plantarum* IS-10506, MUC5AC, tikus *Wistar*, ulkus lambung.

ABSTRACT

Background: A number of animal studies have reported the benefits of probiotic in the prevention and treatment of gastric ulcers by increasing mucin production, increasing growth factor expression, and increasing anti-inflammatory cytokine expression. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 showed protective and therapeutic effects on intestinal mucosal damage.

Objective: To investigate the effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 in accelerating gastric ulcer healing by ketorolac.

Method: The experimental study used 64 Wistar rats divided into 4 groups, group 1 (control), group 2 (ketorolac), group 3 (ketorolac and probiotic), and group 4 (probiotic before and after ketorolac). Each group was divided into 4 subgroups based on the day of sacrifice, day 1, 5, 7, 10. Gastric ulcer healing evaluating from epithelial defects improvement and fibroblast expression by hematoxylin and eosin staining, and evaluating MUC5AC expression using immunohistochemistry (IHC) staining.

Results: Group 2 showed the highest epithelial defect score ($p=0.048$) on day 1. Repair of the epithelial defect on group 3 and group 4 were significantly different from group 2 on day 5 ($p=0.019$). Group 4 showed the highest MUC5AC expression on day 5 ($p=0.043$) on day 5. The expression of MUC5AC in group 3 and 4 was higher than other groups on day 7 ($p=0.03$). Fibroblast expression of group 3 and 4 was decreased significantly than others on day 10 ($p=0.024$).

Conclusion: *Lactobacillus plantarum* IS-10506 influences the acceleration of gastric ulcer healing caused by ketorolac by increasing epithelial regeneration, MUC5AC, and fibroblast expression.

Key words: fibroblast, *Lactobacillus plantarum* IS-10506, MUC5AC, Wistar rat, gastric ulcer.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Sampul untuk memperoleh gelar Magister	iii
Halaman Persetujuan	iv
Halaman Penetapan Panitia Penguji	v
Halaman Pernyataan Orisinalitas	vi
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terima Kasih	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xv
Ringkasan	xvi
Summary	xviii
Abstrak	xx
Abstract	xxi
DAFTAR ISI	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxv
DAFTAR TABEL	xxviii
DAFTAR SINGKATAN	xxix

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teori	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lambung	6
2.1.1 Struktur Anatomi Lambung	7
2.1.2 Lapisan Permukaan Mukosa Lambung	9
2.1.3 Sel Epitel Lambung	23
2.1.4 Mekanisme Kerusakan Mukosa Lambung	25
2.1.5 Pembaruan Sel Mukosa Lambung	26
2.1.6 Pengaturan Aliran Darah Lokal Mukosa Lambung	30
2.1.7 Persarafan Sensorik Lambung	31
2.2 Ulkus Lambung	32
2.3 Mekanisme Penyembuhan Ulkus Lambung	33
2.3.1 Perbaikan Superfisial dan Kelenjar	33
2.3.2 Jalur Persinyalan untuk Pembaruan Diri dan Diferensiasi Sel Punca Lambung	41
2.4 Ulkus Lambung	46
2.5 Ulkus Lambung yang Diinduksi oleh Ketorolak	51
2.6 <i>Mucin 5 AC</i> (MUC5AC)	56

2.7 Peran Fibroblas pada Proses Perbaikan Ulkus Lambung	56
2.8 Probiotik	59
2.8.1 Definisi probiotik	59
2.8.2 Manfaat probiotik pada tubuh manusia	60
2.8.3 Manfaat probiotik terhadap perbaikan ulkus lambung	64
2.9 <i>Gastric Microbiome</i> dan Probiotik	69
2.10 Probiotik Jenis <i>Lactobacillus Plantarum</i> IS 10506	72

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konseptual	76
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	77
3.3 Hipotesis Penelitian	78

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian	79
4.2 Tempat Penelitian	80
4.3 Subyek Penelitian	80
4.3.1 Sampel Penelitian	80
4.3.2 Kriteria Drop Out	81
4.3.3 Estimasi Besar Sampel	82
4.3.4 Teknik Randomisasi	83
4.3.5 Prosedur Eksperimen dan Pengamatan	83
4.4 Identifikasi Variabel	86
4.4.1 Variabel Bebas	86
4.4.2 Variabel Tergantung	86
4.4.3 Variabel Kontrol	88
4.5 Definisi Operasional	89
4.6 Protokol Penelitian	93
4.6.1 Alur Pelaksanaan Penelitian	93
4.6.2 Prosedur Pelaksanaan Penelitian	93
4.6.3 Etik Penelitian	95
4.7 Waktu Penelitian	95
4.7.1 Persiapan Pelaksanaan Penelitian	96
4.7.2 Pelaksanaan Penelitian	96
4.7.3 Penulisan Laporan Penelitian	96
4.7.4 Tabel Persiapan dan Pelaksanaan Penelitian	97
4.8 Manajemen Data	98
4.8.1 Penyajian Data	98
4.8.2 Analisa Statistik	98

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	100
5.2 Hasil Pemeriksaan Mikroskopis dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin and Eosin</i>	101
5.3 Perbaikan Ulkus Lambung dengan Melihat Ekspresi MUC5AC	104
5.4 Perbaikan Ulkus Lambung dengan Melihat Ekspresi Fibroblas	107

5.5 Perbedaan Perbaikan Ulkus Lambung pada Masing-Masing Kelompok antar-Hari <i>Sacrifice</i>	110
--	-----

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Efek Pemberian <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Percepatan Perbaikan Ulkus Lambung yang Diinduksi Ketorolak dengan Melihat Perbaikan Kerusakan Epitel Mukosa Lambung	113
6.2 Efek Pemberian <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Percepatan Perbaikan Ulkus Lambung yang Diinduksi Ketorolak dengan Melihat Ekspresi MUC5AC	121
6.3 Efek Pemberian <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Percepatan Perbaikan Ulkus Lambung yang Diinduksi Ketorolak dengan Melihat Ekspresi Fibroblas	126

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	130
7.2 Saran	130
Daftar Pustaka	132
Lampiran	139

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Anatomi dan fisiologi lambung	9
Gambar 2.2	Lambung manusia dibagi menjadi 2 bagian, korpus (ungu) dan antrum (jingga)	10
Gambar 2.3	Lambung manusia dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu korpus dan antrum	11
Gambar 2.4	Lapisan pertahanan mukosa lambung	12
Gambar 2.5	Model penghalang mukus-bikarbonat lambung di fundus/ korpus dan antrum	14
Gambar 2.6	Gambaran skematis kedua tipe unit gastrik pada manusia dan regenerasinya yang kontinyu dari tahap sel punca	18
Gambar 2.7	Mekanisme produksi asam lambung	22
Gambar 2.8	Mekanisme pertahanan memungkinkan mukosa lambung untuk menahan paparan yang merusak di berbagai pH, osmolalitas, dan suhu, termasuk mekanisme pertahanan lokal dan mekanisme neurohormonal	24
Gambar 2.9	Pertahanan mukosa lambung. Integritas mukosa lambung tergantung pada keseimbangan antara faktor perusak dan faktor pertahanan mukosa lambung	26
Gambar 2.10	Respon superfisial dan kelenjar di korpus lambung	27
Gambar 2.11	Respon superfisial dan kelenjar di terhadap kerusakan korpus lambung	29
Gambar 2.12	Anatomi dan histologi lambung mamalia	33
Gambar 2.13	Mikroanatomi unit korpus lambung	34
Gambar 2.14	Asal usul garis keturunan utama epitel korpus	35
Gambar 2.15	Representasi skematis dari dua tipe kasar unit lambung manusia dan pembaruan berkelanjutannya dari sel induk dan transit yang menguatkan	36
Gambar 2.16	Sel induk korpus dan antrum lambung serta pit cell	37
Gambar 2.17	Representasi skematis dari dua mekanisme regenerasi dan perbaikan utama epitel mukosa, yaitu regenerasi dari sel punca dan perbaikan dengan restitusi	39
Gambar 2.18	Pendekatan untuk menyelidiki biologi sel induk	39
Gambar 2.19	Pembaruan diri dan diferensiasi sel induk lambung	41
Gambar 2.20	Garis keturunan mukosa lambung dan sel induk	42
Gambar 2.21	Homeostasis regenerasi sel epitel lambung	43
Gambar 2.22	Dasar molekuler spesifikasi epitel lambung pada embrio	44
Gambar 2.23	Mekanisme molekuler yang mengatur regenerasi mukosa lambung dan jenis kelenjar yang berbeda (unit fundus dan antral, masing-masing)	45

Gambar 2.24	Mekanisme utama yang terlibat dalam penyembuhan ulkus lambung	48
Gambar 2.25	Sebuah studi urutan waktu pada percobaan perbaikan ulserasi mukosa lambung, menunjukkan bahwa ekspresi EGF dan TGF- α	50
Gambar 2.26	Patofisiologi kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh NSAID	52
Gambar 2.27	Patofisiologi Gangguan Produksi Prostaglandin yang Menyebabkan Kerusakan Mukosa Saluran Pencernaan	53
Gambar 2.28	Patogenesis cedera dan perdarahan lambung yang diinduksi NSAID	54
Gambar 2.29	Efek dosis ketorolak terhadap sintesis prostaglandin pada lambung, aktivitas COX-1 dan COX-2 sistemik, serta hubungannya dengan pembentukan erosi pada lambung	55
Gambar 2.30	Kejadian seluler dan molekuler selama penyembuhan ulkus Lambung melalui ekspresi gen secara berurutan	58
Gambar 2.31	Respon seluler terhadap probiotik	61
Gambar 2.32	Mekanisme kerja utama dari probiotik	63
Gambar 2.33	Ringkasan etiologi hipertropik gastrik dan berbagai opsi terapinya	65
Gambar 2.34	<i>Lactococcus lactis</i>	67
Gambar 2.35	Kemampuan lactic acid bacteria dalam menginduksi regenerasi sel epitel intestinal	68
Gambar 2.36	Perbedaan tingkat keasaman lumen saluran pencernaan manusia	70
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	76
Gambar 4.1	Rancangan penelitian	79
Gambar 4.2	Alur pelaksanaan penelitian	93
Gambar 5.1	Lapisan mukosa lambung pada kelompok kontrol di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	101
Gambar 5.2	Lapisan mukosa lambung pada kelompok 2 (paparan ketorolak) di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	102
Gambar 5.3	Lapisan mukosa lambung pada kelompok 3 (paparan ketorolak-probiotik) di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	102
Gambar 5.4	Lapisan mukosa lambung pada kelompok 4 (probiotik-paparan ketorolakprobiotik) di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	102
Gambar 5.5	Gambar defek/ kerusakan epitel permukaan lambung tikus yang mewakili ulkus lambung	104
Gambar 5.6	Ekspresi MUC5AC pada kelompok kontrol yang diperiksa pada hari 10	104
Gambar 5.7	Ekspresi MUC5AC pada kelompok 2 (induksi ketorolak) yang diperiksa pada hari 10	105

Gambar 5.8	Ekspresi MUC5AC pada kelompok 3 (induksi ketorolak-probiotik) yang diperiksa pada hari 10	105
Gambar 5.9	Ekspresi MUC5AC pada kelompok 4 (probiotik- induksi ketorolak probiotik) yang diperiksa pada hari 10	105
Gambar 5.10	Skor rata-rata jumlah sel yang mengekspresikan MUC5AC sebagai parameter perbaikan ulkus lambung	107
Gambar 5.11	Ekspresi sel fibroblas pada kelompok kontrol di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	107
Gambar 5.12	Ekspresi fibroblas pada kelompok 2 (paparan ketorolak) di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	108
Gambar 5.13	Ekspresi fibroblas pada kelompok 3 (paparan ketorolak-probiotik) di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	108
Gambar 5.14	Ekspresi fibroblas pada kelompok 4 (probiotik-paparan ketorolak-probiotik) di pemeriksaan hari 10 dengan pengecatan HE	108
Gambar 5.15	Perbaikan ulkus lambung dengan melihat skor ekspresi fibroblas	110

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi operasional variabel	89
Tabel 4.2	Persiapan dan pelaksanaan penelitian	97
Tabel 5.1	Karakteristik Dasar Tikus Percobaan 100	
Tabel 5.2	Perbandingan kerusakan epitel (ulkus lambung antar kelompok)	103
Tabel 5.3	Perbaikan ulkus lambung dengan melihat ekspresi MUC5AC	106
Tabel 5.4	Perbandingan perbaikan ulkus lambung dengan melihat ekspresi Fibroblas	109
Tabel 5.5	Perbandingan perbaikan ulkus lambung pada kelompok 1 pada antarhari	110
Tabel 5.6	Perbandingan perbaikan ulkus lambung pada kelompok 2 antarhari <i>sacrifice</i>	111
Tabel 5.7	Perbandingan perbaikan ulkus lambung pada kelompok 3 antarhari <i>Sacrifice</i>	111
Tabel 5.8	Perbandingan perbaikan ulkus lambung pada kelompok 4 antarhari <i>Sacrifice</i>	112

DAFTAR SINGKATAN

5HT	: 5-hydroxyptamine
AGC	: antral gastric cell
ANP	: atrial natriuretic peptide
ATP	: adenosine triphosphate
APC	: antigen presenting cell
Axn	: axin
bFGF	: basic fibroblast growth factor
BF	: bifidobacterium
BMP	: bone morphologic protein
cAMP	: cyclic adenosine monophosphate
CCK8	: cell counting kit 8
CCKB	: cholecystokinin B
CFU	: colony forming unit
CGH	: comparative genomic hybridization
CGRP	: calcitonin gen releasing peptide
COX1	: cyclooxygenase 1
COX2	: cyclooxygenase 2
DAB	: diaminobenzidine tetrahydrochloride
DC	: dendritic cell
EC	: enterochromaffin cell
ECL	: enterochromaffin like cell
EGF	: epidermal growth factor
EPS	: exopolysaccharides
ERK	: extracellular signal regulated kinase
FCGBP	: fraction immunoglobuline binding protein
FGF	: fibroblast growth factor
GIT	: gastrointestinal tract
GKN1	: gastroke 1
GRP	: gastrin releasing peptide
H2	: histamin 2
HE	: hematoxylin and eosin
HGF	: hepatocyte growth factor
HO	: heme oxygenase
HSP	: heat shock protein
IF	: intrinsic factor
IFN	: interferon
IGF	: insulin growth factor
Ihh	: Indian hedgehog
IL	: interleukin
LAB	: lactic acid bacteria
<i>L. plantarum</i> IS 10506	: <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506
LIPF	: lipase lambung
Lgr5	: leucocyne G-protein rich
LYZ	: lysozim
M3	: muscarinic 3

MALT	: <i>mucosal associated lymphoid tissue</i>
MAPK	: <i>mitogen activated protein kinase</i>
MDA	: <i>malondealdehyde</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MNC	: <i>mucous neck cell</i>
MPO	: <i>myeloperoxidase</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
MUC	: <i>mucin</i>
NFκB	: <i>nuclear factor kappa B</i>
NO	: <i>nitrit oxide</i>
NSAID	: <i>nonsteroid antiinflamatory drug</i>
OAINS	: <i>obat antiinflamasi nonsteroid</i>
PAF	: <i>platelet activating factor</i>
PBS	: <i>phosphate buffered saline</i>
PDGF	: <i>platelet derived growth factor</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PI3K	: <i>phospatydilinositol 3 kinase</i>
PVDF	: <i>polivinilidena flourida</i>
Sel G	: <i>sel gastrin</i>
SEM	: <i>scanning electron microscope</i>
Sel NK	: <i>sel natural killer</i>
Shh	: <i>sonic hedgehog</i>
SMC	: <i>surface mucous cell</i>
SPFM	: <i>spasmolytic polypeptide expressing metaplasia</i>
TFF	: <i>trefoil factor family</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TXA	: <i>thromboxane</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>