

**PENGARUH JAMUR TIRAM PUTIH (*Pleorotus ostreatus*) KAYA
VITAMIN D TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG
(Studi Eksperimental Pemberian Akut pada Tikus Putih Galur Wistar)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Aprilia Catur Wardani

30101800023

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**

SKRIPSI

PENGARUH JAMUR TIRAM PUTIH (*Pleurotus ostreatus*) KAYA VITAMIN D TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG *Studi Eksperimental Pemberian Akut pada Tikus Putih Galur Wistar*

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Aprilia Catur Wardani

30101800023

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 10 Februari 2022,
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,



Dr. Dra. Atina Hussaana Apt. M.Si

Anggota Tim Penguji



Digitally signed
by dr. Ulfah Dian I
Date: 2022.03.10
14:40:59 +07'00'

dr. Ulfah Dian Indrayani M.Sc.

Pembimbing II,



Digitally signed
by dr. Mohamad
Riza, M.Si.
Date: 2022.03.04
18:26:11 +07'00'

dr. Mohamad Riza M.Si



dr. Iwang Yusuf M.Si.

Samarang,
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aprilia Catur Wardani

NIM : 30101800023

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul:

**“PENGARUH JAMUR TIRAM PUTIH (*Pleurotus ostreatus*) KAYA
VITAMIN D TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG”**
Studi Eksperimental Pemberian Akut pada Tikus Putih Galur Wistar

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 27 Januari 2022



Aprilia Catur Wardani

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpah rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini yang berjudul “Pengaruh Jamur Tiram Putih Kaya Vitamin D terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Studi Eksperimental Pemberian Akut pada Tikus Putih Galur Wistar” disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Skripsi ini merupakan bagian dari proyek penelitian Dr. Atina Husaana, M.Si. Apt.

Selesaiannya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. Atina Husaana, M.Si. Apt. dan dr. Mohamad Riza, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, saran, dan dorongan sehingga penyusunan skripsi ini dapat selesai.
3. dr. Ulfah Dian Indrayani, M.Sc. dan dr. Iwang Yusuf, M.Si. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan dalam perbaikan skripsi ini kepada penulis.
4. Orang tua saya Bapak Muchammad dan Ibu Suwarni yang telah memberikan dukungan material dan doa.

5. Kelompok skripsi jamur tiram putih Aliftha Azka, Syafa Tasya, Puteri Shella, Alinda Ardelia, dan Elmila Izaturrahmah yang telah membantu dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan penelitian.
6. Mas Sumardi dan pihak IBL (*Integrated Biomedic Laboratory*) Universitas Islam Sultan Agung yang menjadi tempat penelitian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, civitas akademika FK UNISSULA dan menjadi salah satu sumbangan dunia ilmiah dan kedokteran.

Semarang, 27 Januari 2022

Aprilia Catur Wardani



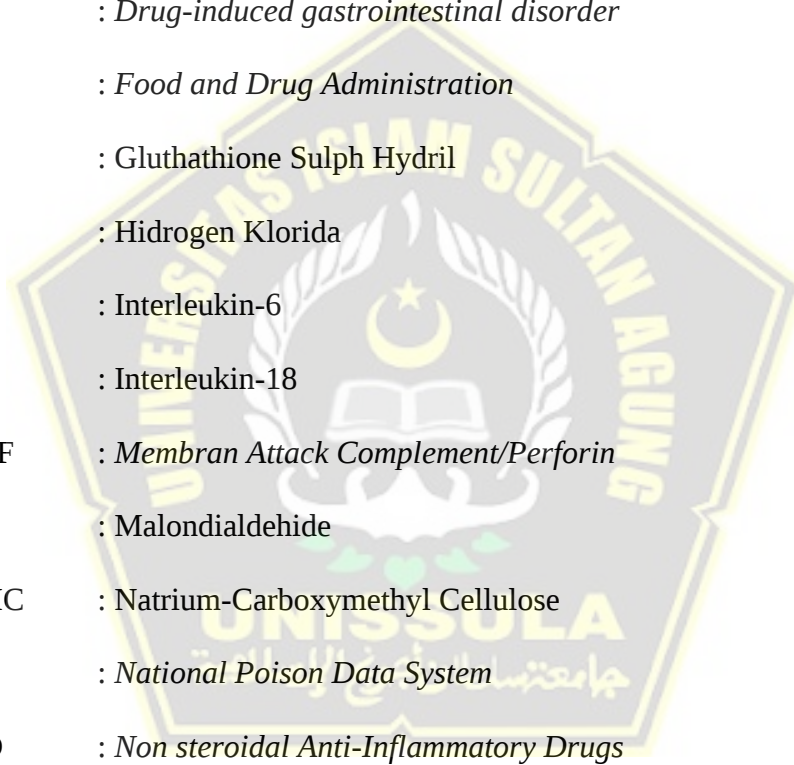
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Landasan Teori	5
2.1.1. Anatomi Histologi Lambung Tikus	5
2.1.1.1. Peran Lambung terhadap Paparan Xenobiotik	7
2.1.1.2. Histopatologi Lambung.....	8
2.1.1.3. Derajat Kerusakan Lambung Tikus.....	11
2.1.1.4. Faktor Penyebab Kerusakan Lambung	12
2.1.2. Jamur Tiram.....	14
2.1.2.1. Deskripsi.....	14
2.1.2.2. Klasifikasi.....	15
2.1.2.3. Kandungan gizi	15

2.1.2.4.	Manfaat.....	16
2.1.2.5.	Potensi Toksisitas Jamur Tiram Putih.....	17
2.1.3.	Vitamin D	18
2.1.3.1.	Definisi	18
2.1.3.2.	Metabolisme Vitamin D	19
2.1.3.3.	Peranan Vitamin D	19
2.1.3.4.	Fortifikasi makanan.....	23
2.1.4.	Uji Toksisitas	24
2.1.4.1.	Uji Toksisitas Akut.....	24
2.1.4.2.	Uji Toksisitas Subkronik.....	25
2.1.4.3.	Uji Toksisitas Kronik	26
2.1.5.	Pengaruh Jamur Tiram Putih Kaya Vitamin D terhadap Histopatologi Lambung	26
2.2.	Kerangka Teori.....	29
2.3.	Kerangka Konsep	30
2.4.	Hipotesis	30
BAB III	METODE PENELITIAN	31
3.1.	Jenis Penelitian	31
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	33
3.2.1.	Variabel.....	33
3.2.1.1.	Variabel Bebas	33
3.2.1.2.	Variabel Tergantung.....	33
3.2.2.	Definisi Operasional	33
3.2.2.1.	Jamur Tiram Putih Kaya Vitamin D	33
3.2.2.2.	Gambaran Histopatologi Lambung	34
3.3.	Subjek Uji Penelitian	35
3.3.1.	Sampel penelitian.....	35
3.3.1.1.	Besar Sampel.....	35
3.3.1.2.	Cara Sampling.....	35
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	35
3.4.1.	Instrumen	35

3.4.2. Bahan Penelitian	36
3.5. Cara Penelitian.....	36
3.5.1. Cara Pembuatan Jamur Tiram Putih kaya Vitamin D.....	36
3.5.1.1. Sinar UVB pada Jamur Tiram Putih	36
3.5.1.2. Pembuatan Suspensi Jamur Tiram Putih.....	37
3.5.2. Dosis Penelitian	37
3.5.3. Pemberian Perlakuan	40
3.5.3.1. Kelompok Kontrol.....	40
3.5.3.2. Kelompok Perlakuan	40
3.5.4. Prosedur Penelitian	41
3.6. Alur Kerja Penelitian	43
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	44
3.8. Analisis Hasil.....	44
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1. Hasil Penelitian.....	45
4.1.1. Gambaran Kerusakan Epitel Lambung.....	45
4.2. Pembahasan	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan.....	61
5.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	80

DAFTAR SINGKATAN



ADH	: Alkohol Dehydrogenase
CAMP	: <i>Cathelicidin Antimicrobial Peptide</i>
COX	: Cyclooxygenase
CRP	: C-reactive protein
DNA	: <i>Dioxyribo Nucleic Acid</i>
DIGD	: <i>Drug-induced gastrointestinal disorder</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GSH	: Gluthathione Sulph Hydril
HCl	: Hidrogen Klorida
IL-6	: Interleukin-6
IL-18	: Interleukin-18
MACPF	: <i>Membran Attack Complement/Perforin</i>
MDA	: Malondialdehyde
Na-CMC	: Natrium-Carboxymethyl Cellulose
NPDS	: <i>National Poison Data System</i>
NSAID	: <i>Non steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
Ply B	: Pleurotolysin B
Ply A	: Pleurotolysin A
PMN	: <i>Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte</i> / Neutrofil
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SM	: Sphingomyelin

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

USDA : *United States Drugs and Administration*

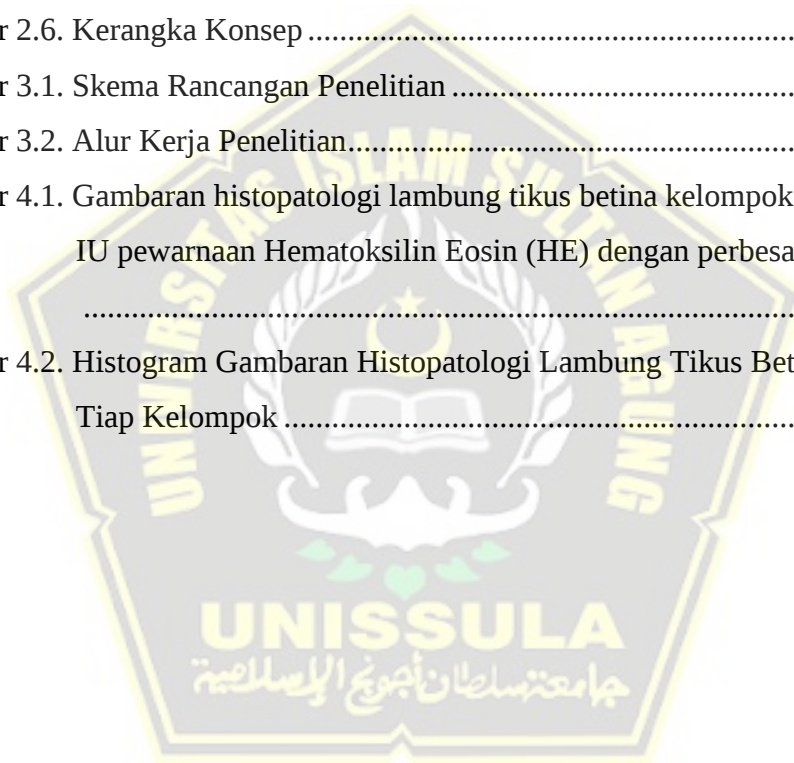
UV-B : *Ultraviolet-B*

VDR : *Vitamin D Receptors*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Histologi Lambung Tikus Wistar	6
Gambar 2.2. Lambung tikus yang mengalami infiltrasi sel radang dan edema. Pengecatan Hematoksilin Eosin. Perbesaran 400x	10
Gambar 2.3. Lambung tikus yang mengalami peradangan sampai lapisan serosa (panah putih), perdarahan (panah kuning), nekrosis (panah hijau) di beberapa tempat	11
Gambar 2.4. Jamur Tiram	14
Gambar 2.5. Kerangka Teori.....	29
Gambar 2.6. Kerangka Konsep	30
Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian	31
Gambar 3.2. Alur Kerja Penelitian.....	43
Gambar 4.1. Gambaran histopatologi lambung tikus betina kelompok dosis 8000 IU pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) dengan perbesaran 400 kali	46
Gambar 4.2. Histogram Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Betina Wistar Tiap Kelompok	47



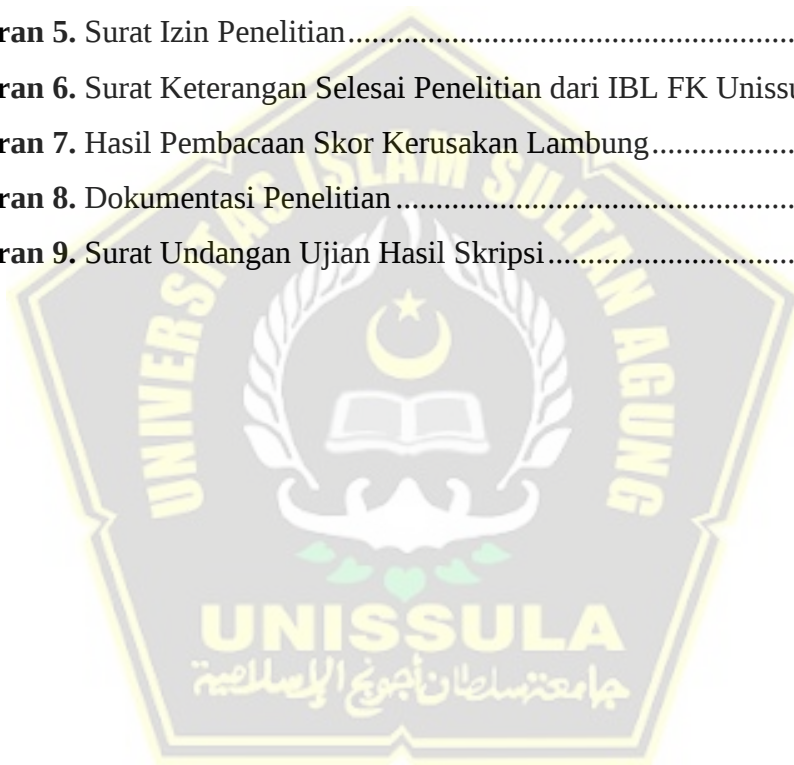
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Skor kerusakan epitel lambung	11
Tabel 3.1. Skor Kerusakan Epithel Lambung	34
Tabel 4.1. Gambaran Kerusakan Epitel Lambung	46
Tabel 4.2. Analisis Normalitas Sebaran Data, Homogenitas Varian dan Perbedaan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Betina Wistar	47
Tabel 4.3. Analisis Perbedaan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Betina Wistar Antar Dua Kelompok.....	48



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis normalitas distribusi data dan homogenitas varian data skor histopatologi lambung dengan uji Saphiro Wilk dan Levene Test	80
Lampiran 2. Hasil analisis Kruskal Wallis perbedaan gambaran histopatologi lambung antar kelima kelompok	81
Lampiran 3. Hasil analisis Mann Whitney perbedaan gambaran histopatologi lambung antar dua kelompok	82
Lampiran 4. <i>Ethical Clearance</i>	88
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	89
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian dari IBL FK Unissula	90
Lampiran 7. Hasil Pembacaan Skor Kerusakan Lambung.....	91
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian	95
Lampiran 9. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	97



INTISARI

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) merupakan jenis jamur kayu yang mengandung ergosterol (prekursor vitamin D) pada dinding selnya. Vitamin D memiliki efek protektif terhadap infeksi dengan memperkuat fungsi pertahanan mukosa lambung melalui efek peningkatan sekresi mucus, apabila terjadi defisiensi vitamin D dapat meningkatkan resiko infeksi lambung. Paparan UV-B dapat meningkatkan kandungan vitamin D dalam jamur tiram putih. Tingkat keamanan konsumsi jamur tiram putih dapat dibuktikan melalui uji toksisitas akut dengan melihat gambaran histopatologinya.

Penelitian eksperimental *Post Test Only Randomized Control Grup Design* ini menggunakan 25 ekor tikus putih betina galur wistar yang dirandomisasi sederhana lalu dibagi menjadi kelompok kontrol yang hanya diberi Na-CMC 1%, kelompok dosis 2000 IU, kelompok dosis 4000 IU, kelompok dosis 8000 IU, dan kelompok dosis 10000 IU yang masing-masing terdiri atas 5 ekor tikus putih betina galur wistar. Penelitian ini dilakukan selama 20 hari, 7 hari adaptasi, pemberian jamur tiram putih pada hari ke-8, dan pengambilan organ dilakukan pada hari ke-21 untuk dibuat preparat histopatologi lambung dengan pengecatan Hematoksilin Eosin.

Rerata skor kerusakan mukosa lambung secara berurutan adalah $3,0 \pm 0,00$; $2,4 \pm 0,55$; $2,6 \pm 0,55$; $2,0 \pm 1,00$; $1,4 \pm 0,55$. Analisis data didapatkan hanya kelompok 4 yang memiliki distribusi data normal, sedangkan kelompok lainnya sebaran datanya tidak normal dan kelima kelompok homogen, lalu dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelima kelompok ($p < 0,05$). Hasil *Uji Mann Whitney U-test* menunjukkan perbedaan yang signifikan pada tiap kelompok ($p < 0,05$).

Jamur tiram kaya vitamin D dosis 10.000 IU berpengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung.

Kata Kunci: Histopatologi Lambung, Vitamin D, Jamur Tiram Putih (*Pleurotus Ostreatus*), Sinar UVB

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) merupakan jenis jamur kayu yang mengandung ergosterol (prekursor vitamin D) pada dinding selnya (Taofiq et al., 2020). Aktivitas kalsitriol (bentuk aktif vitamin D) dimediasi VDR (*Vitamin D Receptor*) dapat menginduksi peptida antimikroba, khususnya *Cathelicidin Antimicrobial Peptide* (CAMP) (White, 2010) yang memperkuat fungsi pertahanan mukosa lambung melalui efek peningkatan sekresi mukus (Zhang et al., 2016). Penggunaan paparan UV-B dapat meningkatkan kandungan vitamin D dalam jamur tiram putih (Revoni, 2018). Peningkatan kadar vitamin D menunjukkan potensi jamur tiram putih sebagai suplemen dalam mengurangi angka defisiensi vitamin D (Fischer, 2019), namun harus dibuktikan tingkat keamanannya melalui uji toksisitas dalam rentang dosis tertentu (BPOM, 2014). Hal tersebut karena jamur tiram putih menghasilkan kompleks protein sitolitik berupa pleurotolysin yang berpotensi merusak jaringan (Ota et al., 2013). Penggunaan vitamin D dalam dosis yang tidak tepat juga dapat menimbulkan gejala toksisitas terhadap saluran pencernaan (Alshahrani & Aljohani, 2013). Vitamin D berperan dalam penyerapan Ca^{2+} (D. Bikle, 2017), dimana ion Ca^{2+} mempengaruhi pelepasan serotonin dan substansi P yang disintesis oleh sel enterokromafin pada saluran pencernaan. Serotonin dan substansi P yang dilepaskan dapat merangsang reseptor emetik di aferen vagal,

sehingga mendasari gangguan motilitas gastrointestinal, mual, dan muntah (Zhong et al., 2021).

Kasus defisiensi vitamin D (konsentrasi <50 nmol/l) merupakan masalah kesehatan dunia (Pludowski et al., 2018). Sebanyak 90% dari 10 pasien COVID-19 Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta (Pinzon et al., 2020) dan 90% sampel darah tali pusat dari 350 janin mengalami defisiensi vitamin D (Oktaria Id et al., 2020). Peningkatan kesadaran tentang tingginya kasus defisiensi vitamin D dan masalah kesehatan terkait, meningkatkan konsumsi vitamin D eksogen yang diperoleh melalui makanan atau suplemen (Fischer, 2019). Pentingnya memperhatikan kadar asupan vitamin D dikaitkan dengan kekhawatiran tentang potensi toksisitas vitamin D. Berdasarkan data dari NPDS (*National Poison Data System*) paparan toksik vitamin D meningkat dari 196 kasus per tahun sejak tahun 2000-2005 menjadi 4535 kasus per tahun pada 2005-2011 (Lim & Thadhani, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Mut Surmeli et al., 2019) vitamin D memiliki efek protektif terhadap infeksi melalui kemampuan menginduksi peptida antimikroba *cathelicidin* dan β -defensin, sehingga defisiensi vitamin D meningkatkan resiko infeksi lambung (Mut Surmeli et al., 2019). Berbeda dengan penelitian tersebut, penelitian yang dilakukan oleh (Hussaana & Arum, 2019) menyebutkan bahwa pemberian jamur tiram putih yang dipapar UVB meningkatkan kadar MDA secara signifikan (Hussaana & Arum, 2019). Peningkatan kadar MDA dikaitkan dengan kandungan pleurotolysin yang dapat melisiskan sel melalui proses peroksidasi lemak yang memutus rantai asam lemak menjadi zat toksik seperti MDA (*malondealdehyde*), sehingga peningkatan MDA

menjadi penanda terjadinya stress oksidatif (Situmorang et al., 2020). Potensi toksisitas jamur tiram putih kaya vitamin D dapat diketahui melalui uji toksisitas akut dengan mengamati struktur mikroskopis organ lambung (BPOM, 2014). Peran lambung sebagai organ pencernaan yang sering terpajan zat asing dari makanan serta laju perfusi yang baik terhadap hasil metabolisme xenobiotik plurotolysin memungkinkan terjadinya ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan yang dapat memicu kerusakan oksidatif (*oxidative damage*) membran mukosa lambung. (Kwiecien et al., 2014). Mengingat potensi toksisitas jamur tiram putih pada lambung, maka perlu diteliti bagaimana pengaruh jamur tiram putih terhadap gambaran histopatologi lambung.

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian uji toksisitas akut untuk mengetahui pengaruh pemberian jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih galur wistar. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah tentang tingkat keamanan jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) kaya vitamin D.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian akut jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap gambaran histopatologi lambung tikus wistar?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian akut jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap gambaran histopatologi lambung tikus wistar.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.1.1. Mengetahui gambaran histopatologi lambung pada tikus putih galur wistar yang diberi jamur tiram putih kaya vitamin D pada berbagai dosis (2.000 IU/hari, 4.000 IU/hari, 8.000 IU/hari, dan 10.000 IU/hari)

1.3.1.2. Mengetahui gambaran histopatologi lambung pada tikus putih galur wistar yang tidak diberi jamur tiram putih kaya vitamin D.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat menjadi kontribusi keilmuan tentang pengaruh pemberian jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap organ lambung serta dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi mengenai manfaat dan keamanan jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap kesehatan lambung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Anatomi Histologi Lambung Tikus

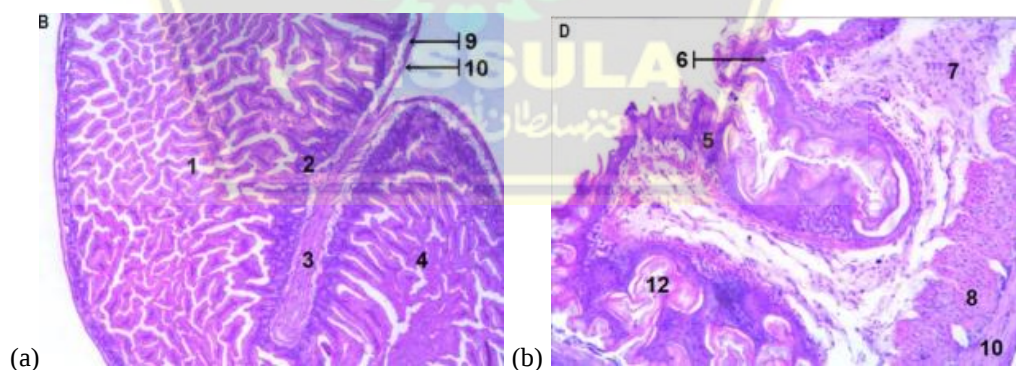
Lambung tikus merupakan organ berbentuk kantung semilunar dengan berat sekitar 3,90 g sampai 8,50 g dan terletak di rongga perut bagian kiri. Facies parietalis (permukaan atas lambung) berbatasan dengan lobus hati kiri yang dihubungkan oleh ligamentum hepatogastricum, sedangkan facies visceralis (permukaan bawah lambung) melekat pada usus. Lambung tikus memiliki 3 bagian yaitu bagian jantung (*pars cardiaca*), bagian fundus (*fundus ventriculi*), dan bagian pilorus (*pars pylorica*) (Vdovíaková et al., 2016).

Secara histologis, lapisan lambung terdiri dari tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa. Tunika mukosa terdiri dari pars glandularis dan non glandularis. Pars glandularis di sebelah kanan memiliki otot tebal dan tidak transparan, sedangkan pars non glandularis di sebelah kiri memiliki dinding yang tipis dan transparan (Silva-Santana, 2019). Mukosa lambung dilapisi oleh epitel silindris selapis dengan inti yang menonjol. Permukaan luminal lapisan epitel ditempati oleh kelenjar lambung dan memiliki beberapa sel, yaitu sel epitel permukaan (*muco*) dengan bentuk yang tidak beraturan dan berbatasan langsung dengan lumen, sel kepala (*zymogenic*) yang berada di dasar kelenjar lambung dan berperan dalam sekresi propepsinogen, sel parietal (*oksitik*) yang berfungsi untuk sekresi asam klorida,

dan sel argentaffin (*enteroendocrine*) yang mengandung butiran sekretori (Khattab, 2007).

Lamina propria merupakan jaringan penyangga yang banyak terdapat pada mukosa superfisial diantara cekungan, terutama pada mukosa pylorus. Strukturnya terdiri dari anyaman retikuler longgar, kolagen, dan elastin yang terkondensasi di bawah membran basalis. Lamina propria mengandung sel fibroblast, sel plasma, histiosit, limfosit, dan sedikit sel mast (Nurdjaman et al., 2004).

Tunika submukosa merupakan jaringan ikat padat yang tersusun dari serat kolagen kasar, serat elastin, dan memiliki banyak sel limfosit, sel mast, eosinofil, sel plasma, serta sedikit sel adiposa. Ditemukan pleksus saraf otonom Meissner, pleksus vena, arteri, dan limfatik. Dinding lambung memiliki 3 lapisan otot yaitu bagian luar longitudinal, bagian dalam sirkuler, dan bagian obliq terdalam. 3 lapisan tersebut saling menyatu dan tidak jelas batas batasnya. Lambung juga dilapisi oleh tunika serosa (Bloom & Fawcett, 2007).



Gambar 2. 1. Histologi Lambung Tikus Wistar
: (a) Perbesaran 4x (b) Perbesaran 40x. Keterangan: 1: mukosa aglandular, 2: *main cells*, 3: *limiting crest*, 4: mukosa glandular, 5: villi, 6: sel epitel kolumnar, 7: lamina propria, 8: kript, 9: lapisan submukosa, 10: lapisan muskularis, 12: cardiac gland (Silva-Santana, 2019)

2.1.1.1. Peran Lambung terhadap Paparan Xenobiotik

Sistem gastrointestinal berperan penting dalam fase paparan xenobiotik. Xenobiotik yang merupakan bahan asing bagi sel-sel tubuh, dapat masuk bersama makanan, minuman, atau obat (Guanovora et al., 2016). Setelah bercampur dengan saliva, xenobiotik akan masuk ke lambung. Senyawa yang larut dalam lipid akan mudah berdifusi dan terserap melalui lambung. Xenobiotik terabsorpsi dengan baik melalui saluran pencernaan (Yulianto & Amaloyah, 2017). Penelitian ini dikhususkan pada lambung karena lambung merupakan organ yang akan menyimpan makanan sebelum terjadi proses pencernaan oleh getah lambung, duodenum, dan saluran intestinal bawah. (Hall, 2016). Organ tubuh seperti lambung, hati, paru, dan ginjal juga memiliki laju perfusi yang baik, sehingga xenobiotik terdistribusi cepat dan dalam jumlah yang besar ke organ tersebut (Yulianto & Amaloyah, 2017).

Xenobiotik dimetabolisme di hati melalui 2 fase yaitu fase oksidasi dan konjugasi. Fase oksidasi dikatalis oleh enzim monooksidase atau sitokrom P450 yang terdapat di retikulum endoplasma (RE) di hati, mukosa gastrointestinal, kulit, dan paru (Kumar et al., 2013). Fase kedua merupakan fase perubahan hasil produksi tahap 1 menjadi metabolit polar dengan bantuan enzim spesifik. Proses metabolisme xenobiotik menghasilkan produk samping berupa ROS (*Reactive Oxidative Species*). Akumulasi ROS mengakibatkan ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan sehingga memicu kerusakan oksidatif (*oxidative damage*) membran mukosa lambung. Stress oksidatif pada mukosa lambung akan menyebabkan molekul lipid di

dalamnya mengalami peroksidase atau auto-oksidasi lipid. Peningkatan peroksidase lipid akan meningkatkan produk akhirnya berupa MDA dan peningkatan kerusakan jaringan (Kwiecien et al., 2014).

2.1.1.2. Histopatologi Lambung

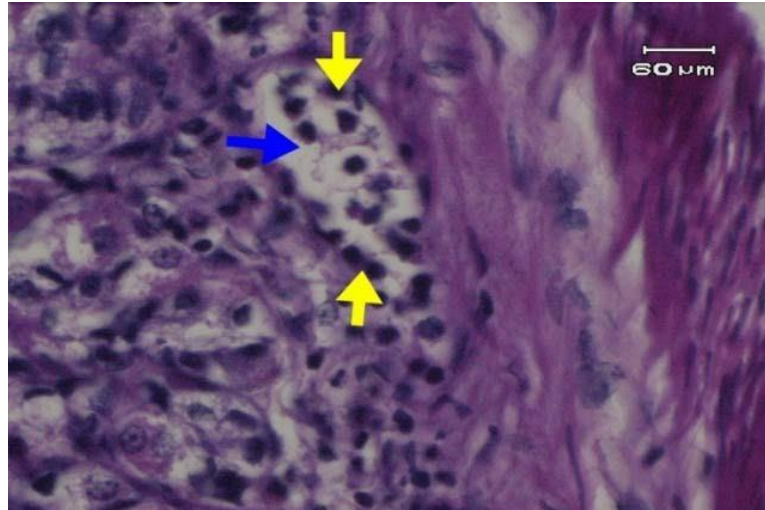
Jejas sel merupakan keadaan yang timbul ketika sel normal tidak mampu beradaptasi dengan pajanan stres. Jejas sel dapat bersifat irreversibel atau reversibel. Jejas disebut reversibel ketika cedera sel dapat kembali ke kondisi semula, sedangkan jejas irrevesibel terjadi ketika sel mengalami stress yang berat dan berkepanjangan sehingga mengakibatkan kematian sel. Adaptasi sel terhadap stress dapat berupa hipertrofia, hiperplasia, atrofia, metaplasia, dan nekrosis. (Kumar et al., 2013).

Mukosa lambung yang normal memiliki komponen sitoproteksi untuk menjaga ketahanan mukosa lambung dari faktor eksogen seperti bakteri, obat, dan alkohol serta faktor endogen seperti asam klorida, garam empedu, dan pepsin (Amrulloh & Utami, 2016). Pajanan zat asing memungkinkan terjadinya ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan sehingga memicu kerusakan oksidatif (*oxidative damage*) membran mukosa lambung. (Kwiecien et al., 2014). Lambung juga memiliki laju perfusi yang baik, sehingga hasil metabolisme xenobiotik dapat terdistribusi cepat dan dalam jumlah yang besar ke lambung. Produk samping metabolisme xenobiotik berupa ROS juga dapat mengganggu integritas mukosa lambung dan berpotensi menimbulkan jejas atau kerusakan (Yulianto & Amaloyah, 2017).

Kerusakan sawar mukosa lambung mengakibatkan aliran balik HCl sehingga akan terjadi kerusakan jaringan lambung. Kerusakan jaringan akan merangsang pelepasan mediator inflamasi seperti histamin sehingga terjadi peningkatan pembentukan HCl dan permeabilitas protein. Hal tersebut menimbulkan edema mukosa lambung dan penurunan protein. Apabila kerusakan terjadi pada mukosa kapiler, maka akan terjadi perdarahan interstisial (Pratama & Muhartono, 2019).

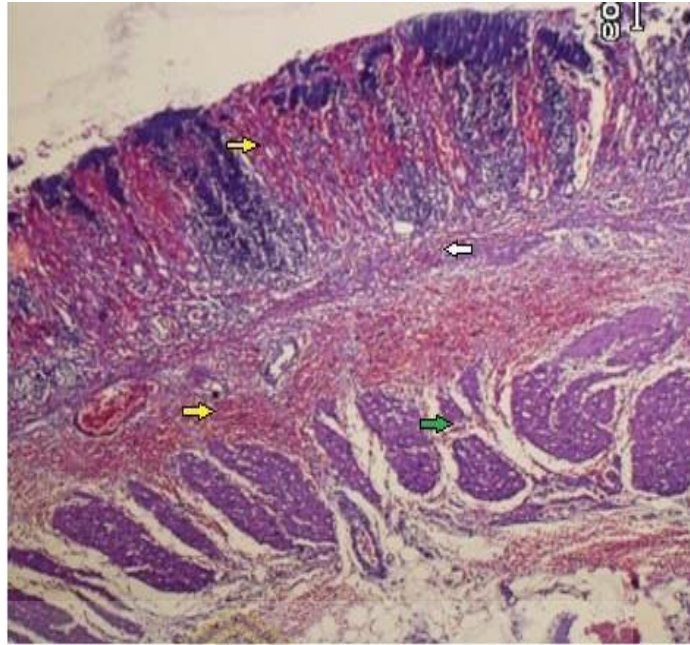
Stres oksidatif juga berhubungan dengan aktivasi NF- κ B. NF- κ B di dalam nukleus akan mengaktifasi makrofag untuk melepaskan sitokin proinflamasi, kemudian dapat merangsang migrasi neutrofil ke jaringan. Migrasi neutrofil menandakan terjadinya inflamasi yang dapat menimbulkan kerusakan mukosa lambung berupa erosi sel epitel, hemoragi, dan nekrosis (W. Li et al., 2013).

Gambaran histopatologi lambung dapat berupa infiltrasi sel radang, ulkus, edema, dan nekrosis. Mukosa lambung yang mengalami inflamasi dapat menunjukkan infiltrasi sel radang (Pasaribu et al., 2013). Inflamasi dapat terjadi karena paparan zat seperti alkohol dan asam mefenamat maupun infeksi bakteri *H. pylori*. Gambar 2 merupakan gambaran mikroskopik lambung tikus wistar yang diberi asam mefenamat 10 mg selama 7 hari, menunjukkan infiltrasi sel-sel radang limfosit dan PMN pada daerah bagian bawah mukosa (panah kuning), edema lamina propria (panah biru) dan kapiler darah melebar (Pasaribu et al., 2013)



Gambar 2. 2. Lambung tikus yang mengalami infiltrasi sel radang dan edema. Pengecatan Hematoksilin Eosin. Perbesaran 400x (Pasaribu et al., 2013)

Gambaran nekrosis, ulkus, dan perdarahan ditunjukkan pada Gambar 3 yaitu pada lambung tikus yang diberi alkohol (Hehi, 2013). Nekrosis merupakan kematian sel akibat jejas fatal, ditandai dengan hilangnya integritas membran sehingga mengakibatkan kebocoran isi sel dan reaksi peradangan (Kumar et al., 2013), sedangkan ulkus merupakan hilangnya kontinuitas mukosa yang meluas sampai bagian bawah epitel (Pratama & Muhartono, 2019)



Gambar 2. 3. Lambung tikus yang mengalami peradangan sampai lapisan serosa (panah putih), perdarahan (panah kuning), nekrosis (panah hijau) di beberapa tempat (Hehi, 2013)

2.1.1.3. Derajat Kerusakan Lambung Tikus

Penilaian derajat kerusakan lambung dilakukan dengan melihat integrasi (iritasi) epitel mukosa lambung. Skoring yang digunakan berdasarkan modifikasi kriteria Manja Barthel (2003) sebagai berikut (Maria et al., 2017) :

Tabel 2. 1. Skor kerusakan epitel lambung

Perubahan	Skor
Normal	0
Deskuamasi epitel	1
Erosi epitel	2
Ulserasi epitel	3

2.1.1.4. Faktor Penyebab Kerusakan Lambung

2.1.1.1.1. Infeksi

Infeksi *H. pylori* dapat mengubah fisiologi lambung berupa penurunan atau peningkatan sekresi asam lambung. Dalam penelitian disebutkan bahwa subjek positif *H. pylori* mengalami penurunan sekresi asam lambung yang lebih kuat melalui inhibisi pompa ion (McColl et al., 2000). Dalam kondisi normal, lambung memiliki tingkat keasaman yang tinggi untuk menjaga sterilitasnya. Sel parietal korpus lambung menghasilkan asam kuat dengan pH 2-3 (Lu et al., 2010). Namun *H. pylori* memiliki mobilitas yang tinggi dan faktor virulensi untuk memudahkannya berkolonisasi dalam kondisi lambung yang asam, diantaranya VacA (*Vacuolating cytotoxin*), CagA (*Cytotoxin associated antigen A*), dan DupA (*Duodenal ulcer promoting gene A protein*). Sebagian besar infeksi *H. pylori* tidak menunjukkan gejala, namun beresiko mengalami ulkus duodenum (Bittencourt De Brito et al., 2019).

2.1.1.1.2. Konsumsi alkohol

Alkohol dalam minuman keras mengandung etanol dengan rumus molekul C_2H_5O . Metabolisme alkohol terjadi di sitosol hepar dan mukosa lambung (Pratama & Muhartono, 2019). Alkohol akan mengalami biotransformasi menjadi asetaldehida oleh alkohol dehidrogenase (ADH) yang terletak di sel sel lambung (Chi et al., 2016). Sebagian dari etanol dapat terserap langsung oleh lambung dan usus halus untuk diedarkan ke seluruh tubuh (Pratama & Muhartono, 2019). Penyalahgunaan alkohol memiliki efek pada setiap organ tubuh, tergantung konsentrasinya dalam

darah. Di saluran gastrointestinal, alkohol menyebabkan ketidakseimbangan faktor defensif dan agresif mukosa lambung sehingga dikaitkan dengan berbagai masalah dan peradangan (G. Li et al., 2018). Berdasarkan penelitian (Pasaribu, 2013), subjek yang diberikan alkohol konsentrasi 60% selama 10 hari menunjukkan sel radang neutrofil di mukosa dan hiperemi submukosa lambung. Hal tersebut menunjukkan bahwa alkohol dapat memicu pelepasan histamin dan gastrin, dimana histamin akan meningkatkan respon sekresi asam lambung sehingga dapat menurunkan pertahanan lambung dari kerusakan (Pasaribu et al., 2013).

2.1.1.1.3. Penyakit lambung yang diinduksi obat

Drug-induced gastrointestinal disorder (DIGD) atau penyakit gastrointestinal yang diinduksi obat merupakan kerusakan sistem gastrointestinal akibat efek toksik pemakaian obat-obatan. Kerusakan yang terjadi pada mukosa lambung sering dikaitkan dengan pemakaian NSAID (Philpott et al., 2013). NSAID dapat merusak mukosa lambung melalui efek topikal dan sistemik. Efek topikal diperoleh karena NSAID bersifat lipofilik dan asam sehingga mempermudah perpindahan ion hidrogen ke mukosa dan menyebabkan ulserasi (Amrulloh & Utami, 2016). Efek sistemik diperoleh akibat penurunan sintesis prostaglandin (D. C. R. Fernandes & Norman, 2019). Enzim yang membantu sintesis prostaglandin adalah enzim siklooksigenase (COX) terdiri dari COX-1 dan COX-2. COX-1 berfungsi sebagai pelindung mukosa gastrointestinal dan menjaga integritas mukosa lambung, sedangkan COX-2 berkaitan dengan kondisi patologis seperti peradangan (Takeuchi, 2012). Ketika

terjadi inflamasi, NSAID memiliki efek menguntungkan melalui penghambatan COX-2 dan efek toksik melalui penghambatan COX-1 yang sering dikaitkan dengan ulserasi mukosa lambung (Amrulloh & Utami, 2016).

2.1.2. Jamur Tiram

2.1.2.1. Deskripsi

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) merupakan jenis jamur pangan dari kelompok *Basidiomycota* yang memiliki tangkai menyamping (pleurotus) dan bentuk tudung setengah lingkaran menyerupai tiram (ostreatus) (Basyarudin, 2018). Pertumbuhan miselium *Pleurotus ostreatus* relatif cepat dan memiliki spora berbentuk batang dengan ukuran 8-11x3-4 μ m (Corrêa et al., 2016). Dinding selnya mengandung kompleks enzim selulase, hemiselulase, peroksidase, laktase, dan ligninase yang kuat, sehingga *Pleurotus ostreatus* tidak membutuhkan pengomposan untuk kolonisasi miseliumnya. Jamur ini dapat tumbuh di media jerami gandum, serbuk gergaji kayu, dan limbah kapas (Â. Fernandes et al., 2015).



Gambar 2. 4 Jamur Tiram (Basyarudin, 2018)

2.1.2.2. Klasifikasi

Klasifikasi jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) dalam taksonominya adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Fungi*
 Filum : *Basidiomycota*
 Kelas : *Agaricomycetes*
 Ordo : *Agaricales*
 Famili : *Pleurotaceae*
 Genus : *Pleurotus*
 Species : *Pleurotus ostreatus*

(Deepalakshmi & Mirunalini, 2014)

2.1.2.3. Kandungan gizi

Jamur tiram mengandung protein, vitamin, dan mineral yang lebih tinggi dibandingkan jenis jamur yang lain. Vitamin yang terkandung dalam jamur tiram ini diantaranya vitamin B1 (tiamin), vitamin B2 (riboflavin), provitamin D2 (ergosterol), dan vitamin C. Mineralnya terdiri dari Ca, Na, P, K, Fe, Mn, Zn, dan Pb (Basyarudin, 2018). Jamur tiram memiliki 9 jenis asam amino yaitu triptofan, metionin, lisin, threonine, leusin, valin, histidine, isoleusin, dan fenilalanin. Sebanyak 72% kandungan lemaknya terdiri dari asam lemak tidak jenuh sehingga aman bagi penderita hiperkolesterolemia atau gangguan metabolisme lipid yang lain (Nasution, 2016). Jamur tiram

juga mengandung lignoselulosa dan serat sehingga baik untuk pencernaan (Â. Fernandes et al., 2015).

2.1.2.4. Manfaat

Sebagai antioksidan, jamur tiram putih mengandung senyawa fenolik, L-ergotrien, selenium, dan vitamin C (Egra et al., 2018). Antioksidan dapat menghambat proses oksidasi pada senyawa radikal bebas (Fitriana et al., 2015). Senyawa fenolik berupa flavonoid dapat mendonorkan atom hidrogen atau elektronnya kepada radikal bebas sehingga dapat menstabilkan senyawa radikal (Dewi et al., 2018). Senyawa fenol juga mempengaruhi sintesis antioksidan endogen yaitu glutathione (*tripeptide glutathione*/GSH) (Rahimah et al., 2010). Kandungan saponin pada jamur tiram putih berperan sebagai antioksidan melalui efek penghambatan peroksidasi lipid (Lusiana, 2015). Jamur tiram putih yang mengandung berbagai asam amino seperti fenilalanin, lisin, triptofan, metionin, threonin, leusin, valin, isoleusin, dan histidine menunjukkan bahwa jamur tiram putih merupakan antioksidan yang poten (Naguib et al., 2014).

Jamur tiram putih mengandung serat berupa lignoselulosa yang baik untuk pencernaan (Â. Fernandes et al., 2015). Berdasarkan penelitian USDA (*United States Drugs and Administration*), pemberian jamur tiram pada tikus selama 3 minggu dapat menurunkan kadar kolesterol serum sebanyak 40% dibandingkan kelompok kontrol, sehingga jamur tiram berpotensi menurunkan kadar kolesterol pada pasien hiperkolesterolemia (Carrasco-González et al., 2017). Kandungan polisakarida β -glucans pada jamur tiram

mampu meningkatkan system imun dan berpotensi sebagai antitumor, antikanker, serta antivirus (Permadi et al., 2012).

2.1.2.5. Potensi Toksisitas Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) menghasilkan kompleks protein sitolitik berupa pleurotolysin B (PlyB) dan pleurotolysin A (PlyA) yang dahulu dikenal sebagai ostreolysin (Ota et al., 2013). Aktivitas biologis dan toksisitas jamur tiram putih merupakan akibat dari interaksi dari 2 protein tersebut, yaitu 15-kDa OlyA dan 59-kDa PlyB, yang mengandung MACPF (*Membran Attack Complement/Perforin*) (Vrecl et al., 2015).

Pleurotolysin memiliki karakteristik yang unik, yaitu memiliki komponen 7 asam amino dan dapat berikatan secara spesifik dengan Sphingomyelin (SM) (Tomita et al., 2004). Pleurotolysin yang berikatan dengan Sphingomyelin atau membran lipid akan membentuk pori sehingga memungkinkan ion-ion dapat melewati membran sel. Masuknya Na^+ dan pergeseran ion Cl^- menyebabkan masuknya air ke intraseluler (Vrecl et al., 2015). Hal tersebut dapat mengganggu keseimbangan tekanan osmotik koloid sehingga menyebabkan pembengkakan sel dan sel mudah lisis (Frangež et al., 2017). Pembengkakan sel juga dikaitkan dengan ketidakseimbangan ion Ca^{2+} (Vrecl et al., 2015). Selain itu, sitolisis dapat disebabkan karena akumulasi radikal bebas yang memicu stress oksidatif atau peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid mampu memutus rantai asam lemak menjadi senyawa toksik seperti MDA (*malondialdehyde*). Hal tersebut dapat mengganggu integritas sel, terutama komponen fosfolipid penyusun

membran sel, DNA (*dioxyribo nucleic acid*) dan protein sel, sehingga sel mudah lisis (Budhi et al., 2016).

Potensi sitolitik pleurotolysin dapat merusak sawar darah otak sehingga kompleks protein tersebut dapat masuk ke sel otak dan menyebabkan henti nafas. Seseorang yang mengkonsumsi jamur tiram putih dengan jumlah yang besar dapat mengalami intoksikasi akut yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, paru-paru, ginjal, dan perubahan pada struktur hati. (Vrecl et al., 2015).

2.1.3. Vitamin D

2.1.3.1. Definisi

Vitamin D diberi label sebagai "vitamin sinar matahari", karena diproduksi di kulit saat terpapar sinar matahari. Vitamin D diperlukan untuk menjaga konsentrasi kalsium serum dalam kisaran fisiologis normal untuk kesehatan muskuloskeletal. *The Endocrine Society, National, and International Osteoporosis Foundation*, dan *American Geriatric Society* mendefinisikan defisiensi vitamin D sebagai tingkat 25-hidroksivitamin (25 OH D) kurang dari 30 ng / mL. *The Endocrine Society* merekomendasikan kisaran pilihan 40-60 ng / mL. Untuk mempertahankan tingkat ini, direkomendasikan asupan 400 hingga 1000 Unit Internasional (IU) setiap hari untuk bayi kurang dari satu tahun, 600 hingga 1000 IU untuk anak-anak dan remaja dari 1 hingga 18 tahun dan 1500 hingga 2000 IU untuk semua orang dewasa (Fischer, 2019).

2.1.3.2. Metabolisme Vitamin D

Vitamin D merupakan turunan molekul steroid yang memiliki 2 bentuk aktif, yaitu vitamin D2 (erkalsitriol) dan vitamin D3 (kalsitriol) (Ticha, 2016). Ergokalsiferol (bentuk tidak aktif vitamin D2) berasal dari iradiasi UVB ergosterol tanaman dan jamur, sedangkan vitamin D3 diproduksi di kulit dari senyawa 7-dehidrokolesterol (bentuk tidak aktif vitamin D3) dibawah pengaruh sinar UV atau dapat berasal dari makanan seperti produk susu dan minyak ikan (Christakos et al., 2012). Penyerapan vitamin D terjadi di usus dengan bantuan garam empedu, kemudian vitamin D dalam bentuk tidak aktif akan disimpan di jaringan adiposa (McKenna & Murray, 2014).

Vitamin D berikatan dengan DBP (*Vitamin D Binding Protein*) selama bersirkulasi (D. D. Bikle, 2014). Vitamin D dihidroksilasi di hati oleh enzim sitokrom P450 vitamin D 25-hidroksilase (CYP2R1, CYP2D25, dan CYP2D11) menjadi 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D₃), kemudian dimetabolisme di ginjal menjadi 1,25(OH)₂D₃ oleh enzim sitokrom P450 (Christakos et al., 2012). Enzim tersebut juga ditemukan di ekstrarenal termasuk monosit, makrofag, dan plasenta (G Jones, 2014). Kumpulan 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) berikatan dengan VDR (*Vitamin D Receptor*) untuk memasuki sel target dan menimbulkan respon biologis (D. Bikle, 2017).

2.1.3.3. Peranan Vitamin D

2.1.3.1.1. Sistem muskuloskeletal

Proses mineralisasi tulang dipengaruhi oleh aktivitas osteoblast, osteoklas, dan osteosit dalam mengekspresikan reseptor vitamin D (VDR). Osteoblast dan osteoklas merupakan sel pembentuk tulang yang berasal dari sel mesenkim, sedangkan osteoklas merupakan sel pemecah tulang yang berasal dari sel hemopoietik (van Driel & van Leeuwen, 2017). 1,25 dihidroksivitamin D yang berikatan dengan VDR dalam osteoblast dapat meningkatkan ekspresi RANK-ligan RANKL yang memicu osteoklastogenesis dan resorpsi tulang (Turner et al., 2012).

Defisiensi vitamin D dapat mencegah anak-anak mencapai massa tulang puncak dan tinggi yang ditentukan secara genetik, serta berpotensi menimbulkan rakitis atau pelunakan tulang (Khotimah & Rahayu, 2020). Pada orang dewasa, kekurangan vitamin D menyebabkan mineralisasi abnormal dari matriks kolagen dalam tulang yang disebut osteomalasia. Matriks kolagen ini lemah, tidak memberikan dukungan struktural yang memadai, dan meningkatkan risiko patah tulang. Matriks termineralisasi yang tidak normal ini mendorong periosteum, struktur yang sangat dipersarafi, keluar dan menyebabkan nyeri tulang, keluhan umum pada individu yang kekurangan vitamin D (Ives & Brickley, 2014). Kekurangan vitamin D juga menyebabkan kelemahan otot dan nyeri otot. Pasien mengeluhkan nyeri tulang dan nyeri otot umum. Sekitar 40% hingga 60% pasien dengan mialgia umum dan nyeri tulang mengalami defisiensi vitamin D (Pludowski et al., 2018).

2.1.3.1.2. Imunitas mukosa

Vitamin D mengontrol ratusan gen secara langsung atau tidak langsung yang berhubungan dengan proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis sel. Kekurangan vitamin D terkait dengan peningkatan risiko berbagai infeksi dan penyakit autoimun, ganas, dan kronis. Data dari studi praklinis mengungkapkan kemungkinan mekanisme biologis dimana vitamin D memodulasi sistem kekebalan. Vitamin D memberikan efek fisiologisnya melalui reseptor vitamin D intraseluler, yang diekspresikan oleh hampir semua sel berinti dalam tubuh termasuk sel dendritik antigen, makrofag, dan limfosit B dan T. Setelah pengikatan ligan, reseptor vitamin D menginduksi ekspresi gen peptida antimikroba dari monosit, neutrofil, dan sel epitel. Peptida antimikroba ini termasuk *cathelicidin* dan β -*defensin* (Mut Surmeli et al., 2019).

Cathelicidins memiliki efek antimikroba terhadap bakteri Gram-negatif dan Gram-positif, virus, jamur, dan parasit. Bentuk aktif vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) meningkatkan ekspresi *cathelicidin* dalam sel epitel lambung yang terinfeksi *H. pylori*. *Cathelicidin* dapat memperkuat fungsi pertahanan mukosa lambung melalui efek peningkatan sekresi mukus yang dapat meningkatkan pembersihan *H. pylori* (Zhang et al., 2016). Dengan demikian, vitamin D mungkin memiliki peran penting dalam regulasi imunitas mukosa terhadap *H. pylori*. Peptida antimikroba lain, β -*defensin*, juga disekresikan dari epitel lambung yang terinfeksi *H. pylori* dan memberikan efek anti-bakteri pada permukaan mukosa. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan penurunan imunitas mukosa karena berkurangnya sekresi *cathelicidin* dan β -*defensin*; oleh karena itu, inang mungkin gagal

untuk menghilangkan *H. pylori*. Ini setidaknya bisa menjelaskan sebagian peningkatan prevalensi infeksi *H. pylori* yang diamati di antara pasien dengan vitamin D rendah. Selain itu, vitamin D dapat mendukung pembunuhan bakteri intraseluler dengan menginduksi sekresi oksida nitrat dalam makrofag (Mut Surmeli et al., 2019).

Mekanisme patogenik potensial yang menjelaskan hubungan yang diamati antara status vitamin D dan tingkat eradikasi adalah gangguan fungsi kekebalan sinyal vitamin D, yang dapat menyebabkan respons imun yang tidak memadai. Kekurangan vitamin D mungkin merupakan faktor risiko yang terkait dengan kegagalan pengobatan infeksi *H. pylori* dan dapat menyebabkan kebutuhan suplementasi vitamin D sebelum terapi eradikasi *H. pylori*. Vitamin D memainkan peran penting dalam homeostasis mukosa lambung dan perlindungan host dari infeksi *H. pylori*. Selain efeknya pada metabolisme tulang, vitamin D dapat mengurangi penanda inflamasi seperti CRP, TNF α , IL-6, dan IL-18, dan tingkat anti-inflamasi sitokin IL-10 dapat meningkat (El Shahawy et al., 2018).

2.1.3.1.3. Penghambat progresivitas sel kanker

Keterlibatan kalsitriol (bentuk aktif vitamin D) terhadap beberapa jalur persinyalan yaitu anti-proliferasi, pro-apoptosis, pro-diferensiasi, angiogenesis, invasi, dan metastasis berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan kanker (Feldman et al., 2014). Kalsitriol juga mengatur microRNA yang berpengaruh terhadap sifat biologis sel induk kanker (FS Cheung, 2012). Studi praklinis menunjukkan bahwa suplementasi makanan

dengan vitamin D atau pengobatan dengan agonis VDR mampu menurunkan perkembangan tumor di kulit, usus besar, prostat, dan payudara, sebaliknya penghapusan gen VDR pada tikus merubah keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis, serta meningkatkan kerentanan terhadap karsinogenesis (Joellen, 2012). Studi praklinis lain pada sel kanker payudara menunjukkan bahwa kalsitriol dapat menurunkan ekspresi enzim aromatase secara langsung atau tidak langsung melalui efek reduksi PG (prostaglandin) sebagai stimulator utama transkripsi aromatase. Enzim aromatase merupakan katalisator sintesis estrogen pada kanker payudara (RG Mehta, 2013).

2.1.3.4. Fortifikasi makanan

Makanan olahan yang diperkaya dengan vitamin D termasuk beberapa jus buah dan minuman jus buah, minuman berbasis protein kedelai, produk keju dan keju tertentu, produk tepung, susu formula bayi, banyak sereal sarapan, dan susu (D. D. Bikle, 2014). Pada tahun 2016 di Amerika Serikat, *Food and Drug Administration* (FDA) mengubah peraturan aditif makanan untuk fortifikasi susu, yang menyatakan bahwa kadar vitamin D3 tidak melebihi 42 IU vitamin D per 100 g (400 IU per liter AS) susu, 84 IU vitamin D2 per 100 g (800 IU per liter) susu nabati, dan 89 IU per 100 g (800 IU per liter) dalam yogurt nabati atau produk minuman kedelai (Editorial, 2014).

Sementara beberapa penelitian telah menemukan bahwa vitamin D3 meningkatkan kadar 25 (OH) D darah lebih cepat dan tetap aktif dalam tubuh lebih lama, yang lain berpendapat bahwa sumber vitamin D2 sama-sama

tersedia secara hayati dan efektif seperti D3 untuk meningkatkan dan mempertahankan 25 (OH) D. Kandungan vitamin D dalam makanan mengalami penurunan secara bervariasi apabila dimasak. Makanan rebus, goreng, dan panggang hanya mempertahankan 69-89% vitamin D asli (Pludowski et al., 2018).

2.1.4. Uji Toksisitas

Uji toksisitas merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi potensi suatu zat dapat menimbulkan kerusakan terhadap subjek uji. Uji toksisitas dapat memberikan data tentang dosis sediaan dan respon terhadap subjek, tetapi tidak mutlak membuktikan keamanan suatu bahan (BPOM, 2014). Secara umum, uji toksisitas dapat dibedakan menjadi uji toksisitas in vivo dan uji toksisitas in vitro. Uji toksisitas in vitro dapat menentukan potensi toksik suatu zat yang di uji pada media biakan. Biasanya, uji toksisitas in vitro digunakan untuk menentukan potensi obat terhadap suatu penyakit, seperti uji obat antibiotik terhadap media kultur bakteri penyebab penyakit. Melalui pengujian ini, dapat diketahui konsentrasi bahan uji yang dapat membunuh 50% bahan biologis zat yang dikultur (lethal concentration 50% = LC50). Uji toksisitas in vivo menggunakan hewan coba untuk mengetahui efek toksik suatu zat. Uji toksisitas in vivo dapat dibagi menjadi uji toksisitas umum dan uji toksisitas khusus. Uji toksisitas umum terdiri dari uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronik, dan uji toksisitas kronik (Meles, 2010).

2.1.4.1. Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut merupakan suatu pengujian yang dilakukan pada hewan coba dengan memberikan suatu zat uji dengan dosis tunggal atau

dosis berulang dalam waktu tidak lebih dari 24 jam (BPOM, 2014). Hewan coba yang telah diberikan zat uji dilakukan pengamatan dalam jangka waktu 24 jam terhadap munculnya gejala keracunan, seperti kejang, sesak nafas, diare, vomit, jumlah kematian, lama kerja obat, mula kerja obat, dan perubahan fungsi organ vital (Meles, 2010). Hewan uji yang mati selama masa pengamatan dapat dicatat dan diamati morfologi, biokimia, dan patologinya (Sasmito et al., 2015), sedangkan hewan coba yang masih hidup dapat diamati sampai 14 hari kemudian dikorbankan dan diperiksa struktur makroskopis dan mikroskopis organ vitalnya, seperti paru, hepar, ginjal, dan organ pencernaan (Meles, 2010). Uji toksisitas akut dilakukan untuk menentukan bahaya pemaparan zat uji secara akut dan untuk menentukan batas keamanan dengan menentukan dosis yang menyebabkan kematian 50% hewan coba (*lethal dose 50% = LD50*) (BPOM, 2014).

2.1.4.2. Uji Toksisitas Subkronik

Suatu pengujian dengan memberikan sediaan uji pada hewan coba dalam dosis berulang untuk mengetahui efek toksiknya disebut uji toksisitas subkronik. Pemberian sediaan uji dilakukan selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Hewan uji dibagi menjadi beberapa kelompok kemudian diberikan zat uji dengan tingkatan dosis berbeda selama 28 atau 90 hari. Pengamatan efek toksik dilakukan setiap hari selama pemberian sediaan uji. Hewan yang mati dan belum melewati periode rigor mortis (kaku) segera diamati gambaran histopatologi organ vitalnya. Hewan coba yang masih hidup sampai akhir periode perlakuan segera

dikorbankan kemudian dilakukan pemeriksaan biokimia, hematologi, atau gambaran histopatologi organ vitalnya (BPOM, 2014).

2.1.4.3. Uji Toksisitas Kronik

Uji toksisitas kronik merupakan suatu pengujian untuk mengetahui efek toksik suatu zat yang diberikan dengan dosis berulang kepada hewan coba dalam waktu sepanjang umur hewan coba (Meles, 2010). Uji toksisitas kronik dilakukan untuk mengetahui potensi toksik setelah pemberian jangka panjang sehingga dapat diketahui tingkat dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (NOAEL). Informasi yang didapatkan dari pengujian tersebut meliputi efek fisiologi, biokimia, histopatologi, dan neurologi (BPOM, 2014).

2.1.5. Pengaruh Jamur Tiram Putih Kaya Vitamin D terhadap Histopatologi Lambung

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Purbowati, 2014), pemberian jamur tiram putih terhadap kelompok tikus DM dapat menurunkan kadar glukosa darah, MDA, dan memperbaiki profil lipid. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Mut Surmeli et al., 2019) menyimpulkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi bakteri *Helicobacter pylori* yang merupakan penyebab terjadinya gastritis. Vitamin D memiliki potensi efek protektif terhadap infeksi tersebut (Mut Surmeli et al., 2019). Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Yang (2019) yang menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek protektif terhadap infeksi *H. pylori* (Yang et al., 2019). Penelitian El-Shahawy (2018) juga menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin D diduga efektif untuk eradikasi bakteri *H. pylori* (El Shahawy et al., 2018).

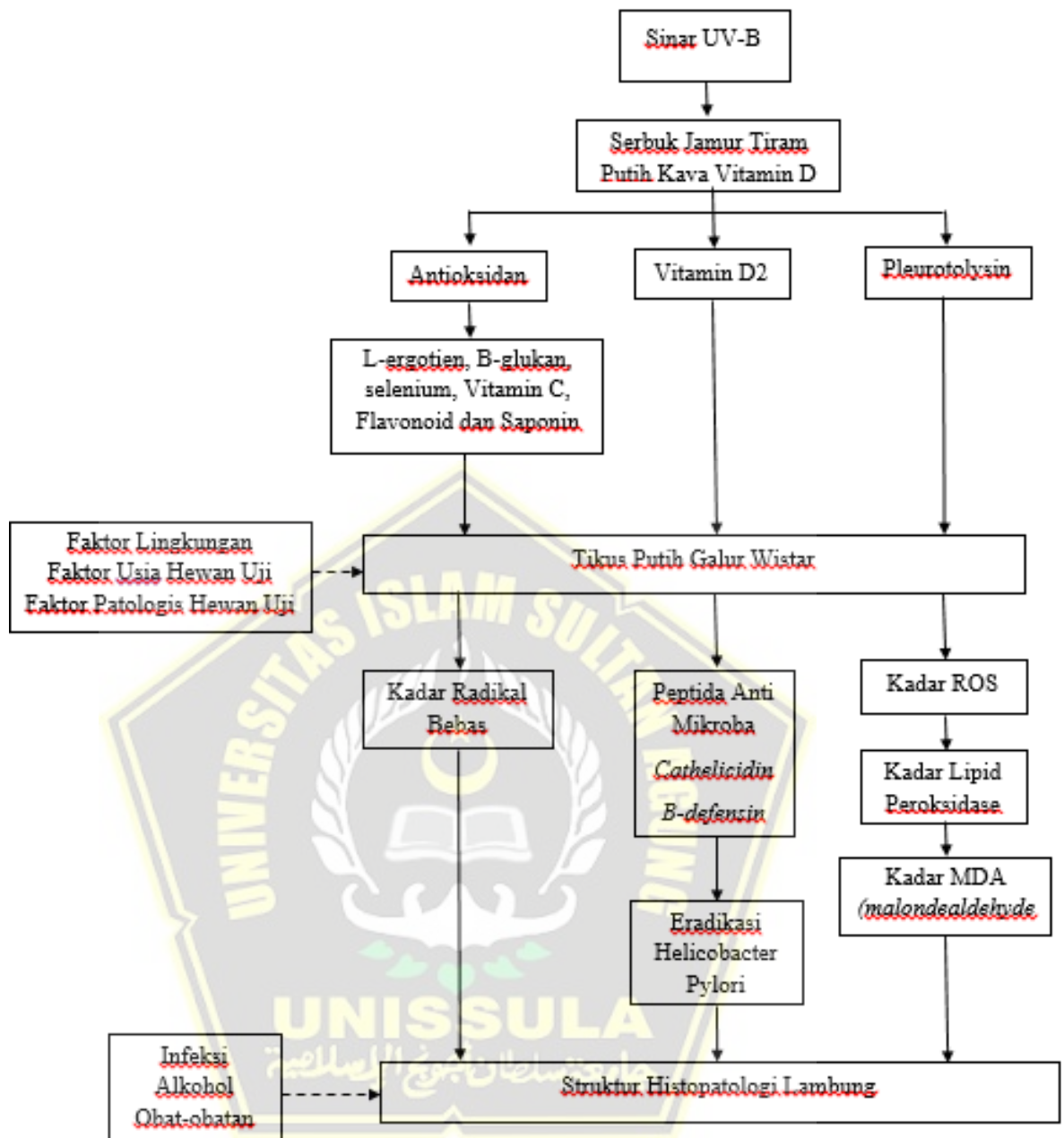
Kemampuan vitamin D dalam mempertahankan integritas membran mukosa lambung dikaitkan dengan potensinya dalam menginduksi peptida antimikroba, diantaranya *cathelicidin* dan β -*defensin*. Ketika makrofag dan sel sel kekebalan tubuh mendeteksi suatu infeksi, maka akan terjadi perubahan 25-hidroksivitamin D (25D) menjadi 1.25-dihidroksivitamin D (1.25D) yang dapat menginduksi ekspresi gen yang mengkode peptide antimikroba, khususnya *Cathelicidin Antimicrobial Peptide* (CAMP) (White, 2010). *Cathelicidin* dapat memperkuat fungsi pertahanan mukosa lambung melalui efek peningkatan sekresi mukus yang dapat meningkatkan pembersihan *H. pylori* (Zhang et al., 2016). Vitamin D dapat mengurangi penanda inflamasi seperti CRP, TNF α , IL-6, dan IL-18, dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi IL-10 (El Shahawy et al., 2018).

Berbeda dengan penelitian tersebut, penelitian yang dilakukan oleh (Hussaana & Arum, 2019) menyebutkan bahwa pemberian jamur tiram putih meningkatkan kadar MDA secara signifikan. Hal tersebut kemungkinan terjadi akibat perbedaan preparasi jamur, dimana pada penelitian (Hussaana & Arum, 2019) jamur diberi paparan radiasi UV-B untuk meningkatkan kandungan vitamin D. Paparan UV-B dapat mengaktifkan provitamin D menjadi vitamin D (Revoni, 2018). Peningkatan kadar MDA dikaitkan dengan kandungan ostreolysin dalam jamur tiram putih. Jamur tiram putih mengandung ostreolysin yang merupakan protein sitolitik sehingga konsumsi dalam jumlah besar dapat menyebabkan gangguan di berbagai sistem, seperti gastrointestinal, paru, dan ginjal (Vrecl et al., 2015).

Penelitian ini dikhususkan pada lambung karena lambung merupakan organ yang akan menyimpan makanan sebelum terjadi proses pencernaan oleh getah lambung, duodenum, dan saluran intestinal bawah. (Hall, 2016). Selain itu, organ tubuh seperti lambung, hati, paru, dan ginjal memiliki laju perfusi yang baik, sehingga xenobiotik terdistribusi cepat dan dalam jumlah yang besar ke organ tersebut (Yulianto & Amaloyah, 2017). Produk samping metabolisme xenobiotik berupa ROS dapat memicu kerusakan oksidatif membran mukosa lambung (Kwiecien et al., 2014). Stress oksidatif juga akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi yang dapat menimbulkan kerusakan mukosa lambung berupa erosi sel epitel, hemoragi, dan nekrosis (W. Li et al., 2013).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Dewi et al., 2018) jamur tiram putih mengandung senyawa fenolik berupa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Flavonoid dapat menangkap radikal bebas yang dapat merusak sel tubuh (Egra et al., 2018). Berdasarkan analisis fitokimia, ekstrak jamur tiram putih mengandung saponin sebagai antioksidan. Saponin dapat menghambat peningkatan konsentrasi lipid peroksida. Senyawa saponin terutama golongan glikosida mampu menghambat kanker dan menurunkan kolesterol (Lusiana, 2015). Jamur tiram putih mengandung asam amino esensial dan non esensial seperti tirosin, histidin, triptofan, lisin, dan methionine. Hal tersebut menunjukkan bahwa jamur tiram putih berpotensi kuat sebagai antioksidan (Naguib et al., 2014). Antioksidan yang digunakan dalam jumlah berlebihan dapat bersifat toksik. Hal tersebut menunjukkan bahwa keterlibatan zat kimia sangat penting untuk menentukan derajat kerusakan organ lambung.

2.2. Kerangka Teori



Gambar 2. 5 Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

Jamur tiram putih kaya vitamin D berpengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih galur wistar.

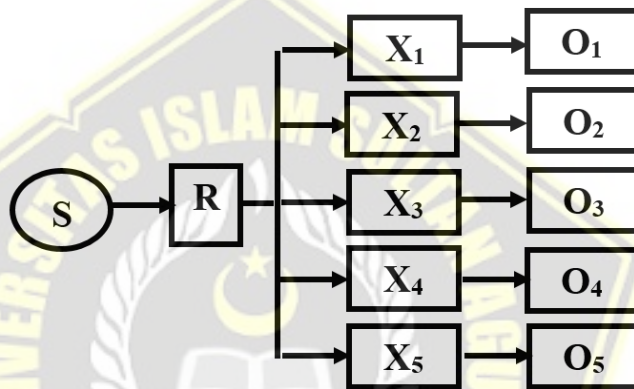


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian eksperimental ini dilakukan menggunakan “*Post Test Only Randomized Control Grup Design*” terhadap 25 ekor tikus putih betina galur wistar. Sampel dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan seperti pada Gambar 3.1. berikut :



Gambar 3. 1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

S = Sampel berupa tikus putih galur wistar 25 ekor

R = Randomisasi

X₁ = Kelompok kontrol terdiri dari 5 ekor tikus putih galur wistar yang hanya diberi Na-CMC 1%

- X₂ = Kelompok dosis 2000 IU terdiri atas 5 ekor tikus putih betina galur wistar
- X₃ = Kelompok dosis 4000 IU terdiri atas 5 ekor tikus putih betina galur wistar
- X₄ = Kelompok dosis 8000 IU terdiri atas 5 ekor tikus putih betina galur wistar
- X₅ = Kelompok dosis 10.000 IU terdiri atas 5 ekor tikus putih betina galur wistar
- O₁ = Observasi kelompok kontrol
- O₂ = Observasi pengaruh perlakuan dengan dosis 2000 IU pada tikus putih betina galur wistar
- O₃ = Observasi pengaruh perlakuan dengan dosis 4000 IU pada tikus putih betina galur wistar
- O₄ = Observasi pengaruh perlakuan dengan dosis 8000 IU pada tikus putih betina galur wistar
- O₅ = Observasi pengaruh perlakuan dengan dosis 10.000 IU pada tikus putih betina galur wistar

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Dosis jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) kaya vitamin D.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Gambaran histopatologi lambung tikus putih betina galur wistar.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Jamur Tiram Putih Kaya Vitamin D

Jamur tiram putih kaya vitamin D adalah jamur tiram putih yang diperoleh dari tempat pembudidayaan jamur tiram, kemudian dilakukan penyinaran dengan sinar UV-B selama 90 menit pada kedua sisinya. Selanjutnya jamur disuwir lalu dikeringkan dan dijadikan serbuk. Serbuk jamur kemudian disuspensikan dengan *Na-CMC* 1% dan diberikan 4 ml per tikus per oral dengan dosis hasil konversi yang setara dengan dosis manusia yaitu 2.000 IU, 4.000 IU, 8.000 IU, dan 10.000 IU. Suspensi tersebut diberikan menggunakan sonde 1 kali pada hari pertama penelitian.

Skala: Nominal

3.2.2.2. Gambaran Histopatologi Lambung

Gambaran histopatologi lambung dapat digunakan untuk menentukan derajat kerusakan lambung yang diperoleh dari hasil pengamatan di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali.

Penilaian derajat kerusakan lambung dilakukan oleh *expert* dengan melihat integrasi (iritasi) epitel mukosa lambung. Skoring yang digunakan berdasarkan modifikasi kriteria Manja Barthel (2003) sebagai berikut (Maria et al., 2017) :

Tabel 3. 1. Skor Kerusakan Epithel Lambung

Perubahan	Skor
Normal	0
Deskuamasi epitel	1
Erosi Epithel	2
Ulserasi epitel	3

Perbedaan pengaruh pemberian jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap gambaran histopatologi lambung tikus wistar dapat dilihat dari perbedaan skor masing masing kelompok.

Skala: Ordinal

3.3. Subjek Uji Penelitian

3.3.1. Sampel penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel tikus putih betina galur wistar yang berumur 2-3 bulan dan berat badan 200-300 gram.

3.3.1.1. Besar Sampel

Berdasarkan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), uji toksisitas akut sekurang kurangnya dilakukan pada 3 kelompok hewan coba yang masing masing kelompok terdiri atas 5 ekor dengan jenis kelamin yang sama (jantan atau betina) (BPOM, 2014). Penelitian ini dilakukan pada 5 kelompok tikus putih galur wistar betina yang masing masing kelompok terdiri dari 5 ekor, sehingga jumlah tikus keseluruhan adalah 25 ekor.

3.3.1.2. Cara Sampling

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok penelitian dengan teknik random sederhana.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen

Kandang tikus dengan pakan dan minum, timbangan tikus, sonde oral, alat alat gelas (beker glass, gelas ukur, batang pengaduk, tabung reaksi, pipet tetes), *sentrifuge*, lampu UV-B narrowband TL-F72-100W/12, oven, aluminium foil, kain, grinder, spektrofotometri.

3.4.2. Bahan Penelitian

Tikus putih betina galur wistar, serbuk jamur tiram putih kaya vitamin D, aquades, *Na*-CMC 1%

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Cara Pembuatan Jamur Tiram Putih kaya Vitamin D

3.5.1.1. Sinar UVB pada Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) mengandung ergosterol yang dapat berubah menjadi vitamin D₂ ketika terkena radiasi ultraviolet. Berdasarkan penelitian sebelumnya, lama paparan UVB berpengaruh terhadap kadar vitamin D₂ pada jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*). Kadar vitamin D₂ meningkat pada jamur tiram putih yang dipapar UVB selama 45 menit. Pemaparan dalam waktu <45 menit menunjukkan kadar vitamin D₂ yang lebih rendah (Revoni, 2018). Kadar vitamin D₂ tertinggi didapatkan pada jamur tiram putih yang dipapar sinar UV dengan panjang gelombang 254 nm selama 90 menit (Ruslan et al., 2011).

Pada penelitian ini, pemaparan sinar UV-B menggunakan lampu UV-B di laboratorium FK Unissula. Jamur tiram putih disinari dengan jarak 15 cm dari lampu UV-B selama 90 menit pada setiap sisinya.

3.5.1.2. Pembuatan Suspensi Jamur Tiram Putih

Jamur tiram putih yang telah dipapar UVB selama 90 menit ditimbang sebanyak 2 kg, kemudian disuwir suwir hingga tipis. Jamur dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C selama 72 jam. Setelah kering, jamur digiling menggunakan grinder selama 5 menit, lalu disaring dengan ayakan 120 msh (Widyastuti & Istini, 2004). Serbuk jamur tiram putih yang sudah halus dibagi dalam dosis 0,9 mcg; 1,8 mcg; 3,6 mcg dan 4,5 mcg per tikus, kemudian dilarutkan dalam *Na-CMC* 1%. Larutan diberikan dengan menggunakan sonde oral sebanyak 4 ml per tikus.

3.5.2. Dosis Penelitian

Menurut Badan Pengawas Makanan dan Obat (BPOM), uji toksisitas akut sekurangnya menggunakan 3 dosis yang berbeda (BPOM, 2014). Menurut Institut of Medicine konsumsi harian vitamin D yang disarankan adalah 200 IU – 400 IU/hari untuk bayi (0-12 bulan) dan 200 IU – 600 IU/hari untuk anak-anak (1-8 tahun) (Rajakumar et al., 2013). Pada penelitian sebelumnya, pemberian jamur tiram putih dengan dosis 5.000 IU, 8.000 IU, dan 10.000 IU berpotensi untuk mencegah osteoporosis melalui peningkatan jumlah osteoblast (Loranthifolia, 2019). Dalam penelitian ini digunakan dosis terapi dengan rentang dosis 2.000 IU, 4.000 IU, 8.000 IU, dan 10.000 IU. Dosis jamur tiram menggunakan konversi dosis lazim untuk

manusia terhadap tikus dengan bobot 200 gram, dengan faktor konversi 0,018 (Stevani, 2016).

Perhitungan :

a. Dosis 2000 IU

Dosis jamur tiram putih untuk tikus 200 gram adalah

$$= 2000 \times 0,018$$

$$= 36 \text{ IU per tikus}$$

$$= 36 \times 0,025 \text{ mcg}$$

$$= 0,9 \text{ mcg per tikus}$$

Kandungan vitamin D dalam jamur tiram putih yaitu 11,0099 mcg

$$1/x = 11,0099/0,9$$

$$X = 0,0817 \text{ g/tikus}$$

b. Dosis 4000 IU

Dosis jamur tiram putih untuk tikus 200 gram adalah

$$= 4000 \times 0,018$$

$$= 72 \text{ IU per tikus}$$

$$= 72 \times 0,025 \text{ mcg}$$

$$= 1,8 \text{ mcg per tikus}$$

Kandungan vitamin D dalam jamur tiram putih yaitu 11,0099 mcg

$$1/x = 11,0099/1,8$$

$$X = 0,1634 \text{ g/tikus}$$

c. Dosis 8000 IU

Dosis jamur tiram putih untuk tikus 200 gram adalah

$$= 8000 \times 0,018$$

$$= 144 \text{ IU per tikus}$$

$$= 144 \times 0,025 \text{ mcg}$$

$$= 3,6 \text{ mcg per tikus}$$

Kandungan vitamin D dalam jamur tiram putih yaitu 11,0099 mcg

$$1/x = 11,0099/3,6$$

$$X = 0,3269 \text{ g/tikus}$$

d. Dosis 10000 IU

Dosis jamur tiram putih untuk tikus 200 gram adalah

$$= 10000 \times 0,018$$

$$= 180 \text{ IU per tikus}$$

$$= 180 \times 0,025 \text{ mcg}$$

$$= 4,5 \text{ mcg per tikus}$$

Kandungan vitamin D dalam jamur tiram putih yaitu 11,0099 mcg

$$1/x = 11,0099/4,5$$

$$X = 2,4466 \text{ g/tikus}$$

Serbuk jamur tiram putih 0,9 mcg per tikus, 1,8 mcg per tikus, 3,6 mcg, dan 4,5 mcg per tikus masing-masing dilarutkan dalam *Na-CMC* 1% kemudian diberikan menggunakan sonde oral sebanyak 4 ml per tikus.

3.5.3. Pemberian Perlakuan

3.5.3.1. Kelompok Kontrol

Tikus putih betina galur wistar diberi pakan standar, akuades, dan Na CMC 1% tanpa pemberian jamur tiram putih kaya vitamin D sebanyak 1 kali di hari pertama penelitian.

3.5.3.2. Kelompok Perlakuan

3.5.3.2.1. Kelompok dosis 2000 IU

Tikus putih betina galur wistar diberi pakan standar, akuades, dan jamur tiram putih kaya vitamin D dengan dosis 2000 IU yang dilarutkan dalam *Na-CMC* 1% sebanyak 1 kali di hari pertama penelitian.

3.5.3.2.2. Kelompok dosis 4000 IU

Tikus putih betina galur wistar diberi pakan standar, akuades, dan jamur tiram putih kaya vitamin D dengan dosis 4000 IU yang dilarutkan dalam *Na-CMC* 1% sebanyak 1 kali di hari pertama penelitian.

3.5.3.2.3. Kelompok dosis 8000 IU

Tikus putih betina galur wistar diberi pakan standar, akuades, dan jamur tiram putih kaya vitamin D dengan dosis 8000 IU yang dilarutkan dalam *Na-CMC* 1% sebanyak 1 kali di hari pertama penelitian.

3.5.3.2.4. Kelompok dosis 10.000 IU

Tikus putih betina galur wistar diberi pakan standar, akuades, dan jamur tiram putih kaya vitamin D dengan dosis 10.000 IU yang dilarutkan dalam *Na-CMC* 1% sebanyak 1 kali di hari pertama penelitian.

3.5.4. Prosedur Penelitian

1. Dipilih 25 tikus putih betina galur wistar yang memenuhi kriteria inklusi.
2. Tikus diadaptasikan selama 7 hari agar tidak stress dengan cara ditempatkan pada kandang tersendiri. Pemberian minum dilakukan secara *ad libitum*.
3. Dari 25 sampel hewan coba dilakukan randomisasi sederhana dan dibagi ke dalam 5 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Masing masing kelompok terdiri dari 5 hewan coba.
4. Setiap kelompok perlakuan diberikan serbuk jamur tiram putih yang sudah dilarutkan dengan *Na-CMC* 1% sesuai dosis masing masing, sedangkan kelompok kontrol diberikan *Na-CMC* 1%. Pemberian dosis pada 5 kelompok dilakukan 1 kali pada hari pertama penelitian.
5. Apabila selama pengamatan dalam jangka waktu 14 hari terdapat tikus yang mati, maka dilakukan otopsi organ lambung.

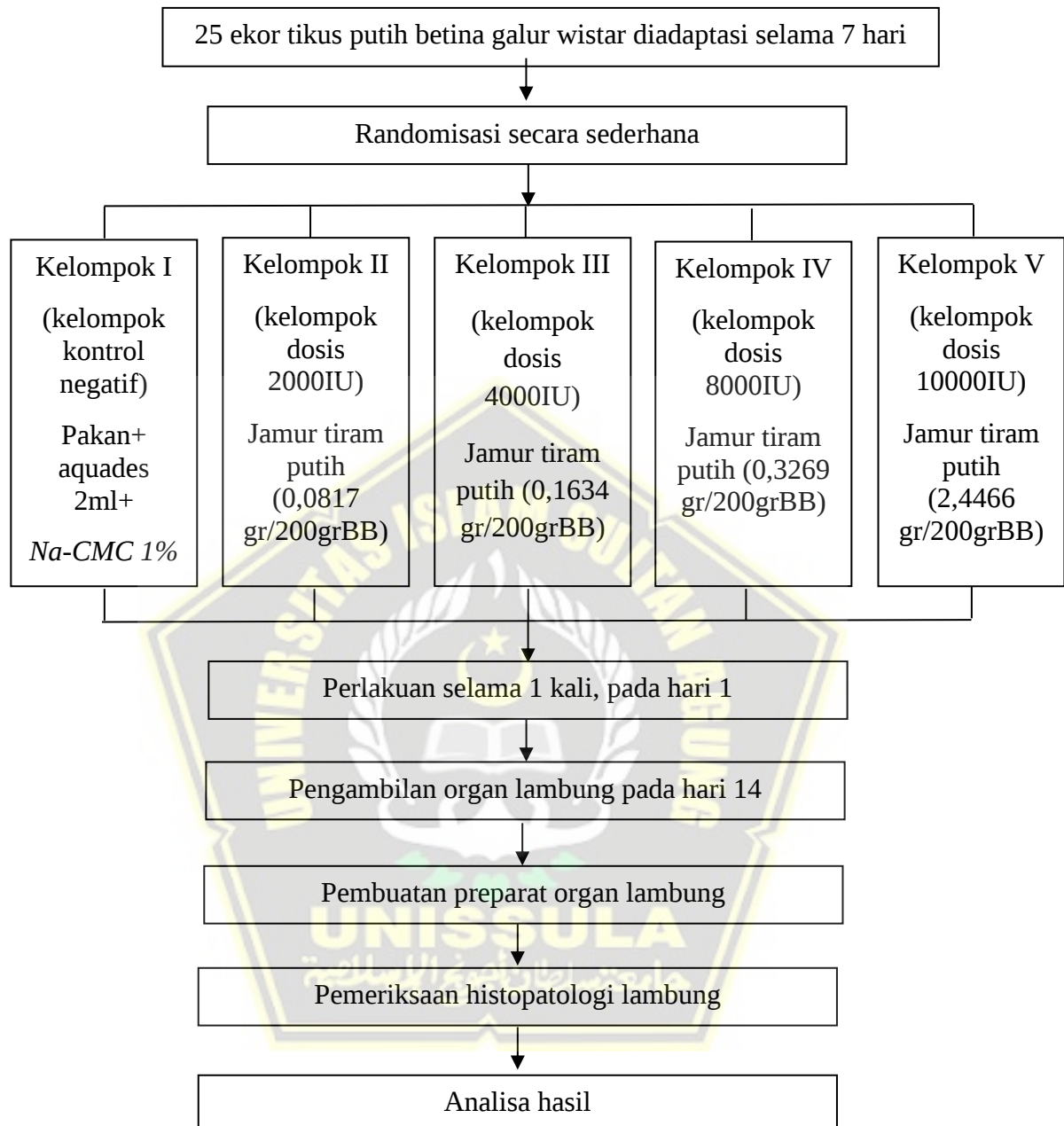
6. Tikus yang masih hidup pada periode akhir di hari ke 14 kemudian dikorbankan dan diambil organ lambungnya.

7. Pembuatan preparat organ lambung

Pengamatan gambaran histopatologi lambung menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x.



3.6. Alur Kerja Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Kerja Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan IBL (Integrated Biomedical Laboratory) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Oktober – November 2021.

3.8. Analisis Hasil

Gambaran histopatologi lambung yang telah diamati kemudian diberi skor, lalu dilakukan analisis dan pengolahan data. Skor kerusakan jaringan diuji menggunakan uji non parametrik yaitu *Kruskal Wallis* untuk melihat ada tidaknya perbedaan. Apabila terdapat perbedaan bermakna ($P < 0,05$), maka selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk menunjukkan kelompok yang memiliki perbedaan.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1. Gambaran Kerusakan Epitel Lambung

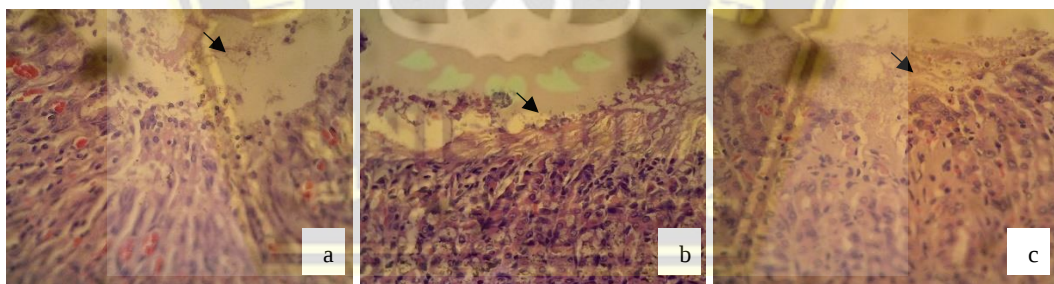
Penelitian tentang pengaruh jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) kaya vitamin D terhadap gambaran histopatologi lambung telah dilakukan pada 25 ekor tikus putih betina galur wistar yang diadaptasi selama 7 hari dengan pemberian pakan standar. Penelitian dilakukan di *Integrated Biomedic Laboratory* Universitas Islam Sultan Agung. Tikus kelompok kontrol hanya diberi pakan standar, minum, dan Na-CMC 1% tanpa diberi perlakuan khusus, sedangkan kelompok perlakuan diberi serbuk jamur tiram putih kaya vitamin D dengan dosis 2.000 IU, 4.000 IU, 8.000 IU, dan 10.000 IU. Pengambilan organ dilakukan pada hari ke-14 untuk dibuat preparat histopatologi lambung dengan pengecatan Hematoksin Eosin. Penilaian derajat kerusakan mukosa lambung dilakukan oleh *expert* berdasarkan skoring modifikasi kriteria Manja Berthel (2003). Hasil skoring derajat kerusakan lambung dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Gambaran Kerusakan Epitel Lambung

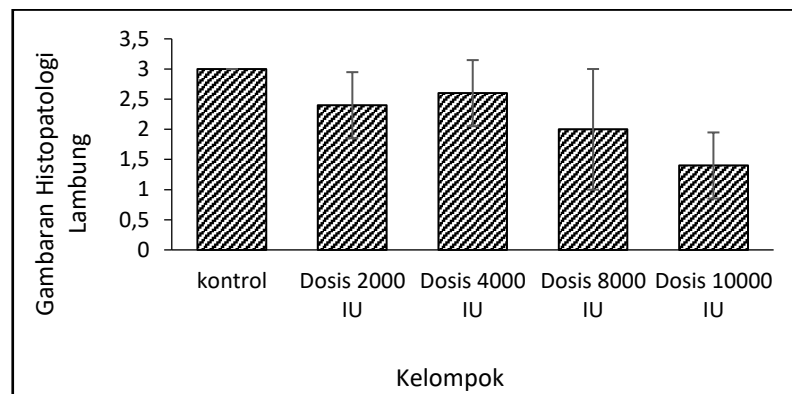
	Kontrol (n=5)		2.000 IU (n=5)		4.000 IU (n=5)		8.000 IU (n=5)		10.000 IU (n=5)	
	JSb	JSk	JSb	JSk	JSb	JSk	JSb	JSk	JSb	JSk
Normal (nilai skor = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deskuamasi (nilai skor = 1)	0	0	0	0	0	0	2	2	3	3
Erosi (nilai skor = 2)	0	0	3	6	2	4	1	2	2	4
Ulkus (nilai skor = 3)	5	15	2	6	3	9	2	6	0	0
Total skor	15		12		13		10		7	

JSb = jumlah subjek, JSk = jumlah skor

Tabel di atas menunjukkan bahwa secara deskriptif skor kerusakan lambung cenderung menurun seiring dengan peningkatan dosis jamur tiram putih kaya vitamin D yang diberikan. Gambaran histopatologi lambung dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4. 1. Gambaran histopatologi lambung tikus betina kelompok dosis 8000 IU pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) dengan perbesaran 400 kali
(a) gambaran erosi, (b) deskuamasi, (c) ulkus



Gambar 4. 2. Histogram Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Betina Wistar Tiap Kelompok

Berdasarkan histogram didapatkan hasil bahwa skor kerusakan tertinggi terdapat pada kelompok kontrol, sedangkan skor terendah terdapat pada kelompok perlakuan jamur tiram putih kaya vitamin D dosis 10.000 IU. Untuk mengetahui apakah gambaran histopatologi lambung pada kelompok-kelompok tersebut berbeda bermakna terlebih dahulu dilakukan analisis normalitas sebaran data dan homogenitas varian. Normalitas sebaran data diuji dengan *Shapiro Wilk test* sedangkan homogenitas varian dianalisis dengan *Levene test*. Hasil analisis ditunjukkan Tabel 4.2.

Tabel 4. 2. Analisis Normalitas Sebaran Data, Homogenitas Varian dan Perbedaan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Betina Wistar

Analisis	Kelompok	<i>p-value</i>
<i>Shapiro Wilk</i>	Kontrol negatif	0,000
	Dosis 2000 IU	0,006
	Dosis 4000 IU	0,006
	Dosis 8000 IU	0,119*
	Dosis 10000 IU	0,006
<i>Levene</i>		0,132**
<i>Kruskal Wallis</i>		0,020^

* = normal, ** = homogen, ^ = signifikan

Hasil analisis *Shapiro Wilk test* didapatkan hanya kelompok perlakuan jamur tiram kaya vitamin D dosis 8.000 IU yang memiliki sebaran data normal, sedangkan pada keempat kelompok lainnya tidak normal. Hasil analisis *Levene test* didapatkan p sebesar 0,132 menunjukkan varian data gambaran histopatologi lambung pada kelima kelompok adalah homogen. Syarat sebaran data normal pada tiap kelompok tidak terpenuhi, sehingga perbedaan gambaran histopatologi lambung di kelima kelompok dianalisis dengan uji nonparametrik *Kruskal Wallis*. Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* didapatkan nilai $p = 0,020$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan gambaran histopatologi lambung antara kelima kelompok uji.

Uji lanjutan perbedaan antar dua kelompok dengan *Mann Whitney test* perlu dilakukan agar dapat diketahui pasangan kelompok mana yang menunjukkan perbedaan gambaran histopatologi lambung. Hasil *Mann Whitney test* ditunjukkan pada Tabel 4.3. berikut:

Tabel 4. 3. Analisis Perbedaan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Betina Wistar Antar Dua Kelompok

Kelompok	Mean $\pm$ SD	Kontrol	Dosis 2000 IU	Dosis 4000 IU	Dosis 8000 IU	Dosis 10000 IU
Kontrol	3,0 $\pm$ 0,00	-	0,050*	0,134	0,053	0,005*
Dosis 2000 IU	2,4 $\pm$ 0,55		-	0,549	0,502	0,031*
Dosis 4000 IU	2,6 $\pm$ 0,55			-	0,307	0,020*
Dosis 8000 IU	2,0 $\pm$ 1,00				-	0,307
Dosis 10000 IU	1,4 $\pm$ 0,55					-

* = signifikan

Tabel 4.3 memperlihatkan bahwa perbedaan gambaran histopatologi lambung pada kelompok perlakuan jamur tiram kaya vitamin D dosis 10.000 IU secara signifikan lebih rendah daripada di kelompok kontrol ($p < 0,05$). Gambaran histopatologi lambung pada kelompok dosis 10.000 IU secara bermakna juga lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dosis 2.000 IU dan 4.000 IU ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil ini dapat diketahui bahwa jamur tiram kaya vitamin D dosis 10.000 IU berpengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian ini mendapati bahwa seiring dengan penambahan dosis jamur tiram putih kaya vitamin D yang diberikan, skor kerusakan lambung cenderung mengalami penurunan. Skor kerusakan tertinggi didapatkan pada kelompok yang tidak mendapatkan jamur tiram sama sekali, yaitu kelompok kontrol, sedangkan skor kerusakan terendah didapatkan pada kelompok yang mendapatkan jamur tiram pada dosis 10.000 IU. Untuk dapat mengetahui apakah pemberian jamur tiram pada berbagai dosis tersebut memberikan efek yang signifikan pada epitel lambung, perlu dilakukan analisis statistik. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat minimal satu kelompok percobaan yang memiliki skor kerusakan epitel lambung yang secara signifikan berbeda dengan kelompok lainnya. Untuk mengetahui kelompok tersebut, perlu dilakukan uji *Mann Whitney*.

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa perbedaan skor kerusakan epitel lambung yang signifikan didapatkan pada perbandingan kelompok kontrol dengan kelompok dosis 10.000 IU, kelompok 2.000 IU dengan kelompok dosis

10.000 IU, dan kelompok 4.000 IU dengan kelompok dosis 10.000 IU. Pada perbandingan kelompok kontrol dan kelompok 10.000 IU, didapatkan bahwa nilai $p = 0,005$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa skor kerusakan epitel lambung pada kelompok kontrol secara signifikan lebih berat daripada kelompok 10.000 IU. Pada perbandingan kelompok 2.000 IU dan kelompok 10.000 IU, didapatkan bahwa nilai $p = 0,031$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa skor kerusakan epitel lambung pada kelompok 2.000 IU secara signifikan lebih berat daripada kelompok 10.000 IU. Pada perbandingan kelompok 4.000 IU dan kelompok 10.000 IU, didapatkan bahwa nilai $p = 0,020$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa skor kerusakan epitel lambung pada kelompok 4.000 IU secara signifikan lebih berat daripada kelompok 10.000 IU, sementara tidak terdapat perbedaan signifikan pada skor kerusakan epitel lambung di kelompok lainnya. Perbedaan yang signifikan pada dosis 10.000 IU dikarenakan pada dosis tersebut terjadi peningkatan rata rata konsentrasi serum 25-OHD sesuai dengan kebutuhan harian tanpa menimbulkan efek toksik dan dikaitkan dengan potensi antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker (Calcium et al., 2011). Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian jamur tiram putih kaya vitamin D pada dosis 10.000 IU (2,4466 gr/200 grBB) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih galur wistar.

Kelompok kontrol diberikan akuades, makanan, dan Na-CMC yang bukan merupakan bahan iritan, namun hasil pengamatan gambaran histopatologi lambung menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rata-rata kerusakan

yang tinggi. Belum diketahui penyebab pastinya, namun pada pengamatan gejala toksik dalam 24 jam pertama, didapatkan kondisi patologis pada tikus kelompok kontrol yang mengalami sesak dan nafas terengah, serta penurunan berat badan sebesar 24 gram dari hari ke-0 sampai hari ke-14. Pada hari ke 12, tikus 1 kelompok kontrol mengalami napas lemah dan mati. Kerusakan berat pada kelompok kontrol juga terjadi pada penelitian Franciska (2021), dimana kelompok yang diberikan makanan dan akuades mengalami degenerasi lemak yang *reversible* pada sel hepatositnya. Hasil gambaran histopatologi dapat dipengaruhi oleh perbedaan kondisi fisik dan klinis setiap tikus, dimana pada penelitian tersebut tikus kelompok kontrol mengalami sesak hingga menyebabkan kematian (Franciska et al., 2021). Kondisi sesak dikaitkan dengan gejala hipoksia, yaitu keadaan kurangnya oksigen dalam jaringan. Hipoksia menyebabkan oksigen mengalami biotransformasi menjadi ROS (*Reactive Oxygen Species*), yang merupakan suatu produk radikal, dimana ketidakseimbangan pembentukan dan penghancuran ROS dapat memicu munculnya stress oksidatif pada sel (Fuhrmann & Brüne, 2017). Radikal bebas yang terbentuk dapat dinetralkan oleh antioksidan endogen seperti enzim Superoksida Dismutase (SOD), katalase, dan Glutathion Peroksidase (GPX), dan konsumsi antioksidan eksogen dari makanan (Czerska et al., 2015). Terbentuknya produk radikal yang tidak diimbangi dengan antioksidan menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif dapat merusak lipid seluler, protein, maupun DNA sehingga menghambat fungsi normal dan integritas membran sel (Suzuki, 2019). Produksi ROS yang berlebihan juga dapat

menyebabkan terjadinya proses inflamasi dan dikaitkan dengan infeksi *H. pylori*, dimana kolonisasi bakteri tersebut menyebabkan ulkus mukosa lambung (Judaki et al., 2017). Berdasarkan penelitian Khakim (2007), pengaruh variabel luar seperti psikologis tikus atau kondisi awal tikus sebelum diberikan kontrol akuades dapat mempengaruhi hasil pengamatan. Teknik random sampling dan perubahan lingkungan juga dapat memicu timbulnya stress pada tikus, dengan gejala cemas dan hiperaktif (Khakim, 2007). Hal tersebut dapat dilihat pada hiperaktivitas tikus selama proses sonde. Stimulasi saraf simpatis akibat stress memicu kontriksi pembuluh darah abdominal sehingga aliran darah ke sel mukosa lambung menurun dan menimbulkan kerusakan lapisan mukosa (Hall, 2016). Stress juga dapat meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1, *tumor necrosis factor- α* , dan interleukin-6 sehingga berpotensi menimbulkan kerusakan mukosa lambung (Lull et al., 2005). Berdasarkan penelitian (Sánchez et al., 2002), peningkatan aktivitas sitosol akibat stress dapat mempengaruhi integritas sel lambung. Kerusakan mukosa lambung juga diduga akibat penggunaan eter ketika terminasi yang mampu menginduksi radikal bebas (Kristanti, 2008).

Pada kelompok pemberian jamur tiram putih dosis 2000 IU didapatkan tipe kerusakan mukosa lambung yang paling banyak dijumpai adalah erosi. Erosi merupakan hilangnya sel epitel superfisial dengan kedalaman <5 mm dan perdarahan ringan, tanpa disertai perforasi dan jaringan parut (Ai et al., 2021). Erosi dapat disebabkan karena ketidakseimbangan faktor pertahanan lambung (defensif) dan faktor penyerang (ofensif). Faktor pertahanan lambung dapat

berupa produksi mukus bikarbonat sebagai pelapis mukosa, mikrosirkulasi darah, dan sel epitel mukosa, sedangkan faktor penyerang dapat berupa infeksi *Helicobacter pylori* dan radikal bebas (Kumar et al., 2013). Penelitian ini tidak menggunakan tikus SPF (*Specific Pathogen Free*), sehingga memungkinkan tikus mengalami infeksi bakteri atau gangguan kesehatan lain yang mengganggu integritas mukosa lambung pada pemberian bahan uji dosis rendah (Prasetyo et al., 2019). Infeksi bakteri yang tidak diimbangi dengan pertahanan mukosa lambung berupa peningkatan sekresi mukus menyebabkan pengelupasan mukosa lambung. Pengelupasan mukosa lambung menimbulkan erosi mukosa dan memicu perdarahan (Persiwi et al., 2017).

Pada kelompok pemberian jamur tiram putih dosis 4000 IU didapatkan tipe kerusakan mukosa lambung yang paling banyak dijumpai adalah ulkus. Ulkus merupakan terlepasnya sel epitel mencapai muskularis mukosa, dengan kedalaman >5mm, sehingga membentuk jaringan fibrosis dan lekukan (Ai et al., 2021). Ulkus yang aktif dapat disertai debris, eksudat purulen, dan bakteri. Pada umumnya terbentuknya ulkus disebabkan oleh iritasi terus menerus akibat 2 faktor perusak, berupa faktor perusak endogen (garam empedu, HCl, dan pepsinogen) atau perusak eksogen (obat-obatan dan bakteri *H. pylori*) (Vaira et al., 2018). Lambung merupakan organ yang sangat sensitif terhadap kekurangan oksigen dan zat toksik yang berasal dari makanan atau obat-obatan (Persiwi et al., 2017). Rute pemberian jamur tiram putih secara oral menggunakan sonde dapat memicu stress pada tikus yang berakibat pada perangsangan saraf simpatis, vasokonstriksi,

kemudian menyebabkan gangguan mikrosirkulasi. Mikrosirkulasi yang baik merupakan salah satu mekanisme pertahanan mukosa lambung karena dapat mempertahankan asupan oksigen sel, membantu membuang senyawa toksik, dan mensintesis bikarbonat sebagai penetral HCl (Hall, 2016). Penurunan asupan oksigen ke sel menyebabkan perubahan metabolisme menjadi metabolisme anaerob dengan produk samping radikal bebas yang memicu peroksidasi lemak dan kerusakan mukosa lambung (Pasaribu et al., 2013).

Pada kelompok pemberian jamur tiram putih dosis 8000 IU didapatkan gambaran deskuamasi, erosi, dan masih terdapat gambaran ulkus. Deskuamasi merupakan respon pertahanan mukosa terhadap iritan yang bersifat akut berupa terlepasnya sel epitel yang telah mati dari permukaan jaringan (Persiwi et al., 2017). Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian serbuk jamur tiram putih kaya vitamin D dengan dosis 8000 IU pada tikus diabetes dapat meningkatkan kadar MDA secara signifikan, dimana MDA merupakan salah satu biomarker terjadinya stress oksidatif (Hussaana & Arum, 2019). Jamur tiram putih juga diketahui berpotensi menimbulkan toksisitas karena kandungan protein Ostreolysin A dan Pleurotolysin B yang dapat mengganggu integritas membran sel dan menyebabkan sel mudah lisis (Frangež et al., 2017). Jamur tiram putih juga mengandung 72% asam lemak tak jenuh, dimana peningkatan konsumsi asam lemak tak jenuh dapat meningkatkan radikal bebas pemicu stress oksidatif (Kartika Sari, 2014).

Hasil pengamatan mikroskopik lambung menunjukkan bahwa dengan rute pemberian yang sama (sonde oral), kelompok perlakuan 2000 IU, 4000 IU, dan 8000 IU masih ditemukan gambaran ulkus pada mukosa lambung, sedangkan pada kelompok 10.000 IU tidak ditemukan gambaran serupa. Hal ini menunjukkan kecenderungan jamur tiram putih kaya vitamin D bersifat protektif terhadap mukosa lambung. Jamur tiram putih tidak hanya mengandung zat toksik Pleurotolysin dan kaya akan asam lemak tak jenuh, tetapi juga mengandung antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas pemicu kerusakan sel. Sebagai antioksidan, jamur tiram putih mengandung senyawa fenolik, L-ergotrien, selenium, dan vitamin C (Egra et al., 2018). Jamur tiram putih juga mengandung saponin yang dapat berperan sebagai antioksidan melalui efek penghambatan peroksidasi lipid (Lusiana, 2015). Kadar air dan nutrisi yang tinggi membuat jamur tiram berpotensi mengalami kerusakan fisik maupun biologis, oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan proses pengeringan menggunakan oven. Pengeringan dapat menghambat pertumbuhan mikroba serta meningkatkan kandungan protein jamur tiram (Lisa et al., 2015). Protein dapat meningkatkan produksi antioksidan endogen yaitu GSH (*Glutathion Sulph Hydril*) sehingga berpotensi meningkatkan imunitas mukosa dan regenerasi sel (Carrasco-González et al., 2017).

Kandungan ergosterol (prekursor vitamin D) pada dinding sel jamur tiram putih akan mengalami fotolisis menjadi vitamin D akibat paparan UVB (Ruslan et al., 2011), dimana paparan UVB selama 90 menit dapat meningkatkan

kandungan vitamin D yang paling efisien yaitu sebesar 450% (Gyórfi et al., 2011). Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata skor kerusakan lambung cenderung menurun seiring dengan peningkatan dosis pemberian jamur tiram putih, kecuali pada dosis 4000 IU yang mengalami sedikit peningkatan dari dosis 2000 IU dengan selisih mean 0,2, namun rerata tersebut lebih rendah dari kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian jamur tiram putih kaya vitamin D penggunaan akut aman dikonsumsi jika ditinjau dari gambaran histopatologi lambungnya. Berdasarkan uji klinis acak terkontrol plasebo, suplementasi harian vitamin D dengan dosis 2000 IU selama 9 bulan aman dikonsumsi, tidak menimbulkan efek toksik, dan dikaitkan dengan perbaikan fungsi otot jantung (Pilz et al., 2008). Pemberian asupan vitamin D dengan dosis 4000 IU telah dibuktikan keamanannya pada pemberian selama 6 bulan. Hasilnya didapatkan bahwa pada konsentrasi tersebut, vitamin D dapat memperbaiki fungsi kognitif tanpa menghasilkan efek samping (Glade, 2012). Tingkat keamanan asupan vitamin D dosis 8000 juga telah terbukti keamanannya melalui pengamatan kejadian hiperkalsiuria pada pasien multiple sklerosis yang diberikan vitamin D 8000 IU/hari jangka panjang (Kimball & Vieth, 2008). Intitute of Medicine merekomendasikan konsumsi harian vitamin D sebesar 200 IU – 400 IU/hari untuk bayi (0-12 bulan), 200 IU – 600 IU/hari untuk anak-anak (1-8 tahun), dan 600 – 800 IU/hari untuk orang dewasa. Dosis tersebut bukan merupakan target asupan vitamin D yang diinginkan, namun hanya sebagai acuan dosis tertinggi yang tidak menimbulkan efek merugikan bagi kesehatan (Calcium et al., 2011).

Asupan vitamin D ≤ 10.000 IU/hari tidak dikaitkan dengan efek toksik, sedangkan konsumsi ≥ 50.000 IU/hari selama beberapa minggu atau bulan sering dikaitkan dengan efek samping toksik (Glade, 2012).

Menurut penelitian ini, jamur tiram putih kaya vitamin D terbukti aman digunakan dalam penggunaan akut. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian (Hussaana & Arum, 2019) sebelumnya yang menunjukkan adanya potensi toksisitas jamur tiram putih kaya vitamin D. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh perbedaan perlakuan, dimana pada penelitian sebelumnya tikus di induksi STZ, sedangkan pada penelitian ini subjek uji tidak diberikan induksi melainkan hanya terdiri dari kelompok kontrol dan perlakuan. Induksi STZ dapat menyebabkan keadaan hiperglikemi, dimana keadaan tersebut jika berlangsung lama dapat mempercepat terbentuknya ROS melalui jalur peroksidasi lipid, AGE's, poliol yang mampu mengoksidasi molekul sekitar dan memicu stres oksidatif (Salway, 2012). Selain itu, terdapat perbedaan perlakuan antara penelitian ini dengan sebelumnya, dimana pada penelitian sebelumnya jamur tiram putih diberikan selama 28 hari (subkronik), sedangkan pada penelitian ini hanya diberikan 1 kali (akut). Efek toksik xenobiotik dapat muncul secara lokal atau sistemik ketika mencapai titik jenuh, yaitu ketika penambahan substrat xenobiotik tidak diimbangi dengan ketersediaan enzim metabolisme (Croom, 2012). Efek lokal dapat terjadi pada saluran pencernaan yang merupakan tempat absorpsi utama xenobiotik, namun efek tersebut bergantung dari lama paparan, frekuensi pemajanan, dan kerentanan sistem biologis. Paparan akut menimbulkan

efek yang reversibel karena sistem biologis tubuh dapat memulihkan radikal bebas yang terbentuk dari pajanan xenobiotik (Irianti et al., 2017).

Sampai laporan penelitian ini dibuat, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mengidentifikasi pengaruh jamur tiram putih kaya vitamin D terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih. Hal ini menjadi kelebihan utama penelitian ini karena memberikan nilai kebaruan (*novelty*), sehingga dapat menjadi landasan untuk dilakukannya penelitian selanjutnya dengan tema serupa. Meskipun demikian, terdapat beberapa penelitian sebelumnya yang mendukung hasil penelitian ini.

Penelitian Cao (2015) di Cina merupakan penelitian yang juga menginvestigasi potensi jamur tiram putih pada lambung, meskipun fokus penelitiannya sedikit berbeda. Penelitian dengan desain eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui potensi antitumor dari polisakarida yang diekstrak dari jamur tiram putih secara *in vitro* dan *in vivo*. Salah satu hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jamur tiram putih akan memberikan efek anti bakteri terhadap *Helicobacter pylori*. Diketahui bahwa infeksi kronis *H. pylori* merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kanker lambung disebabkan munculnya jejas dan ulkus secara kronis pada epitel lambung (Cao et al., 2015). Berdasarkan temuan tersebut, terlihat bahwa polisakarida dari jamur tiram putih mampu menghambat infeksi *H. pylori*, sehingga dapat mengurangi tingkat kerusakan epitel lambung.

Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Mut Surmeli (2019) dan Yang (2019) yang melaporkan bahwa vitamin D memiliki potensi efek protektif terhadap infeksi *H. pylori* (Mut Surmeli et al., 2019), (Yang et al., 2019). Selain itu, penelitian El-Shahawy (2018) juga melaporkan bahwa suplementasi vitamin D diduga efektif untuk eradikasi bakteri *H. pylori* (El Shahawy et al., 2018). Hal ini dapat terjadi karena vitamin D mampu menginduksi peptida antimikroba, seperti *cathelicidin* dan β -*defensin*. *Cathelicidin* dapat memperkuat fungsi pertahanan mukosa lambung melalui efek peningkatan sekresi mukus yang dapat meningkatkan pembersihan *H. pylori* (Zhang et al., 2016).

Hasil yang mendukung penelitian ini juga didapatkan pada penelitian Bilay (2011) di Ukraina. Penelitian dengan desain eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui potensi anti ulserogenik lambung dari berbagai jenis jamur, salah satunya jamur tiram putih. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian jamur tiram putih akan secara signifikan menurunkan tingkat ulkus dan erosi pada lambung tikus yang diinduksi stres. Penurunan tingkat kerusakan mencapai 76,2% dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini dapat terjadi karena adanya efek imunomodulasi dari berbagai kandungan jamur tiram putih (Bilay et al., 2011).

Temuan dari penelitian Bilay (2011) telah menjelaskan adanya mekanisme berbeda dari penelitian Cao (2015) pada jamur tiram putih dalam melindungi epitel lambung. Penelitian Cao melaporkan efek anti bakteri, sementara penelitian Bilay melaporkan efek imunomodulasi. Diketahui bahwa

kondisi stres dapat meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi di seluruh jaringan tubuh, termasuk lambung, seperti interleukin-1, *tumor necrosis factor- α* , dan interleukin-6. Pemberian jamur tiram putih akan migrasi sel inflamasi dan pelepasan mengendalikan faktor kemotaksis (Lull et al., 2005). Hal ini dapat terjadi karena jamur tiram putih mengandung agen bioaktif tingkat tinggi termasuk polifenol dan antioksidan ergothioneine, yang diproduksi secara eksklusif pada jamur dan beberapa bakteri (Mau et al., 2001). Penelitian El Shahawy (2018) juga melaporkan bahwa vitamin D dapat mengurangi penanda inflamasi seperti CRP, TNF α , IL-6, dan IL-18, dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi IL-10 (El Shahawy et al., 2018).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, peneliti tidak dapat secara objektif menentukan tingkat kematangan jamur tiram putih yang digunakan. Tingkat kematangan hanya ditentukan secara subjektif, yaitu berdasarkan penginderaan peneliti. Kedua, peneliti tidak menganalisis parameter lain yang mungkin berkaitan dengan kerusakan epitel lambung, seperti kadar berbagai sitokin inflamasi. Meskipun demikian, hal ini mungkin tidak perlu dilakukan karena pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas untuk menentukan adanya kerusakan pada lambung. Ketiga, penelitian yang mengangkat permasalahan serupa masih sangat terbatas, sehingga peneliti tidak dapat membandingkan temuan penelitian ini secara langsung.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Tikus putih galur wistar yang diberi jamur tiram putih kaya vitamin D pada dosis 10.000 IU menunjukkan gambaran histopatologi kerusakan lambung yang secara signifikan lebih ringan daripada tikus putih galur wistar yang tidak diberi jamur tiram putih kaya vitamin D. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada gambaran histopatologi lambung tikus putih galur wistar yang diberi jamur tiram putih kaya vitamin D pada dosis 2.000 IU, 4.000 IU, dan 8.000 IU
2. Tikus putih galur wistar yang tidak diberi jamur tiram putih kaya vitamin D menunjukkan gambaran histopatologi kerusakan lambung yang lebih berat daripada tikus putih galur wistar yang diberi jamur tiram putih kaya vitamin D

5.2 Saran

1. Sebaiknya digunakan tikus jenis SPF (*Specific Pathogen Free*) sehingga tikus terhindar dari penyakit infeksi atau penyakit lain yang dapat mempengaruhi hasil gambaran histopatologi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai tingkat keamanan jamur tiram putih penggunaan subkronik.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui rentang dosis konsumsi harian jamur tiram putih.

DAFTAR PUSTAKA

- Ai, S., Li, C., Li, X., Jiang, T., Grzegorzec, M., Sun, C., Rahaman, M. M., Zhang, J., Yao, Y., & Li, H. (2021). A State-of-the-Art Review for Gastric Histopathology Image Analysis Approaches and Future Development. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6671417>
- Amrulloh, F. M., & Utami, N. (2016). Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. In *Nurul Utami|Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis Majority* | (Vol. 5, Issue 5). <http://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/917>
- Basyarudin. (2018). Jamur tiram. In *Высшей Нервной Деятельности*.
- Bikle, D. (2017). Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In *Chemistry and Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Bilay, V., Beregova, T., & Kukharsky, V. (2011). The influence of culinary-medicinal mushrooms: *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* and *Pleurotus ostreatus* on injuries of gastric mucosa in rats evoked by stress. *Proceedings of the 7th International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products (ICMBMP7)*, May.
- Bittencourt De Brito, B., Antônio França Da Silva, F., Soares, A. S., Pereira, A., Luísa, M., Santos, C., Sampaio, M. M., Henrique, P., Neves, M., & Freire De Melo, F. (2019). Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*, 25(37), 5578–5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
- Bloom, & Fawcett. (2007). *Buku Ajar Histologi* (H. H (ed.); 12th ed.). EGC.
- BPOM, R. (2014). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014. *Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara in Vivo*, 66–68.
- Budhi, K., Aminullah, A., Hadisaputro, S., Soemantri, A., & Suhartono, S. (2016). Kadar Oksidan yang Tinggi Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Hemolisis pada Neonatus Sepsis. *Sari Pediatri*, 14(3), 198. <https://doi.org/10.14238/sp14.3.2012.198-204>
- Calcium, I. of M. (US) C. to R. D. R. I. for V. D. and, Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Valle, H. B. Del. (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. <https://doi.org/10.17226/13050>
- Cao, X. Y., Liu, J. L., Yang, W., Hou, X., & Li, Q. J. (2015). Antitumor activity of polysaccharide extracted from *Pleurotus ostreatus* mycelia against gastric

- cancer in vitro and in vivo. *Molecular Medicine Reports*, 12(2). <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3648>
- Carrasco-González, J. A., Serna-Saldívar, S. O., & Gutiérrez-Urbe, J. A. (2017). Nutritional composition and nutraceutical properties of the *Pleurotus* fruiting bodies: Potencial use as food ingredient. In *Journal of Food Composition and Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.01.016>
- Chi, Y. C., Lee, S. L., Lai, C. L., Lee, Y. P., Lee, S. P., Chiang, C. P., & Yin, S. J. (2016). Ethanol oxidation and the inhibition by drugs in human liver, stomach and small intestine: Quantitative assessment with numerical organ modeling of alcohol dehydrogenase isozymes. *Chemico-Biological Interactions*, 258, 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.08.014>
- Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., & Mady, L. J. (2012). Vitamin D: Metabolism. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.003>
- Corrêa, R. C. G., Brugnari, T., Bracht, A., Peralta, R. M., & Ferreira, I. C. F. R. (2016). Biotechnological, nutritional and therapeutic uses of *Pleurotus* spp. (Oyster mushroom) related with its chemical composition: A review on the past decade findings. In *Trends in Food Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.012>
- Croom, E. (2012). Metabolism of xenobiotics of human environments. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 112, 31–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9>
- Czerska, M., Mikołajewska, K., Zieliński, M., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2015). Today's oxidative stress markers. *Medycyna Pracy*, 66(3), 393–405. <https://doi.org/10.13075/MP.5893.00137>
- Deepalakshmi, K., & Mirunalini, S. (2014). *Pleurotus ostreatus*: an oyster mushroom with nutritional and medicinal properties. *Journal of Biochemical Technology*, 5(2), 718–726.
- Dewi, S. R., Argo, B. D., & Ulya, N. (2018). Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak *Pleurotus ostreatus*. *Rona Teknik Pertanian*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.17969/rtp.v11i1.9571>
- Editorial. (2014). Vitamin D Supplementation in Patients. *JAMA*.
- Egra, S., Kusuma, I. W., & Arung, E. T. (2018). Kandungan Antioksidan pada Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*). *ULIN: Jurnal Hutan Tropis*, 2(2), 105–108. <https://doi.org/10.32522/ujht.v2i2.1549>
- El Shahawy, M. S., Hemida, M. H., El Metwaly, I., & Shady, Z. M. (2018). The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12081>

- Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E., & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer* 14:5, 14(5), 342–357. <https://doi.org/10.1038/nrc3691>
- Fernandes, Â., Barros, L., Martins, A., Herbert, P., & Ferreira, I. C. F. R. (2015). Nutritional characterisation of *Pleurotus ostreatus* (Jacq. ex Fr.) P. Kumm. produced using paper scraps as substrate. *Food Chemistry*, 169, 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.027>
- Fernandes, D. C. R., & Norman, A. J. (2019). Drug-induced gastrointestinal disorders. In *Medicine (United Kingdom)* (Vol. 47, Issue 5, pp. 301–308). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.02.010>
- Fischer, K. (2019). Vitamin D. In *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00032-X>
- Fitriana, W. D., Fatmawati, S., Taslim, D., & Abstrak, E. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan terhadap DPPH dan ABTS dari Fraksi-fraksi Daun Kelor (*Moringa oleifera*).
- Franciska, A., Husaana, A., & Djaman, Q. (2021). Uji Toksisitas Subkronik Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) Kaya Vitamin D Pada Tikus Wistar Ditinjau dari Histopatologi Hepar - Unissula Repository. Universitas Islam Sultan Agung. <http://repository.unissula.ac.id/21453/>
- Frangéž, R., Šuput, D., Molgó, J., & Benoit, E. (2017). Ostreolysin A/pleurotolysin B and equinatoxins: Structure, function and pathophysiological effects of these pore-forming proteins. *Toxins*, 9(4), 1–10. <https://doi.org/10.3390/toxins9040128>
- FS Cheung, F. L. J. R. (2012). Current progress in using vitamin D and its analogs for cancer prevention and treatment. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 12(6), 811–837. <https://doi.org/10.1586/era.12.53>
- Fuhrmann, D. C., & Brüne, B. (2017). Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. *Redox Biology*, 12(January), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.02.012>
- G Jones, D. P. M. K. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J. Lipid Res.*, 55(1), 13–31. <https://doi.org/10.1194/jlr.r031534>
- Glade, M. J. (2012). A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. *Nutrition*, 28(4), 344–356. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.006>
- Guanovora, N., Mallo, N. T. S., & Tomuka, D. (2016). Kecepatan rigor mortis pada intoksikasi insektisida golongan organofosfat pada kelinci. *E-CliniC*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.4.1.2016.10828>
- Györfi, J., Kovács, A., & Szabó, A. (2011). Increasing the vitamin D level of oyster

- mushrooms by UV light. *International Journal of Horticultural Science*, 17(4–5), 119–123. <https://doi.org/10.31421/ijhs/17/4-5/983>
- Hall, G. (2016). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*.
- Hehi, F. K. (2013). Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar Pasca Pemberian Metanol. *Jurnal E-Biomedik*, 1(2), 890–895. <https://doi.org/10.35790/ebm.1.2.2013.5475>
- Hussaana, A., & Arum, R. (2019). *Pengaruh Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus) Kaya Vitamin D terhadap Kadar MDA (Malondialdehid) Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Streptozotocin (STZ)*.
- Irianti, T., Mada, U. G., Nuranto, S., Mada, U. G., Ugm, S., & Mada, U. G. (2017). *Toksikologi Lingkungan*. November 2018, 119.
- Ives, R., & Brickley, M. (2014). New findings in the identification of adult vitamin D deficiency osteomalacia: Results from a large-scale study. *International Journal of Paleopathology*, 7, 45–56. <https://doi.org/10.1016/J.IJPP.2014.06.004>
- Joellen, W. (2012). Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2011.10.019>
- Judaki, A., Rahmani, A., Feizi, J., Asadollahi, K., & Hafezi Ahmadi, M. R. (2017). Curcumin in Combination With Triple Therapy Regimes Ameliorates Oxidative Stress and Histopathologic Changes in Chronic Gastritis-Associated Helicobacter Pylori Infection. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(3), 177–182. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-18>
- Kartika Sari, A. (2014). *Fakultas farmasi universitas jember 2014*. 105.
- Khakim, J. L. (2007). *Pengaruh jus buah pepaya (carica papaya) terhadap kerusakan histologis lambung mencit yang diinduksi aspirin*. <https://doi.org/10.5/JS/JQUERY.DATATABLES.MIN.JS>
- Khattab, F. K. I. (2007). Histological and Ultrastructural Studies on the Gastric Mucosa of Rat after Treatment with Ethylene Glycol. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 1(3), 157–168.
- Khotimah, E., & Rahayu, L. (2020). Analisa Kadar Vitamin D 25 (OH) Total Pada Pasien Usia 10–19 Tahun Yang Melakukan Pemeriksaan di Prodia Kelapa Gading-Jakarta. *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*, 10(2), 160–168. <https://doi.org/10.52643/jbik.v10i2.1039>
- Kimball, S., & Vieth, R. (2008). Case Report Self-prescribed high-dose vitamin D 3 : effects on biochemical parameters in two men. *Ann Clin Biochem*, 45, 106–110. <https://doi.org/10.1258/acb.2007.007074>

- Kristanti, A. N. (2008). *Buku ajar fitokimia / Alfinda Novi Kristanti...[et al.]* (Cet.1). Airlangga Universitas Press.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster., J. C. (2013). Buku Ajar Patologi Robbins. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (9th ed., Vol. 53, Issue 9).
- Kwiecien, S., Jasnos, K., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Brzozowski, B., Mach, T., Wojcik, D., & Brzozowski, T. (2014). Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 613–622.
- Li, G., Zhu, L., Cao, Z., Wang, J., Zhou, F., Wang, X., Li, X., & Nie, G. (2018). A New Participant in the Pathogenesis of Alcoholic Gastritis: Pyroptosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49(1), 406–418. <https://doi.org/10.1159/000492902>
- Li, W., Huang, H., Niu, X., Fan, T., Mu, Q., & Li, H. (2013). Protective effect of tetrahydrocoptisine against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.035>
- Lisa, M., Lutfi, M., & Susilo, B. (2015). Pengaruh Suhu dan Lama Pengeringan terhadap Mutu Tepung Jamur Tiram Putih (*Plaeotus ostreatus*). *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis Dan Biosistem*, 3(3), 270–279.
- Loranthifolia, T. A. (2019). *Pengaruh Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus) yang Dipapar Sinar UV-B terhadap Jumlah Sel Osteoblas Studi Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Diinduksi Deksametason*.
- Lu, P.-J., Hsu, P.-I., Chen, C.-H., Hsiao, M., Chang, W.-C., Tseng, H.-H., Lin, K.-H., Chuah, S.-K., & Chen, H.-C. (2010). Gastric juice acidity in upper gastroin-testinal diseases. *World J Gastroenterol*, 16(43), 5496–5501. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16>
- Lull, C., Wichers, H. J., & Savelkoul, H. F. J. (2005). Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2005, Issue 2). <https://doi.org/10.1155/MI.2005.63>
- Lusiana. (2015). Potensi Antioksidasi Ekstrak Etanol Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*). *Jurnal Gradien*, 11(1), 1066–1069.
- Maria, N., Berata, K., Kardena, Ma., & Samsuri. (2017). Studi Histopatologis Lambung Tikus Putih yang Diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. *Buletin Veteriner Udayana*, 9(1), 94–99. <https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.1.94>
- Mau, J. L., Chao, G. R., & Wu, K. T. (2001). Antioxidant properties of methanolic

- extracts from several ear mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11). <https://doi.org/10.1021/jf010637h>
- McColl, K. E. L., El-Omar, E., & Gillen, D. (2000). Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterology Clinics of North America*, 29(3), 687–703. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70138-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70138-2)
- McKenna, M. J., & Murray, B. (2014). Vitamin D deficiency. In *Endocrinology and Diabetes: A Problem-Oriented Approach*. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8684-8_23
- Meles, D. K. (2010). Peran Uji Prakinik Dalam Bidang Farmakologi. In *Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)*.
- Mut Surmeli, D., Surmeli, Z. G., Bahsi, R., Turgut, T., Selvi Ozturun, H., Atmis, V., Varli, M., & Aras, S. (2019). Vitamin D deficiency and risk of Helicobacter pylori infection in older adults: a cross-sectional study. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1039-1>
- Naguib, Y. M., Azmy, R. M., Samaka, R. M., & Salem, M. F. (2014). Pleurotus ostreatus opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-494>
- Nasution, J. (2016). Kandungan karbohidrat dan protein jamur tiram putih (pleurotus ostreatus) pada media tanam serbuk kayu kemiri (aleurites moluccana) dan serbuk kayu campuran. *Jurnal Eksakta*.
- Nurdjaman, Soejoto, Soetedjo, Sultana, M., & B, W. (2004). *Histology II*. Balai Penerbit FK Undip.
- Ota, K., Leonardi, A., Mikelj, M., Skočaj, M., Wohlschlager, T., Künzler, M., Aebi, M., Narat, M., Križaj, I., Anderluh, G., Sepčić, K., & Maček, P. (2013). Membrane cholesterol and sphingomyelin, and ostreolysin A are obligatory for pore-formation by a MACPF/CDC-like pore-forming protein, pleurotolysin B. *Biochimie*, 95(10), 1855–1864. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.012>
- Pasaribu, J., Loho, L., & Lintong, P. (2013). *Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang Diberikan Lengkuas (Alpinia galanga Willd) Setelah Diinduksi oleh Asam Mefenamat*. 1, 402–407.
- Permadi, S. N., Mulyani, S., & Hintono, A. (2012). Kadar Serat, Sifat Organoleptik, dan Rendemen Nugget Ayam Yang Disubstitusi dengan Jamur Tiram Putih (Plerotus ostreatus). *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*.
- Persiwi, M. H., Fajar Trianto, H., Handini, M., & Pratiwi, S. E. (2017). Pengaruh Paparan Akut Formaldehid per Oral terhadap Gambaran Histopatologis Gaster Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Khatulistiwa*,

3.

- Philpott, H. L., Nandurkar, S., Lubel, J., Gibson, P. R., & Philpott, H. (2013). *Drug-induced gastrointestinal disorders*. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100316>
- Pilz, S., Dobnig, H., Fischer, J. E., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Boehm, B. O., & März, W. (2008). *Low Vitamin D Levels Predict Stroke in Patients Referred to Coronary Angiography*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513655>
- Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszkiwicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszczyńska, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Prasetyo, Y. E., Merdana, I. M., Kardenia, I. M., & Sudira, I. W. (2019). Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Yang Diberikan Ekstrak Etanol Sarang Semut. *Buletin Veteriner Udayana*, 21, 44. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2019.v11.i01.p08>
- Pratama, M. R., & Muhartono. (2019). Dampak Mengonsumsi Alkohol terhadap Kesehatan Lambung. *Majority*, 8(2), 254–258. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2480/2436>
- Purbowati. (2014). *Pengaruh Pemberian Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus) terhadap Kadar Glukosa Darah, Profil Lipid dan Kadar MDA Pada Tikus (Rattus Norvegicus) Diabetes Melitus*. http://eprints.undip.ac.id/66809/1/Purbowati_.pdf
- Rahimah, S. B., Sastramihardja, H. S., & Sitorus, T. D. (2010). Efek Antioksidan Jamur Tiram Putih pada Kadar Malondialdehid dan Kepadatan Permukaan Sel Paru Tikus yang Terpapar Asap Rokok Antioxidant Effect of Pleurotus ostreatus on Malondialdehyde Level and Surface Density of Rat Lung Cells Exposed to Cigarette Smok. *Mkb*, 42(4), 195–202.
- Rajakumar, K., Reis, E. C., & Holick, M. F. (2013). Dosing error with over-the-counter vitamin d supplement: A risk for vitamin d toxicity in infants. *Clinical Pediatrics*, 52(1), 82–85. <https://doi.org/10.1177/0009922812439245>
- Revoni, R. F. (2018). *Pengaruh Lama Penyinaran Sinar UVB Terhadap Kadar Vitamin D2 Pada Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus)*.
- RG Mehta, X. P. F. A. G. M. R. M. (2013). Vitamin D and breast cancer: Emerging concepts. *Cancer Lett.*, 334(1), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.034>

- Ruslan, K., Reza, & Damayanti. (2011). *Effect Of Ultraviolet Radiation On The Formation of Ergocalciferol (Vitamin D2) in Pleurotus ostreatus*. 13(2), 255–261.
- Salway, J. G. (2012). *Medical biochemistry at a glance*. 169. <https://www.wiley.com/en-au/Medical+Biochemistry+at+a+Glance%2C+3rd+Edition-p-9780470654514>
- Sánchez, O., Arnau, A., Pareja, M., Poch, E., Ramírez, I., & Soley, M. (2002). Acute stress-induced tissue injury in mice: differences between emotional and social stress. *Cell Stress & Chaperones*, 7(1), 36. [https://doi.org/10.1379/1466-1268\(2002\)007<0036:asitii>2.0.co;2](https://doi.org/10.1379/1466-1268(2002)007<0036:asitii>2.0.co;2)
- Sasmito, W. A., Wijayanti, A. D., Fitriana, I., & Sari, P. W. (2015). Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal Pada Mencit Berdasarkan Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). *Indonesian Journal of Veterinary Science*, 33(2), 234–239. <https://doi.org/10.22146/jsv.17924>
- Silva-Santana, G. (2019). Compared Anatomy and Histology between Mus musculus Mice (Swiss) and Rattus norvegicus Rats (Wistar). *Preprints*, 1(1).
- Stevani, H. (2016). Modul Praktikum Farmakologi. *Kemenkes*, 29–30.
- Suzuki, Y. J. (2019). Oxidant-mediated protein amino acid conversion. *Antioxidants*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/antiox8020050>
- Takeuchi, K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol*, 18(18), 2147–2160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>
- Ticha, A. (2016). 25-OH vitamin D as a prognostic factor of chemoteraphy-induced neuropathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
- Tomita, T., Noguchi, K., Mimuro, H., Ukaji, F., Ito, K., Sugawara-Tomita, N., & Hashimoto, Y. (2004). Pleurotolysin, a novel sphingomyelin-specific two-component cytolsin from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus*, assembles into a transmembrane pore complex. *Journal of Biological Chemistry*, 279(26), 26975–26982. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402676200>
- Turner, A. G., Anderson, P. H., & Morris, H. A. (2012). Vitamin D and bone health. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72(SUPPL. 243), 65–72. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.681963>
- Vaira, D., Holton, J., Miglioli, M., Menegatti, M., Mule, P., & Barbara, L. (2018). Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri Medicine*, 115(3), 219. <https://doi.org/10.1097/00001574-199401000-00015>
- van Driel, M., & van Leeuwen, J. P. T. M. (2017). Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 453(June), 46–

51. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.008>

- Vdovíaková, K., Petrovová, E., Maloveská, M., Krešáková, L., Teleky, J., Elias, M. Z. J., & Petrášová, D. (2016). Surgical anatomy of the gastrointestinal tract and its vasculature in the laboratory rat. *Gastroenterology Research and Practice*. <https://doi.org/10.1155/2016/2632368>
- Vrecl, M., Babnik, M., Diacci, U., Benoit, E., & Frangež, R. (2015). *Effect of the Ostreolysin A/Pleurotolysin B Pore-Forming Complex on Neuroblastoma Cell Morphology and Intracellular Ca²⁺ Activity*. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu316>
- White, J. H. (2010). Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: Past, present and future. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1–2), 234–238. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2010.03.034>
- Widyastuti, N. P., & Istini, S. (2004). *Optimasi Proses Pengeringan Tepung Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus)*.
- Yang, L., He, X., Li, L., & Lu, C. (2019). Effect of vitamin D on Helicobacter pylori infection and eradication: A meta-analysis. *Helicobacter*. <https://doi.org/10.1111/hel.12655>
- Yulianto, & Amaloyah, N. (2017). *Toksikologi Lingkungan*. http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/11/Daftar-isi-ToksiologiLingkungan_k1_restu.pdf
- Zhang, L., Wu, W. K. K., Gallo, R. L., Fang, E. F., Hu, W., Ling, T. K. W., Shen, J., Chan, R. L. Y., Lu, L., Luo, X. M., Li, M. X., Chan, K. M., Yu, J., Wong, V. W. S., Ng, S. C., Wong, S. H., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Chan, M. T. V., & Cho, C. H. (2016). Critical Role of Antimicrobial Peptide Cathelicidin for Controlling Helicobacter pylori Survival and Infection. *The Journal of Immunology*, 196(4), 1799–1809. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1500021>
- Zhong, W., Shahbaz, O., Teskey, G., Beever, A., Kachour, N., Venketaraman, V., & Darmani, N. A. (2021). Mechanisms of nausea and vomiting: Current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115797>
- Ai, S., Li, C., Li, X., Jiang, T., Grzegorzec, M., Sun, C., Rahaman, M. M., Zhang, J., Yao, Y., & Li, H. (2021). A State-of-the-Art Review for Gastric Histopathology Image Analysis Approaches and Future Development. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6671417>

- Amrulloh, F. M., & Utami, N. (2016). Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. In Nurul Utami|*Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis Majority* | (Vol. 5, Issue 5). <http://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/917>
- Basyarudin. (2018). Jamur tiram. In *Высшей Нервной Деятельности*.
- Bikle, D. (2017). Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In *Chemistry and Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Bilay, V., Beregova, T., & Kukharsky, V. (2011). The influence of culinary-medicinal mushrooms: *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* and *Pleurotus ostreatus* on injuries of gastric mucosa in rats evoked by stress. *Proceedings of the 7th International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products (ICMBMP7)*, May.
- Bittencourt De Brito, B., Antônio França Da Silva, F., Soares, A. S., Pereira, A., Luísa, M., Santos, C., Sampaio, M. M., Henrique, P., Neves, M., & Freire De Melo, F. (2019). Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*, 25(37), 5578–5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
- Bloom, & Fawcet. (2007). *Buku Ajar Histologi* (H. H (ed.); 12th ed.). EGC.
- BPOM, R. (2014). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014. *Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara in Vivo*, 66–68.
- Budhi, K., Aminullah, A., Hadisaputro, S., Soemantri, A., & Suhartono, S. (2016). Kadar Oksidan yang Tinggi Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Hemolisis pada Neonatus Sepsis. *Sari Pediatri*, 14(3), 198. <https://doi.org/10.14238/sp14.3.2012.198-204>
- Calcium, I. of M. (US) C. to R. D. R. I. for V. D. and, Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Valle, H. B. Del. (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. <https://doi.org/10.17226/13050>
- Cao, X. Y., Liu, J. L., Yang, W., Hou, X., & Li, Q. J. (2015). Antitumor activity of polysaccharide extracted from *Pleurotus ostreatus* mycelia against gastric cancer in vitro and in vivo. *Molecular Medicine Reports*, 12(2). <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3648>
- Carrasco-González, J. A., Serna-Saldívar, S. O., & Gutiérrez-Urbe, J. A. (2017). Nutritional composition and nutraceutical properties of the *Pleurotus* fruiting

- bodies: Potencial use as food ingredient. In *Journal of Food Composition and Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.01.016>
- Chi, Y. C., Lee, S. L., Lai, C. L., Lee, Y. P., Lee, S. P., Chiang, C. P., & Yin, S. J. (2016). Ethanol oxidation and the inhibition by drugs in human liver, stomach and small intestine: Quantitative assessment with numerical organ modeling of alcohol dehydrogenase isozymes. *Chemico-Biological Interactions*, 258, 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.08.014>
- Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., & Mady, L. J. (2012). Vitamin D: Metabolism. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.003>
- Corrêa, R. C. G., Brugnari, T., Bracht, A., Peralta, R. M., & Ferreira, I. C. F. R. (2016). Biotechnological, nutritional and therapeutic uses of *Pleurotus* spp. (Oyster mushroom) related with its chemical composition: A review on the past decade findings. In *Trends in Food Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.012>
- Croom, E. (2012). Metabolism of xenobiotics of human environments. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 112, 31–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9>
- Czerska, M., Mikołajewska, K., Zieliński, M., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2015). Today's oxidative stress markers. *Medycyna Pracy*, 66(3), 393–405. <https://doi.org/10.13075/MP.5893.00137>
- Deepalakshmi, K., & Mirunalini, S. (2014). *Pleurotus ostreatus*: an oyster mushroom with nutritional and medicinal properties. *Journal of Biochemical Technology*, 5(2), 718–726.
- Dewi, S. R., Argo, B. D., & Ulya, N. (2018). Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak *Pleurotus ostreatus*. *Rona Teknik Pertanian*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.17969/rtp.v11i1.9571>
- Editorial. (2014). Vitamin D Supplementation in Patients. *JAMA*.
- Egra, S., Kusuma, I. W., & Arung, E. T. (2018). Kandungan Antioksidan pada Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*). *ULIN: Jurnal Hutan Tropis*, 2(2), 105–108. <https://doi.org/10.32522/ujht.v2i2.1549>
- El Shahawy, M. S., Hemida, M. H., El Metwaly, I., & Shady, Z. M. (2018). The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12081>
- Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E., & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer* 2014 14:5, 14(5), 342–357. <https://doi.org/10.1038/nrc3691>
- Fernandes, Â., Barros, L., Martins, A., Herbert, P., & Ferreira, I. C. F. R. (2015).

- Nutritional characterisation of *Pleurotus ostreatus* (Jacq. ex Fr.) P. Kumm. produced using paper scraps as substrate. *Food Chemistry*, 169, 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.027>
- Fernandes, D. C. R., & Norman, A. J. (2019). Drug-induced gastrointestinal disorders. In *Medicine (United Kingdom)* (Vol. 47, Issue 5, pp. 301–308). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.02.010>
- Fischer, K. (2019). Vitamin D. In *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00032-X>
- Fitriana, W. D., Fatmawati, S., Taslim, D., & Abstrak, E. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan terhadap DPPH dan ABTS dari Fraksi-fraksi Daun Kelor (*Moringa oleifera*).
- Franciska, A., Husaana, A., & Djaman, Q. (2021). Uji Toksisitas Subkronik Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) Kaya Vitamin D Pada Tikus Wistar Ditinjau dari Histopatologi Hepar - Unissula Repository. Universitas Islam Sultan Agung. <http://repository.unissula.ac.id/21453/>
- Frangež, R., Šuput, D., Molgó, J., & Benoit, E. (2017). Ostreolysin A/pleurotolysin B and equinatoxins: Structure, function and pathophysiological effects of these pore-forming proteins. *Toxins*, 9(4), 1–10. <https://doi.org/10.3390/toxins9040128>
- FS Cheung, F. L. J. R. (2012). Current progress in using vitamin D and its analogs for cancer prevention and treatment. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 12(6), 811–837. <https://doi.org/10.1586/era.12.53>
- Fuhrmann, D. C., & Brüne, B. (2017). Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. *Redox Biology*, 12(January), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.02.012>
- G Jones, D. P. M. K. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J. Lipid Res.*, 55(1), 13–31. <https://doi.org/10.1194/jlr.r031534>
- Glade, M. J. (2012). A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. *Nutrition*, 28(4), 344–356. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.006>
- Guanovora, N., Mallo, N. T. S., & Tomuka, D. (2016). Kecepatan rigor mortis pada intoksikasi insektisida golongan organofosfat pada kelinci. *E-CliniC*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.4.1.2016.10828>
- Györfi, J., Kovács, A., & Szabó, A. (2011). Increasing the vitamin D level of oyster mushrooms by UV light. *International Journal of Horticultural Science*, 17(4–5), 119–123. <https://doi.org/10.31421/ijhs/17/4-5/983>
- Hall, G. (2016). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*.

- Hehi, F. K. (2013). Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar Pasca Pemberian Metanol. *Jurnal E-Biomedik*, 1(2), 890–895. <https://doi.org/10.35790/ebm.1.2.2013.5475>
- Hussaana, A., & Arum, R. (2019). *Pengaruh Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus) Kaya Vitamin D terhadap Kadar MDA (Malondialdehid) Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Streptozotocin (STZ)*.
- Irianti, T., Mada, U. G., Nuranto, S., Mada, U. G., Ugm, S., & Mada, U. G. (2017). *Toksikologi Lingkungan*. November 2018, 119.
- Ives, R., & Brickley, M. (2014). New findings in the identification of adult vitamin D deficiency osteomalacia: Results from a large-scale study. *International Journal of Paleopathology*, 7, 45–56. <https://doi.org/10.1016/J.IJPP.2014.06.004>
- Joellen, W. (2012). Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2011.10.019>
- Judaki, A., Rahmani, A., Feizi, J., Asadollahi, K., & Hafezi Ahmadi, M. R. (2017). Curcumin in Combination With Triple Therapy Regimes Ameliorates Oxidative Stress and Histopathologic Changes in Chronic Gastritis-Associated Helicobacter Pylori Infection. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(3), 177–182. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-18>
- Kartika Sari, A. (2014). *Fakultas farmasi universitas jember 2014*. 105.
- Khakim, J. L. (2007). *Pengaruh jus buah pepaya (carica papaya) terhadap kerusakan histologis lambung mencit yang diinduksi aspirin*. <https://doi.org/10.5/JS/JQUERY.DATATABLES.MIN.JS>
- Khattab, F. K. I. (2007). Histological and Ultrastructural Studies on the Gastric Mucosa of Rat after Treatment with Ethylene Glycol. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 1(3), 157–168.
- Khotimah, E., & Rahayu, L. (2020). Analisa Kadar Vitamin D 25 (OH) Total Pada Pasien Usia 10–19 Tahun Yang Melakukan Pemeriksaan di Prodia Kelapa Gading-Jakarta. *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*, 10(2), 160–168. <https://doi.org/10.52643/jbik.v10i2.1039>
- Kimball, S., & Vieth, R. (2008). Case Report Self-prescribed high-dose vitamin D 3 : effects on biochemical parameters in two men. *Ann Clin Biochem*, 45, 106–110. <https://doi.org/10.1258/acb.2007.007074>
- Kristanti, A. N. (2008). *Buku ajar fitokimia / Alfinda Novi Kristanti...[et al.] (Cet.1)*. Airlangga Universitas Press.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster., J. C. (2013). Buku Ajar Patologi Robbins. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (9th ed., Vol. 53, Issue 9).

- Kwiecien, S., Jasnos, K., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Brzozowski, B., Mach, T., Wojcik, D., & Brzozowski, T. (2014). Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 613–622.
- Li, G., Zhu, L., Cao, Z., Wang, J., Zhou, F., Wang, X., Li, X., & Nie, G. (2018). A New Participant in the Pathogenesis of Alcoholic Gastritis: Pyroptosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49(1), 406–418. <https://doi.org/10.1159/000492902>
- Li, W., Huang, H., Niu, X., Fan, T., Mu, Q., & Li, H. (2013). Protective effect of tetrahydrocoptisine against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.035>
- Lisa, M., Lutfi, M., & Susilo, B. (2015). Pengaruh Suhu dan Lama Pengeringan terhadap Mutu Tepung Jamur Tiram Putih (*Plaeotus ostreatus*). *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis Dan Biosistem*, 3(3), 270–279.
- Loranthifolia, T. A. (2019). *Pengaruh Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus) yang Dipapar Sinar UV-B terhadap Jumlah Sel Osteoblas Studi Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Diinduksi Deksametason*.
- Lu, P.-J., Hsu, P.-I., Chen, C.-H., Hsiao, M., Chang, W.-C., Tseng, H.-H., Lin, K.-H., Chuah, S.-K., & Chen, H.-C. (2010). Gastric juice acidity in upper gastroin-testinal diseases. *World J Gastroenterol*, 16(43), 5496–5501. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16>
- Lull, C., Wichers, H. J., & Savelkoul, H. F. J. (2005). Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2005, Issue 2). <https://doi.org/10.1155/MI.2005.63>
- Lusiana. (2015). Potensi Antioksidasi Ekstrak Etanol Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*). *Jurnal Gradien*, 11(1), 1066–1069.
- Maria, N., Berata, K., Kardena, Ma., & Samsuri. (2017). Studi Histopatologis Lambung Tikus Putih yang Diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. *Buletin Veteriner Udayana*, 9(1), 94–99. <https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.1.94>
- Mau, J. L., Chao, G. R., & Wu, K. T. (2001). Antioxidant properties of methanolic extracts from several ear mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11). <https://doi.org/10.1021/jf010637h>
- McColl, K. E. L., El-Omar, E., & Gillen, D. (2000). *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterology Clinics of North America*, 29(3), 687–703. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70138-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70138-2)

- McKenna, M. J., & Murray, B. (2014). Vitamin D deficiency. In *Endocrinology and Diabetes: A Problem-Oriented Approach*. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8684-8_23
- Meles, D. K. (2010). Peran Uji Praktek Dalam Bidang Farmakologi. In *Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)*.
- Mut Surmeli, D., Surmeli, Z. G., Bahsi, R., Turgut, T., Selvi Ozturun, H., Atmis, V., Varli, M., & Aras, S. (2019). Vitamin D deficiency and risk of *Helicobacter pylori* infection in older adults: a cross-sectional study. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1039-1>
- Naguib, Y. M., Azmy, R. M., Samaka, R. M., & Salem, M. F. (2014). *Pleurotus ostreatus* opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-494>
- Nasution, J. (2016). Kandungan karbohidrat dan protein jamur tiram putih (*pleurotus ostreatus*) pada media tanam serbuk kayu kemiri (*aleurites moluccana*) dan serbuk kayu campuran. *Jurnal Eksakta*.
- Nurdjaman, Soejoto, Soetedjo, Sultana, M., & B, W. (2004). *Histology II*. Balai Penerbit FK Undip.
- Ota, K., Leonardi, A., Mikelj, M., Skočaj, M., Wohlschlager, T., Künzler, M., Aebi, M., Narat, M., Križaj, I., Anderluh, G., Sepčić, K., & Maček, P. (2013). Membrane cholesterol and sphingomyelin, and ostreolysin A are obligatory for pore-formation by a MACPF/CDC-like pore-forming protein, pleurotolysin B. *Biochimie*, 95(10), 1855–1864. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.012>
- Pasaribu, J., Loho, L., & Lintong, P. (2013). *Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang Diberikan Lengkuas (Alpinia galanga Willd) Setelah Diinduksi oleh Asam Mefenamat*. 1, 402–407.
- Permadi, S. N., Mulyani, S., & Hintono, A. (2012). Kadar Serat, Sifat Organoleptik, dan Rendemen Nugget Ayam Yang Disubstitusi dengan Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*). *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*.
- Persiwi, M. H., Fajar Trianto, H., Handini, M., & Pratiwi, S. E. (2017). Pengaruh Paparan Akut Formaldehid per Oral terhadap Gambaran Histopatologis Gaster Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Khatulistiwa*, 3.
- Philpott, H. L., Nandurkar, S., Lubel, J., Gibson, P. R., & Philpott, H. (2013). *Drug-induced gastrointestinal disorders*. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100316>
- Pilz, S., Dobnig, H., Fischer, J. E., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Boehm, B. O., &

- März, W. (2008). *Low Vitamin D Levels Predict Stroke in Patients Referred to Coronary Angiography*.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513655>
- Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszczyńska, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Prasetyo, Y. E., Merdana, I. M., Kardenia, I. M., & Sudira, I. W. (2019). Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Yang Diberikan Ekstrak Etanol Sarang Semut. *Buletin Veteriner Udayana*, 21, 44.
<https://doi.org/10.24843/bulvet.2019.v11.i01.p08>
- Pratama, M. R., & Muhartono. (2019). Dampak Mengonsumsi Alkohol terhadap Kesehatan Lambung. *Majority*, 8(2), 254–258.
<http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2480/2436>
- Purbowati. (2014). *Pengaruh Pemberian Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus) terhadap Kadar Glukosa Darah, Profil Lipid dan Kadar MDA Pada Tikus (Rattus Norvegicus) Diabetes Melitus*.
http://eprints.undip.ac.id/66809/1/Purbowati_.pdf
- Rahimah, S. B., Sastramihardja, H. S., & Sitorus, T. D. (2010). Efek Antioksidan Jamur Tiram Putih pada Kadar Malondialdehid dan Kepadatan Permukaan Sel Paru Tikus yang Terpapar Asap Rokok Antioxidant Effect of Pleurotus ostreatus on Malondialdehyde Level and Surface Density of Rat Lung Cells Exposed to Cigarette Smok. *Mkb*, 42(4), 195–202.
- Rajakumar, K., Reis, E. C., & Holick, M. F. (2013). Dosing error with over-the-counter vitamin d supplement: A risk for vitamin d toxicity in infants. *Clinical Pediatrics*, 52(1), 82–85. <https://doi.org/10.1177/0009922812439245>
- Revoni, R. F. (2018). *Pengaruh Lama Penyinaran Sinar UVB Terhadap Kadar Vitamin D2 Pada Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus)*.
- RG Mehta, X. P. F. A. G. M. R. M. (2013). Vitamin D and breast cancer: Emerging concepts. *Cancer Lett.*, 334(1), 95–100.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.034>
- Ruslan, K., Reza, & Damayanti. (2011). *Effect Of Ultraviolet Radiation On The Formation of Ergocalciferol (Vitamin D2) in Pleurotus ostreatus*. 13(2), 255–261.
- Salway, J. G. (2012). *Medical biochemistry at a glance*. 169.
<https://www.wiley.com/en->

au/Medical+Biochemistry+at+a+Glance%2C+3rd+Edition-p-9780470654514

- Sánchez, O., Arnau, A., Pareja, M., Poch, E., Ramírez, I., & Soley, M. (2002). Acute stress-induced tissue injury in mice: differences between emotional and social stress. *Cell Stress & Chaperones*, 7(1), 36. [https://doi.org/10.1379/1466-1268\(2002\)007<0036:asitii>2.0.co;2](https://doi.org/10.1379/1466-1268(2002)007<0036:asitii>2.0.co;2)
- Sasmito, W. A., Wijayanti, A. D., Fitriana, I., & Sari, P. W. (2015). Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal Pada Mencit Berdasarkan Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). *Indonesian Journal of Veterinary Science*, 33(2), 234–239. <https://doi.org/10.22146/jsv.17924>
- Silva-Santana, G. (2019). Compared Anatomy and Histology between *Mus musculus* Mice (Swiss) and *Rattus norvegicus* Rats (Wistar). *Preprints*, 1(1).
- Stevani, H. (2016). Modul Praktikum Farmakologi. *Kemenkes*, 29–30.
- Suzuki, Y. J. (2019). Oxidant-mediated protein amino acid conversion. *Antioxidants*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/antiox8020050>
- Takeuchi, K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol*, 18(18), 2147–2160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>
- Ticha, A. (2016). 25-OH vitamin D as a prognostic factor of chemotherapy-induced neuropathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
- Tomita, T., Noguchi, K., Mimuro, H., Ukaji, F., Ito, K., Sugawara-Tomita, N., & Hashimoto, Y. (2004). Pleurotolysin, a novel sphingomyelin-specific two-component cytolysin from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus*, assembles into a transmembrane pore complex. *Journal of Biological Chemistry*, 279(26), 26975–26982. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402676200>
- Turner, A. G., Anderson, P. H., & Morris, H. A. (2012). Vitamin D and bone health. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72(SUPPL. 243), 65–72. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.681963>
- Vaira, D., Holton, J., Miglioli, M., Menegatti, M., Mule, P., & Barbara, L. (2018). Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri Medicine*, 115(3), 219. <https://doi.org/10.1097/00001574-199401000-00015>
- van Driel, M., & van Leeuwen, J. P. T. M. (2017). Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 453(June), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.008>
- Vdoviaková, K., Petrovová, E., Maloveská, M., Krešáková, L., Teleky, J., Elias, M. Z. J., & Petrášová, D. (2016). Surgical anatomy of the gastrointestinal tract and its vasculature in the laboratory rat. *Gastroenterology Research and Practice*. <https://doi.org/10.1155/2016/2632368>

- Vrecl, M., Babnik, M., Diacci, U., Benoit, E., & Frangež, R. (2015). *Effect of the Ostreolysin A/Pleurotolysin B Pore-Forming Complex on Neuroblastoma Cell Morphology and Intracellular Ca²⁺ Activity*. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu316>
- White, J. H. (2010). Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: Past, present and future. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1–2), 234–238. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2010.03.034>
- Widyastuti, N. P., & Istini, S. (2004). *Optimasi Proses Pengeringan Tepung Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus)*.
- Yang, L., He, X., Li, L., & Lu, C. (2019). Effect of vitamin D on *Helicobacter pylori* infection and eradication: A meta-analysis. *Helicobacter*. <https://doi.org/10.1111/hel.12655>
- Yulianto, & Amaloyah, N. (2017). *Toksikologi Lingkungan*. http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/11/Daftar-isi-ToksiologiLingkungan_k1_restu.pdf
- Zhang, L., Wu, W. K. K., Gallo, R. L., Fang, E. F., Hu, W., Ling, T. K. W., Shen, J., Chan, R. L. Y., Lu, L., Luo, X. M., Li, M. X., Chan, K. M., Yu, J., Wong, V. W. S., Ng, S. C., Wong, S. H., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Chan, M. T. V., & Cho, C. H. (2016). Critical Role of Antimicrobial Peptide Cathelicidin for Controlling *Helicobacter pylori* Survival and Infection. *The Journal of Immunology*, 196(4), 1799–1809. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1500021>
- Zhong, W., Shahbaz, O., Teskey, G., Beever, A., Kachour, N., Venketaraman, V., & Darmani, N. A. (2021). Mechanisms of nausea and vomiting: Current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115797>