

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*)  
TERHADAP HISTOPATOLOGI KOLON TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG  
DIINDUKSI INDOMETASIN**

(Skripsi)

Oleh

**Muhammad Ariq Naufal  
NPM 2118011077**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*)  
TERHADAP HISTOPATOLOGI KOLON TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG  
DIINDUKSI INDOMETASIN**

Oleh

**Muhammad Ariq Naufal**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Jurusan Pendidikan Dokter**

**Fakultas Kedokteran**

**Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

Judul Skripsi

: EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN  
JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP  
HISTOPATOLOGI KOLON TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG  
DIINDUKSI INDOMETASIN

Nama Mahasiswa

: *Muhammad Ariq Naufal*

No. Pokok Mahasiswa

: 2118011077

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

**MENYETUJUI**

1. Komisi Pembimbing

  
**Dr. dr. Susianti, M.Sc.**  
NIP. 197808052005012003

  
**Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb.,M.K.M.**  
NIP. 199408252023212037

2. Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**  
NIP. 19760120200312200

## MENGESAHKAN

### 1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. Susianti, M.Sc.**



Sekretaris : **Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb.,M.K.M.**



Penguji  
Bukan Pembimbing : **dr. Novita Carolia, M.Sc.**



### 2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**

NIP. 19760120200312200

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **20 Januari 2025**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP HISTOPATOLOGI KOLON TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN”** adalah hasil karya sendiri dan tidak ada melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut dengan plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan terhadap saya.

Bandar Lampung, Januari 2025

Pembuat Pernyataan



Muhammad Ariq Naufal  
NPM.2118011077

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Metro pada tanggal 29 Agustus 2003, sebagai anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Tumiyo, S.P. dan Ibu Evi Sutami, S.Tr.Keb. Penulis memiliki dua orang adik laki-laki bernama Muhammad Hafizh Aidan dan Muhammad Arfa Rafardhan.

Pendidikan Anak Usia Dini (PAUD) diselesaikan di PAUD Azzahra Siraman pada tahun 2008, Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Aisyah Bustanul Athfal Siraman pada tahun 2010, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 1 Siraman pada tahun 2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 1 Metro pada tahun 2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Metro pada tahun 2021.

Tahun 2021, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri Tahun 2021 (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada *Lampung University Medical Research* (LUNAR) FK Unila sebagai sekretaris divisi PKM periode 2023-2024 dan *Center for Indonesian Medical Student Activities* (CIMSAs) FK Unila sebagai koordinator media divisi SCORP periode 2023-2024. Penulis merupakan asisten dosen Biokimia dan Biologi Molekuler FK Unila periode 2023-2024.

**Sebuah karya sederhana  
yang penulis persembahkan  
untuk Abi, Umi, Hafizh, Rafa,  
para guru, dan para  
sahabatku tercinta**

*“Belajarliah kamu semua, dan mengajarlah kamu  
semua, dan hormatilah guru-gurumu, serta berlaku  
baiklah terhadap orang yang mengajarkanmu.”*

(HR. Tabrani)



## SANWACANA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang maha pengasih lagi maha penyayang, yang memberikan segala nikmat dan karunia-Nya selama proses penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul “**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP HISTOPATOLOGI KOLON TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN**” adalah karya penulis yang menjadi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maha dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Dr. dr. Susianti, M.Sc., selaku Pembimbing I atas kesediannya dalam memberikan bimbingan, saran, kritik, dan motivasi kepada penulis.
4. Ibu Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb.,M.K.M., selaku Pembimbing II atas kesediannya dalam memberikan bimbingan, saran, kritik, dan motivasi kepada penulis.
5. dr. Novita Carolia, M.Sc., selaku Penguji Utama yang telah bersedia memberikan saran dan ilmu yang sangat bermanfaat.
6. Bapak Sofyan Musyabiq Wijaya, S.Gz., M.Gizi, selaku Pembimbing Akademik periode 2021-2024 yang senantiasa memberikan bimbingan, semangat, dan motivasi selama proses perkuliahan.



7. dr. Anisa Nuraisa Jausal, S.Ked.,M.K.M., selaku Pembimbing Akademik periode 2024-2025 yang senantiasa memberikan bimbingan, semangat, dan motivasi selama proses perkuliahan.
8. Seluruh dosen, staff, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan hingga proses penyusunan skripsi.
9. Abi, Umi, Hapis, dan Rafa yang senantiasa mendukung dan mendoakan penulis selama ini.
10. Mas Anggi yang telah banyak memberikan saran dan ilmu selama proses aklimatisasi dan perlakuan pada hewan coba.
11. Sahabat seperjuangan dalam penelitian ini, yaitu Adilla, Arlin, Ara, dan Nanda yang telah menemani, membantu, dan menyemangati penulis dalam menyusun skripsi ini.
12. drh. Sulinawati, Bapak Bayu Triwibowo, A.Md., dan seluruh staff Balai Veteriner Lampung yang telah membantu penulis dalam pembuatan preparat histologi dan ilmu-ilmu lainnya terkait penelitian ini.
13. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., yang telah membantu dalam proses pembacaan preparat histologi.
14. Sahabat Aksel XII IPA 8 yang senantiasa berjuang bersama penulis hingga kini (Ridwan, Anis, dan Tia).
15. Sahabat CSLAY yang selalu mewarnai hari-hari penulis (Nanda, Rifqi, Dafa, Cahya, Nabila, Karina, Farin, Arlin, Soraya, Mabhruka, dan Kamila).
16. Sahabat *The Angel's* yang selalu menemani, membantu, dan menyemangati penulis selama proses perkuliahan (Iqbal, Yudha, Yoga, Fuad, Nadhif, Hafidz, Fathir, dan Hanzhalah).
17. Sahabat *Random Crew* yang selalu menyemangati dan mendukung penulis dari jauh (Eba, Made, Andre, Ridwan, Ale, dan Dandi).
18. Keluarga besar LUNAR-MRC FK Unila yang telah menjadi wadah penulis untuk belajar dan mengembangkan relasi selama masa perkuliahan.

19. Teman-teman angkatan 2021 (Pu21n-Pi21midin) yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, terima kasih atas kebersamaannya selama proses pembelajaran di FK Unila.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis berharap skripsi ini mendapat segala bentuk kritik dan saran yang membangun dan semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, Januari 2025

Penulis

Muhammad Ariq Naufal

## ABSTRACT

### THE PROTECTIVE EFFECT OF WATER APPLE (*Syzygium aqueum*) LEAF EXTRACT ON THE HISTOPATHOLOGY OF THE COLON IN WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH INDOMETHACIN

By

MUHAMMAD ARIQ NAUFAL

**Background:** The colon is an organ which liable to disorders, such as Inflammatory Bowel Disease (IBD). One of the risk factors for IBD is excessive use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). The extract of water apple leaves (*Syzygium aqueum*) is known to have protective effects on several organs. This study aims to investigate the protective effects and dose escalation of water apple leaf extract on the histopathology of the colon in rats (*Rattus norvegicus*) induced with indomethacin.

**Methods:** This study is a laboratory experimental research using a post-test only control group design, involving 24 white rats (*Rattus norvegicus*) divided into 6 groups. Data analysis was performed using the Shapiro-Wilk test and Levene's test, followed by univariate analysis. Parametric tests, including One-Way ANOVA and Post-Hoc LSD, were subsequently conducted.

**Results:** The One Way ANOVA test proved a protective effect of the water apple leaf extract on the colon histopathology of white rats induced by indomethacin. The Post-Hoc LSD test showed significant differences between the following groups: KN and K-, KN and P1, KN and P2, K- and K+, K- and P1, K- and P2, K- and P3, K+ and P1, K+ and P2, P1 and P2, P1 and P3, and P2 and P3.

**Conclusion:** The study demonstrates the protective effects and dose-dependent benefits of water apple leaf extract on the histopathology of the colon in indomethacin-induced rats.

**Keywords:** antioxidant, histopathology of the colon, indomethacin, *Syzygium aqueum*, water apple leaf extract

## ABSTRAK

### EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP HISTOPATOLOGI KOLON TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN

Oleh

MUHAMMAD ARIQ NAUFAL

**Latar Belakang:** Kolon merupakan organ yang sering mengalami gangguan, contohnya *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Salah satu faktor risiko IBD adalah penggunaan Obat Anti Inflamasi non-Steroid (OAINS) berlebihan. Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diketahui memiliki efek protektif pada beberapa organ. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek protektif dan peningkatan dosis ekstrak daun jambu air terhadap histopatologi kolon tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi indometasin.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *post test only control group design* menggunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 6 kelompok. Analisis data dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene's test* dilanjutkan dengan analisis univariat. Selanjutnya dilakukan uji parametrik *One Way ANOVA* dan *Post-Hoc LSD*.

**Hasil:** Pada uji *One Way ANOVA* terdapat efek protektif ekstrak daun jambu air terhadap histopatologi kolon tikus putih yang diinduksi indometasin. Uji *Post-Hoc LSD* terdapat perbedaan bermakna antara kelompok KN dengan K-, KN dengan P1, KN dengan P2, K- dengan K+, K- dengan P1, K- dengan P2, K- dengan P3, K+ dengan P1, K+ dengan P2, P1 dengan P2, P1 dengan P3, dan P2 dengan P3.

**Simpulan:** Terdapat efek protektif dan peningkatan dosis ekstrak daun jambu air terhadap gambaran histopatologi kolon tikus yang diinduksi indometasin.

**Kata Kunci:** antioksidan, ekstrak daun jambu air, histopatologi kolon, indometasin, *Syzygium aqueum*

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Bagi Peneliti.....	5
1.4.2 Bagi Peneliti Lain .....	5
1.4.3 Bagi Masyarakat .....	5
1.4.4 Bagi Institusi .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Kolon .....	6
2.1.1 Anatomi Kolon .....	6
2.1.2 Fisiologi Kolon .....	7
2.1.3 Histologi Kolon .....	8
2.2 Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	9
2.2.1 Taksonomi .....	9
2.2.2 Morfologi.....	10
2.2.3 Kandungan Zat Aktif.....	11
2.3 Indometasin .....	13
2.3.1 Farmakokinetik.....	13
2.3.2 Farmakodinamik .....	13
2.3.3 Kerusakan Kolon yang Diinduksi Indometasin.....	14
2.3.4 Dosis Terapi dan Dosis Induktor Indometasin .....	14
2.4 Tikus Putih .....	15

2.5 Antioksidan dan Radikal Bebas.....	17
2.5.1 Antioksidan.....	17
2.5.2 Radikal Bebas .....	18
2.6 Kerangka Teori.....	20
2.7 Kerangka Konsep .....	21
2.8 Hipotesis.....	21
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>22</b>
3.1 Jenis dan Desain Penelitian .....	22
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	22
3.3 Subjek Penelitian .....	22
3.3.1 Populasi .....	22
3.3.2 Sampel .....	23
3.4 Desain Penelitian .....	26
3.5 Variabel Penelitian .....	26
3.5.1 Variabel Bebas.....	26
3.5.2 Variabel Terikat.....	26
3.6 Definisi Operasional.....	27
3.7 Alat dan Bahan Penelitian .....	27
3.7.1 Alat .....	27
3.7.2 Bahan .....	28
3.8 Prosedur Penelitian.....	29
3.8.1 Tahap Persiapan.....	29
3.8.2 Tahap Pengujian .....	32
3.8.3 Terminasi Tikus .....	35
3.8.4 Pembuatan Preparat Histologi .....	35
3.8.5 Pengamatan Preparat Histologi.....	37
3.9 Alur Penelitian.....	39
3.10 Pengolahan dan Analisis Data .....	40
3.10.1 Pengolahan Data .....	40
3.10.2 Analisis Data.....	40
3.11 Kaji Etik .....	41
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>43</b>
4.1 Hasil.....	43
4.1.1 Hasil Pengamatan Histopatologi.....	43

4.1.2 Hasil Skoring Histopatologi tiap Kelompok Perlakuan .....	49
4.1.3 Analisis Statistika .....	51
4.2 Pembahasan .....	54
4.2.1 Efek Protektif Ekstrak Daun Jambu Air .....	54
4.2.2 Rendemen dan Kandungan Senyawa Aktif Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) .....	58
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	59
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>60</b>
5.1 Simpulan.....	60
5.2 Saran .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>67</b>



**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Data Fisiologis Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	17
2. Definisi Operasional.....	27
3. Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	30
4. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) .....	31
5. Kriteria Skoring Histopatologi .....	38
6. Hasil Skoring Histopatologi Tiap Kelompok Perlakuan.....	50
7. Hasil Uji Normalitas Skor Histopatologi Kolon .....	51
8. Hasil <i>Levene's Test</i> Skor Histopatologi Kolon .....	52
9. Hasil Analisis Univariat Skor Histopatologi Kolon.....	52
10. Hasil Uji <i>One Way</i> ANOVA Skor Hitopatologi Kolon .....	53
11. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Skor Histopatologi Kolon.....	54

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambaran Skematik Kolon dengan Penampang <i>Coronal</i> .....	7
2. Kolon Potongan Transversal dengan Pewarnaan HE.....	9
3. Daun Jambu Air .....	10
4. Bunga dan Buah Jambu Air .....	11
5. Struktur Dasar Senyawa Flavonoid.....	12
6. Tikus Putih Galur Wistar .....	16
7. Kerangka Teori Efek Protektif Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) terhadap Histopatologi Kolon Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin.....	20
8. Kerangka Konsep .....	21
9. Alur Penelitian .....	39
10. Gambaran Histopatologi Kolon Kelompok Kontrol Normal Potongan Transversal dengan Perbesaran 200x .....	44
11. Gambaran Histopatologi Kolon Kelompok Kontrol Negatif Potongan Transversal dengan Perbesaran 200x .....	45
12. Gambaran Histopatologi Kolon Kelompok Kontrol Positif Potongan Transversal dengan Perbesaran 200x .....	46
13. Gambaran Histopatologi Kolon Kelompok Perlakuan 1 Potongan Transversal dengan Perbesaran 200x.....	47
14. Gambaran Histopatologi Kolon Kelompok Perlakuan 2 Potongan Transversal dengan Perbesaran 200x .....	48
15. Gambaran Histopatologi Kolon Kelompok Perlakuan 3 Potongan Transversal dengan Perbesaran 200x .....	49
16. Rerata Skoring Histopatologi .....	51

**DAFTAR SINGKATAN**

AAT	: <i>Analog Alfa Tokoferol</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BHT	: <i>Butylated Hidroxyanisole</i>
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
Gpx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
LC <sub>50</sub>	: <i>Lethal Concentration 50</i>
LD <sub>50</sub>	: <i>Lethal Dose 50</i>
OAINS	: <i>Obat Anti Inflamasi Non-Steroid</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SKI	: <i>Survei Kesehatan Indonesia</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
TOGA	: <i>Tanaman Obat Keluarga</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Yankestrad	: <i>Pelayanan Kesehatan Tradisional</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Kolon merupakan bagian dari traktus gastrointestinal yang meliputi kolon asendens, kolon transversum, kolon desendens, dan kolon sigmoid. Fungsi utama kolon adalah menyimpan feses sebelum proses defekasi. Secara histologis, dinding mukosa kolon terdiri atas epitel silindris selapis, kelenjar intestinal, dan lamina propria. Submukosa yang berada di bawahnya mengandung sel dan serat jaringan ikat, berbagai pembuluh darah, serta saraf. Lapisan di bawahnya adalah otot polos yang tersusun secara sirkular dan longitudinal. Salah satu kondisi medis yang sering terjadi pada kolon adalah *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) (Nigam *et al.*, 2019).

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kondisi peradangan yang terjadi di sepanjang traktus gastrointestinal, terutama di *intestinum tenue* dan *intestinum crassum*. IBD terbagi menjadi dua tipe, yaitu penyakit *Crohn* dan kolitis ulseratif (Seyedian *et al.*, 2019). Prevalensi IBD di Asia meningkat 260% sejak 1990 hingga 2019, dengan prevalensi tertinggi terdapat di Asia Timur. Insidensi IBD tertinggi terdapat pada usia 30-34 tahun (Chen *et al.*, 2023). Di Amerika Serikat, sebanyak 785.000 orang menderita penyakit *Crohn* dan 910.000 orang menderita kolitis ulseratif (Ramos & Papadakis, 2019). Data IBD di Indonesia berdasarkan laporan rumah sakit menunjukkan bahwa terdapat 5,2% kasus IBD dari seluruh tes kolonoskopi di RSCM. (Lipinwati, 2022). Data IBD di beberapa rumah sakit nasional Indonesia adalah sebagai berikut: RSUD Ulin Banjarmasin terdapat 19 kasus pada 2019 (Ranti *et al.*, 2021) dan RSUP dr. M. Djamil Padang terdapat 49 kasus pada 2022 (Aisy &

Zulkarnaini, 2023). Belum ada jurnal maupun artikel yang memuat informasi mengenai prevalensi *Inflammatory Bowel Disease* di Lampung.

Patofisiologi IBD adalah inflamasi kronis yang disebabkan oleh peran kompleks antara imunitas alami dan adaptif, ketidakseimbangan flora usus, kerusakan *barier* mukosa kolon, pelepasan mediator inflamasi, dan stres oksidatif (Xu *et al.*, 2020). Manifestasi klinis IBD dibagi dalam tiga gejala (gejala intestinal, ekstraintestinal, dan sistemik). Gejala intestinal meliputi diare kronis, mual, muntah, dan nyeri perut. Gejala ekstraintestinal meliputi uveitis, eritema nodosum, arthritis, dan kolangitis. Gejala sistemik meliputi malaise, anemia, demam, dan malnutrisi (Seyedian *et al.*, 2019). Salah satu faktor risiko IBD adalah penggunaan Obat Anti Inflamasi non-Steroid (OAINS) yang tidak tepat (Shanmugam *et al.*, 2020).

Obat Anti Inflamasi non-Steroid (OAINS) memiliki mekanisme aksi menghambat biosintesis prostaglandin yang dapat meredakan rasa nyeri. OAINS memiliki mekanisme lain berupa penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang memiliki peran dalam proteksi mukosa kolon (Panchal & Sabina, 2023). Salah satu contoh OAINS adalah indometasin. Pemberian Indometasin dengan dosis 30 mg/kg berat badan dapat memicu aktivitas makrofag yang melepaskan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Maity *et al.*, 2021). Peningkatan produksi ROS ini dapat mengakibatkan peningkatan stres oksidatif jaringan yang memicu peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid tersebut menyebabkan terjadinya kematian sel yang berujung pada peradangan dan kerusakan pada jaringan kolon (Sahoo *et al.*, 2023).

Salah satu sumber daya alam yang melimpah di Indonesia adalah keanekaragaman jenis tumbuhan. Masyarakat banyak memanfaatkan sumber daya alam berupa tanaman untuk keperluan pengobatan tradisional. Menurut data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, sebanyak 32,5% masyarakat Indonesia memanfaatkan Pelayanan Kesehatan Tradisional

(Yankestrad) sebagai opsi pengobatan dan sebanyak 10% masyarakat Indonesia menanam dan memanfaatkan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) sebagai opsi pengobatan sehari-hari. Salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan masyarakat adalah jambu air. Jambu air adalah tanaman buah dengan nama ilmiah *Syzygium aqueum* yang masih satu genus dengan jambu biji, jambu bol, jamblang, dan cengkeh (Tjitrosoepomo, 2016).

Jambu air sering dimanfaatkan buahnya untuk dikonsumsi sebagai camilan. Beberapa masyarakat juga memanfaatkan daunnya sebagai pengobatan tradisional. Daun jambu air yang masih muda biasanya direbus bersamaan dengan tanaman herbal lain kemudian air rebusannya diminum. Masyarakat percaya bahwa rebusan daun jambu air dapat meringankan masalah pencernaan. Ekstrak daun jambu air mengandung flavonoid, terpenoid, alkaloid, saponin, dan fenolik (Noviani *et al.*, 2021). Flavonoid merupakan salah satu senyawa bioaktif yang terkandung dalam jambu air. Flavonoid terkandung dalam hampir seluruh bagian tumbuhan seperti daun, bunga, batang, buah, dan akar dengan kadar tertinggi terdapat pada daun (Tommy *et al.*, 2022).. Kandungan flavonoid pada daun jambu air dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan yaitu melalui mekanisme primer dengan mendonorkan ion  $H^+$  kepada *reactive oxygen species* (ROS) sehingga menetralkan efek reaktif dari ROS (Zaen & Ekayanti, 2022).

Penelitian mengenai efek protektif daun jambu air pernah dilakukan sebelumnya oleh Tandi (2017) yang menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun jambu air dengan dosis 100mg/KgBB efektif sebagai nefroprotektor pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Penelitian lain oleh Sobeh *et al.* (2018) menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun jambu air dengan dosis 200mg/KgBB memiliki efek hepatoprotektif pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*. Bagian daun dipilih karena daun merupakan bagian tumbuhan yang memiliki kandungan flavonoid terbanyak. Penelitian oleh Tommy *et al.* (2022) menunjukkan bahwa kadar flavonoid pada

daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) lebih tinggi daripada bagian batang dan akar. Hasil serupa ditemukan oleh Egarani *et al.* (2020) di mana flavonoid pada daun kitolod (*Isotoma longiflora*) lebih banyak dibandingkan pada batang, akar, bunga, dan buah. Studi toksisitas ekstrak daun jambu air pernah diteliti oleh Manaharan, *et al.* (2014) bahwa pemberian ekstrak daun jambu air dengan dosis 2000mg/kgBB selama 14 hari dan 200mg/kgBB selama 28 hari belum menimbulkan efek toksik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley*.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebagai hewan coba. Substansi yang digunakan sebagai agen induksi yaitu indometasin dengan administrasi peroral menggunakan sonde lambung. Mengingat meningkatnya prevalensi IBD di Indonesia dan terdapat bukti bahwa ekstrak etanol daun jambu air memiliki efek protektif terhadap inflamasi membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efek protektif serta pengaruh peningkatan dosis ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

## 1.2 Perumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Apakah ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki efek protektif terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin?
2. Apakah terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin?



### **1.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.
2. Mengetahui pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan, pemahaman, dan pengalaman penulis dalam membuat studi eksperimental dan menulis artikel ilmiah.

#### **1.4.2 Bagi Peneliti Lain**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian lebih lanjut terutama mengenai pemanfaatan ekstrak daun jambu air terhadap organ lain.

#### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang pemanfaatan ekstrak daun jambu air sebagai pengobatan alternatif.

#### **1.4.4 Bagi Institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang ingin meneliti topik serupa.

## BAB II

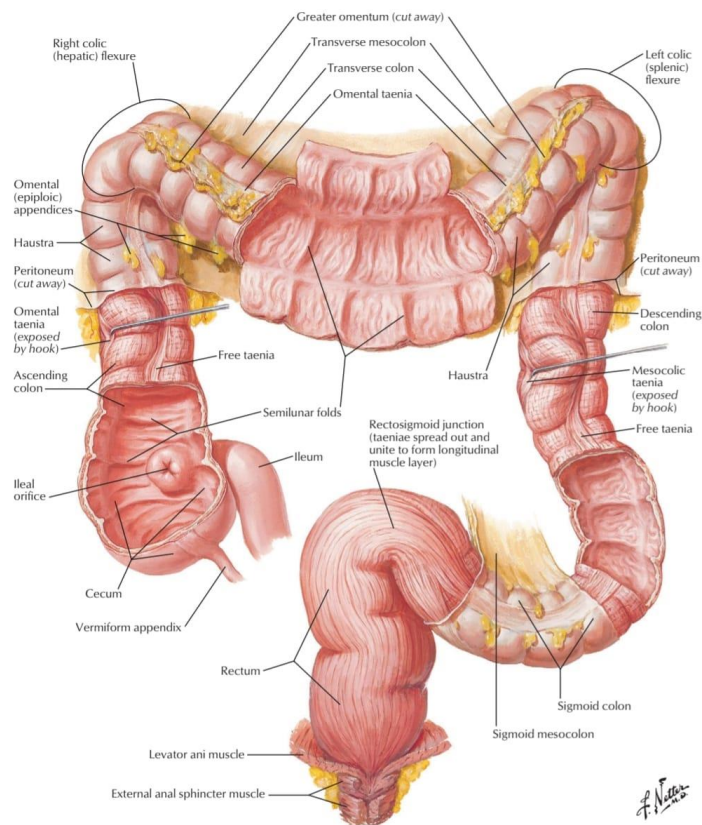
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kolon

##### 2.1.1 Anatomi Kolon

Kolon merupakan bagian terpanjang dari usus besar (*intestinum crassum*). Kolon terbagi atas kolon ascendens, kolon transversum, kolon descendens, dan kolon sigmoid. Kolon memiliki tiga struktur yang khas, yaitu terdapat tiga taenia (otot longitudinal) dan juga haustra. Terdapat juga *appendices epiploicae* yang merupakan proyeksi lemak dari jaringan lemak subserosa (Paulsen & Waschke, 2015).

Kolon ascendens dan kolon transversum diperdarahi oleh *A. Colica dextra* dan *A. Colica media* dari *A. Mesenterica superior* yang beranastomosis. Sedangkan kolon descendens dan kolon sigmoid diperdarahi oleh *A. Colica sinistra* dan *Aa. Sigmoidae* dari *A. Mesenterica inferior*. Nama dan perjalanan vena-vena kolon sama seperti arterinya (Tortora & Derrickson, 2016). Pada kolon ascendens dan kolon transversum, terdapat pembuluh limfe yang bermuara ke *nodi lymphoidei mesentrici superior*. Sedangkan pada kolon descendens dan kolon sigmoid, pembuluh limfe akan bermuara di *nodi lymphoidei mesentrici inferior*. Kolon descendens diinervasi oleh divisi sakrum sistem saraf parasimpatis. Kolon transversum diinervasi dari *plexus mesentericus superior*, sedangkan kolon descendens diinervasi oleh *plexus mesentericus inferior* (divisi kranial/sakrum sistem saraf parasimpatis). Inervasi saraf parasimpatis memicu gerakan peristaltik dan perfusi usus, sedangkan inervasi saraf simpatis sebaliknya (Paulsen & Waschke, 2015).



**Gambar 2.1** Gambaran Skematik Kolon dengan Penampang *Coronal*

Sumber: (Netter, 2014)

### 2.1.2 Fisiologi Kolon

Kolon biasanya menerima sekitar 500 mL kimus dari ileum perhari. Kolon bekerja dengan cara mengekstraksi air dan ion-ion dari isi lumennya sehingga membentuk feses untuk dikeluarkan dari tubuh (Barrett *et al.*, 2015). Fungsi utama dari kolon adalah untuk menyerap air dan menyimpan feses sebelum defekasi. Substrat yang tidak tercerna seperti selulosa akan membentuk sebagian besar massa feses yang nantinya akan digerakkan menggunakan gerak peristaltik menuju ke rektum (Sherwood, 2016).

Gerakan peristaltik kolon terdiri dari gerakan mendorong dan mencampur serta bersifat lambat. Gerakan mencampur (hastrasi) dilakukan dengan cara otot sirkular berkontraksi dan menyempitkan lumen kolon hingga hampir tersumbat dan disaat yang bersamaan otot

longitudinal berkontraksi menyebabkan bagian yang tidak berkontraksi akan menonjol ke luar. Gerakan mencampur akan mencapai intensitas puncaknya dalam waktu 30 detik dan akan perlahan berkurang hingga hilang dalam 60 detik. Gerakan mendorong terjadi ketika terbentuk cincin konstiksi di proksimal yang diikuti oleh relaksasi otot di bagian distal. Gerakan ini akan mendorong feces secara progresif menuruni kolon. Satu gerakan mendorong biasanya terjadi selama 10-30 menit. Jika sudah banyak feces yang mencapai rektum maka akan timbul keinginan defekasi (Hall, 2019).

### **2.1.3 Histologi Kolon**

Lapisan dasar mukosa pada kolon memiliki kemiripan dengan yang terdapat di usus halus. Mukosa kolon terdiri dari epitel silindris selapis, kripta Lieberkühn, lamina propria, dan muskularis mukosa. Tepat di bawahnya, submukosa menyimpan jaringan ikat, pembuluh darah, dan ujung-ujung saraf. Muskularis eksterna tersusun atas dua lapisan otot polos, sementara lapisan serosa yang meliputi peritoneum visceral dan mesenterium menutupi kolon transversum dan kolon sigmoid. Modifikasi-modifikasi tertentu pada dinding kolon membedakannya dari bagian lain dalam saluran gastrointestinal. (Eroschenko, 2015).

Kolon tidak memiliki vili atau plika sirkularis dikarenakan kolon tidak perlu lagi menyerap nutrisi. Kolon memiliki permukaan mukosa yang bersifat licin. Pada kolon yang tidak melebar, mukosa dan submukosa menunjukkan banyak lipatan sementara. Nodus limfoid ditemukan di lamina propria dan submukosa kolon (Mescher, 2016).

Pada muskularis eksterna kolon, lapisan otot polos mengalami modifikasi. Otot sirkularis interna tampak tetap utuh pada dinding kolon, sementara itu lapisan otot polos longitudinal eksterna terpecah menjadi tiga pita memanjang yang disebut taenia coli. Di antara taenia coli, terdapat lapisan otot longitudinal eksterna yang tipis dan terkadang tidak menyambung secara utuh. Sel-sel ganglion parasimpatis dari

pleksus *Auerbach* terletak di antara kedua lapisan otot polos tersebut. (Eroschenko, 2015).

Kolon memiliki epitel silindris selapis yang mengandung sel absorptif kolumnar. Terdapat juga sel goblet yang menyimpan mukus yang jumlahnya meningkat ke arah distal kolon. Kelenjar intestinal dapat terpotong memanjang, melintang, maupun oblik (Eroschenko, 2015).



**Gambar 2.2** Kolon Potongan Transversal dengan Pewarnaan HE  
Sumber: (Eroschenko, 2015)

## 2.2 Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

### 2.2.1 Taksonomi

Jambu air (*Syzygium aqueum*) adalah tanaman buah yang berasal dari famili *Myrtaceae*. Tumbuhan ini masih satu genus dengan jambu Semarang (*Syzygium samarangense*), jambu bol (*Syzygium malaccense*), jamblang (*Syzygium cumini*), dan cengkeh (*Syzygium aromaticum*). Klasifikasi jambu air adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Myrtales
Famili	: Myrtaceae

Genus : *Syzygium*  
Spesies : *Syzygium aqueum*  
(Tjitrosoepomo, 2016)



**Gambar 2.3** Daun Jambu Air  
Sumber: Dokumen Penelitian

### 2.2.2 Morfologi

Jambu air adalah tumbuhan pohon dengan tinggi 5-10 meter, berakar tunggang, batang bercabang pendek dan tidak teratur serta berdiameter 30-50 cm. Daun jambu air berbentuk oval dengan ujung yang runcing. Bunga jambu air berwarna putih krem hingga putih kehijauan, dengan diameter sekitar 2,5 hingga 3,5 cm. Panjang kelopak bunga berkisar 7 mm, sedangkan panjang *calyx* mencapai 5 mm. Sekitar 3-7 bunga akan muncul dari setiap ketiak daun. Buah jambu air berbentuk layaknya piramida tumpul dengan warna mulai dari putih hingga merah terang, berukuran sekitar 1,5x2,5 cm. Buah jambu air memiliki sekitar 1 hingga 6 biji dan daging buahnya yang beraroma khas. Daging buahnya memiliki beragam warna seperti putih, hijau, hijau muda, merah muda,

hingga merah ketika matang dan memiliki banyak kandungan air serta memiliki rasa asam hingga manis (Anggraheni *et al.*, 2019).

Jambu air tumbuh subur pada iklim tropis pada ketinggian 0-500 meter di atas permukaan laut dengan rerata curah hujan 500-1000 mm/tahun pada suhu 18-28°C. Jambu air membutuhkan cahaya matahari setidaknya 6 jam tiap hari untuk dapat melakukan fotosintesis dengan normal. Jambu air membutuhkan tanah yang mengandung banyak materi organik dengan pH 5,5 hingga 7,5. Jambu air tersebar di berbagai negara meliputi daerah Semenanjung Malaya, Indonesia, Filipina, dan pulau lainnya di Asia Pasifik (Pujiastuti, 2015).



**Gambar 2.4** Bunga dan Buah Jambu Air  
Sumber: (Sushma *et al.*, 2015)

### 2.2.3 Kandungan Zat Aktif

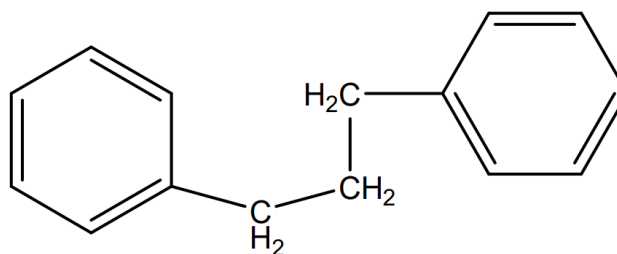
Menurut Noviani *et al.* (2021) ekstrak daun jambu air mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, saponin, dan fenolik. Flavonoid adalah senyawa turunan dari polifenol yang memiliki efek farmakologis sebagai antioksidan, antipenuaan, anti-inflamasi, antivirus, dan lain-lain (Hepni, 2019). Daun jambu air mengandung tiga senyawa flavonoid: *myrisetin-3-O-rhamnoside*, *floretin*, dan *europetin-3-O-rhamnoside*. Senyawa *myrisetin-3'-O-rhamnoside* dan *europetin-3-O-rhamnoside* terbukti memiliki aktivitas antioksidan. Senyawa-senyawa tersebut tergolong ke dalam kelompok polifenol dan tanin yang memiliki sifat antioksidan



(Hariyati *et al.*, 2015). Flavonoid pada sel tumbuhan terikat pada gula sebagai glikosida (Faramayuda *et al.*, 2023).

Senyawa flavonoid paling banyak terdapat pada daun. Penelitian yang dilakukan oleh Tommy *et al.* (2022) menunjukkan bahwa kadar flavonoid pada daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan metode spektrofotometer UV-Vis sebesar 44,970% dan 38,306%, pada batang sebesar 20,403% dan 3,959%, dan pada akar sebesar 21,381% dan 3,289% sebagai nilai *gallate acid* (EAG) dan *quercetin* (EK). Hasil serupa ditemukan oleh Egarani *et al* (2020) di mana kadar flavonoid pada tanaman kitolod (*Isotoma longiflora*) ditentukan menggunakan metode *Folin-Ciocalteu*. Hasilnya didapatkan konsentrasi flavonoid pada daun sebesar 10,48 ppm, akar sebesar 0,53 ppm, batang sebesar 0,72 ppm, bunga sebesar 1,1 ppm, dan buah sebesar 2,27 ppm.

Mekanisme senyawa flavonoid sebagai antioksidan dapat berfungsi secara primer dan tersier. Flavonoid berperan sebagai antioksidan primer dengan proses transfer ion hidrogen ( $H^+$ ), yang dapat menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) yang bermuatan negatif sehingga dapat menetralkan sifat toksik pada ROS. Secara tersier, flavonoid menaikkan sensitivitas antioksidan endogen. Berdasarkan mekanisme kerja tersebut, senyawa fenol berperan sebagai antioksidan sekunder, berfungsi sebagai antioksidan alami pada tumbuhan (Zaen & Ekayanti, 2022).



**Gambar 2.5** Struktur Dasar Senyawa Flavonoid  
Sumber: (Ningsih *et al.*, 2023)

## 2.3 Indometasin

### 2.3.1 Farmakokinetik

Menurut Katzung (2020), hampir semua Obat Antiinflamasi non Steroid (OAINS) termasuk indometasin adalah asam organik lemah. Sebagian besar obat diserap dengan baik dan makanan tidak secara substansial mengubah bioavailabilitasnya. Indometasin akan mencapai konsentrasi puncaknya di plasma dalam waktu 0,5-2 jam dengan administrasi peroral. Indometasin didistribusikan ke cairan sinovial, sistem saraf pusat, plasenta, dan juga hingga kelenjar mammae. Volume distribusi indometasin sebesar 0,34-1,57 L/Kg (Licatan & Amiths, 2018). Indometasin memiliki waktu paruh 4-5 jam dengan persentase ekskresi obat tanpa berubah di urin sebesar 16%. Indometasin dimetabolisme melalui famili enzim P450 CYP3A atau CYP2C di hepar. Indometasin kemudian diekskresikan di empedu dan mengalami reabsorpsi (sirkulasi enterohepatik) dengan derajat yang bervariasi. Indometasin yang tidak direabsorpsi akan diekskresikan oleh ginjal (Katzung, 2020).

Semakin banyak obat yang direabsorpsi secara sirkulasi enterohepatik, maka semakin berisiko saluran cerna mengalami iritasi. Pemberian Indometasin dengan jangka waktu lama dapat meningkatkan risiko inflamasi saluran cerna (Shabrina *et al.*, 2024). Indometasin juga terikat kepada albumin. Indometasin dapat ditemukan di cairan sinovial setelah pemberian obat berulang. Itulah mengapa indometasin sering digunakan sebagai terapi simptomatik rheumatoid arthritis (Katzung, 2020).

### 2.3.2 Farmakodinamik

Indometasin termasuk ke dalam OAINS non selektif dan diserap oleh epitel mukosa usus halus dan bekerja dengan cara menghambat produksi dua enzim, yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim COX-1 umumnya ditemukan pada lambung, saluran gastrointestinal, trombosit, dan pembuluh darah. COX-2 dapat dijumpai pada lokasi peradangan. Inhibisi COX-2 akan menghambat prostaglandin yang akan meringankan rasa nyeri, peradangan, dan demam. Sedangkan

inhibisi COX-1 akan menghambat sintesis prostaglandin E2 (PGE2) sebagai sitoprotektor (Katzung, 2020).

### **2.3.3 Kerusakan Kolon yang Diinduksi Indometasin**

Salah satu mekanisme aksi indometasin adalah inhibisi enzim COX-1. Inhibisi enzim ini akan menghambat sintesis prostaglandin E2 (PGE2). Prostaglandin E2 memiliki aksi protektif dengan meningkatkan aliran darah ke mukosa dan meningkatkan sintesis mukus yang melapisi dan melindungi dinding kolon dari kerusakan. Jika PGE2 dihambat, mukosa kolon menjadi lebih rentan terkena iritasi (Shu *et al.*, 2019). Indometasin juga akan menginhibisi fosforilasi oksidatif Adenosin Trifosfat (ATP) di mitokondria. Penghambatan fosforilasi oksidatif akan mengakibatkan peroksidasi lipid yang akan menghancurkan sel. Sel yang hancur tersebut akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif. Stres oksidatif dalam jaringan akan menyebabkan peroksidasi lipid sehingga merusak epitel kolon (Madkhali *et al.*, 2023).

Penelitian yang dilakukan Herminghaus *et al* (2020) dengan indometasin mendukung data klinis yang menunjukkan bahwa indometasin menyebabkan kerusakan tidak hanya pada saluran pencernaan bagian atas tetapi juga pada saluran pencernaan bagian bawah. Inflamasi traktus gastrointestinal bagian bawah dapat menyebabkan *inflammatory bowel disease* (IBD). IBD memicu peradangan yang diiringi dengan gejala gastrointestinal berat seperti diare, pendarahan, nyeri perut, penurunan berat badan, anemia, edema, dan perdarahan, serta ulserasi pada mukosa dan submukosa kolon dan rektum (Shanmugam *et al.*, 2020).

### **2.3.4 Dosis Terapi dan Dosis Induktor Indometasin**

Indometasin sering digunakan untuk meredakan nyeri pada penyakit kronis seperti *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan gout. Dosis yang lazim digunakan adalah 50 mg tiga kali sehari. Dosis maksimal indometasin pada manusia adalah 200 mg perhari (Niesa *et al.*, 2021). Dikarenakan sifatnya yang non-selektif terhadap sikloksigenase,

indometasin harus diminum setelah makan. Indometasin tersedia dalam bentuk kapsul, suppositoria, dan tetes mata (Licatan & Amiths, 2018).

Indometasin memiliki nilai LD<sub>50</sub> sebesar  $12.5 \pm 1.15$  mg/kgBB pada percobaan selama 7 hari pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penelitian yang dilakukan oleh Taiwo dan Conteh (2008) menyebutkan bahwa indometasin dengan dosis 83 mg/kgBB secara peroral dapat membunuh tikus putih dan mencit dalam waktu 24-96 jam. Indometasin dosis letal terbukti dapat menghambat fosforilasi oksidatif, menekan biosintesis mukopolisakarida, dan memicu stres oksidatif tingkat seluler. Hal ini dapat menginduksi nekrosis, erosi, dan ulserasi pada mukosa traktus gastrointestinal yang dapat memicu perforasi dan pendarahan yang berakhir pada kematian. Indometasin dapat memicu inflamasi pada traktus gastrointestinal pada tikus dengan dosis 30 mg/kgBB (Maity *et al.*, 2021).

#### **2.4 Tikus Putih**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah hewan coba yang termasuk ke dalam ordo *rodentia*. Hampir 80% penelitian eksperimental yang menggunakan hewan dilakukan menggunakan hewan pengerat dengan alasan biaya, perawatan yang cukup mudah, serta cocok digunakan dalam berbagai jenis penelitian (Sengupta, 2013).



**Gambar 2.6** Tikus Putih Galur Wistar  
Sumber: Dokumen Penelitian

Taksonomi tikus putih adalah sebagai berikut.

- Kingdom : *Animalia*
- Filum : *Chordata*
- Kelas : *Mamalia*
- Ordo : *Rodensia*
- Subordo : *Sciurugnathi*
- Famili : *Muridae*
- Genus : *Rattus*
- Spesies : *Rattus norvegicus*

**Tabel 2.1** Data Fisiologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Karakteristik	Data Fisiologis
Suhu tubuh	37°C
Laju pernapasan	75-115 kali/menit
Denyut nadi	260-400 denyut/menit
Berat saat lahir	5 g
Masa perkawinan	12-16 bulan
Berat dewasa (jantan)	450-550 g
Berat dewasa (betina)	250-300 g
Harapan hidup	2,5-3,5 tahun
Lama kehamilan	21-23 hari
Menopause	15-18 bulan
Kromosom	2n=42
Aktivitas	Nokturnal

Sumber: (Wati *et al.*, 2024)

## 2.5 Antioksidan dan Radikal Bebas

### 2.5.1 Antioksidan

Antioksidan merupakan substrat yang dalam konsentrasi rendah dapat menunda atau menghambat proses oksidasi suatu substrat seperti radikal bebas. Antioksidan dapat menghambat proses oksidasi melalui tiga mekanisme, yaitu mekanisme primer, sekunder, dan tersier. Prinsip kerja antioksidan primer adalah mencegah pembentukan radikal bebas baru dengan cara mengubah radikal bebas menjadi molekul lain yang lebih stabil menggunakan prinsip transfer elektron dan hidrogen. Transfer elektron dilakukan dengan cara mendonorkan elektron ke senyawa radikal bebas yang tidak memiliki pasangan elektron. Transfer hidrogen dilakukan dengan cara mendonorkan ion hidrogen ( $H^+$ ) ke radikal bebas yang bermuatan negatif. Contoh antioksidan primer adalah *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (Gpx) (Andriani & Murtisiwi, 2020).

Antioksidan sekunder memiliki mekanisme kerja mengkelat (*chelating*). Logam yang berperan sebagai agen prooksidan akan menangkap radikal bebas dan mencegah reaksi oksidasi berantai. Ion logam yang bersifat radikal bebas akan dijepit oleh antioksidan sehingga ion tersebut tidak dapat bereaksi dengan senyawa lain di tubuh. Contoh antioksidan sekunder adalah EDTA, asam sitrat, dan senyawa turunan asam fosfat (Sayuti & Yenrina, 2015).

Antioksidan tersier bekerja dengan memperbaiki kerusakan biomolekuler akibat radikal bebas di tingkat seluler. Antioksidan tersier bersifat regeneratif. Contoh antioksidan tersier adalah metionin sulfida reduktase, protease, lipase, dan transferase. (Sayuti & Yenrina, 2015).

Berdasarkan asal produksinya, antioksidan dapat dikategorikan menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan eksogen. Antioksidan endogen dihasilkan secara alami oleh tubuh, sedangkan antioksidan eksogen berasal dari sumber luar. Contoh antioksidan endogen meliputi *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (Gpx), sedangkan contoh antioksidan eksogen antara lain vitamin E, vitamin C, provitamin A, organosulfur, statin, niasin, *phycocyanin*, dan flavonoid (Sayuti & Yenrina, 2015). Berdasarkan sumbernya, antioksidan eksogen dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu antioksidan alami dan sintetis. Antioksidan alami mencakup vitamin A, C, dan E. Sedangkan contoh antioksidan sintetis meliputi *butil hidroksi anisol* (BHA), *butil hidroksi toluen* (BHT), serta *analog alfa tokoferol* (AAT) (Ibroham *et al.*, 2022).

Antioksidan dengan konsentrasi yang tinggi dapat berubah aktivitasnya menjadi prooksidan yang bersifat merusak seperti radikal bebas. Prooksidan mampu menurunkan tingkat glutathione dan menimbulkan efek hepatotoksik. Konsumsi antioksidan eksogen perlu diperhatikan dosisnya agar tidak memicu aktivitas prooksidan (Nurkhasanah *et al.*, 2023).

### 2.5.2 Radikal Bebas

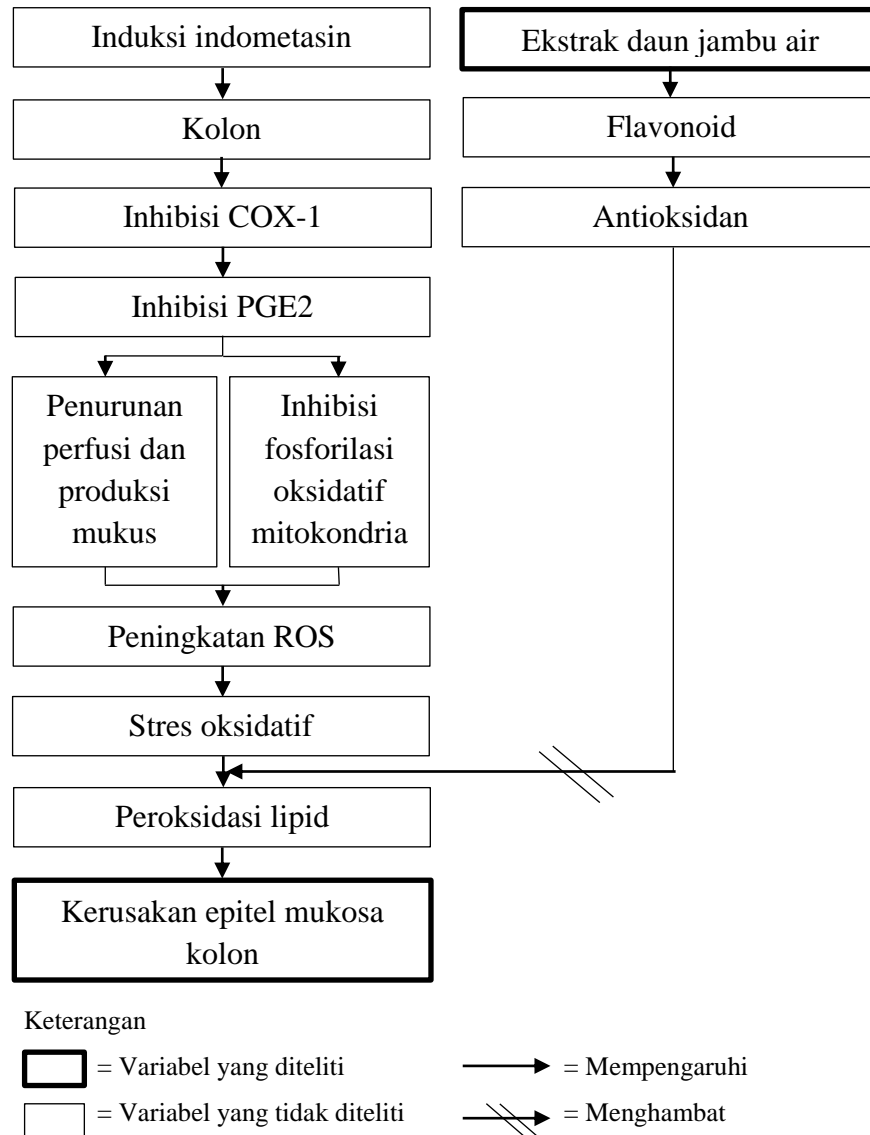
Radikal bebas adalah zat yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan yang bersifat tidak stabil, berumur pendek, dan reaktif. Radikal bebas akan terus menerus mencari pasangan elektron untuk berikatan dan mencapai keadaan stabil. Radikal bebas dapat mengambil elektron dari lipid, asam amino, dan DNA tubuh sehingga menimbulkan stres oksidatif yang berujung kerusakan organ (Yuslianti, 2017).

Salah satu contoh radikal bebas antara lain superoksida ( $O_2\bullet$ ), radikal oksigen ( $O_2\bullet\bullet$ ), alkoksi radikal ( $RO\bullet$ ), radikal peroksi ( $ROO\bullet$ ), nitrat

oksida (nitrogen monoksida) ( $\text{NO}\bullet$ ), oksigen singlet ( $^1\text{O}_2$ ), hidroksil ( $\text{OH}\bullet$ ), dan nitrogen dioksida ( $\text{NO}_2\bullet$ ). Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah turunan radikal seperti singlet oksigen dan hidrogen peroksida (Suryanto & Frenly, 2019). Sebagian besar ROS diproduksi dalam sel melalui mitokondria (Simanjuntak & Zulham, 2020). Radikal bebas dibentuk melalui tiga tahap reaksi, yakni inisiasi, propagasi, dan terminasi. Pada tahap inisiasi, oksidasi asam lemak (RH) oleh oksigen triplet menghasilkan radikal lemak ( $\text{R}\bullet$ ) dan radikal peroksida ( $\text{HOO}\bullet$ ) dengan bantuan inisiator berupa cahaya atau panas. Selanjutnya, pada tahap propagasi, radikal lemak ( $\text{R}\bullet$ ) mengalami oksigenasi yang menghasilkan radikal peroksida ( $\text{ROO}\bullet$ ). Radikal peroksida ( $\text{ROO}\bullet$ ) dapat bereaksi dengan asam lemak (RH) dan menghasilkan kembali radikal lemak ( $\text{R}\bullet$ ). Reaksi ini merupakan reaksi berantai yang akan terus berlanjut. Pada tahap terminasi, senyawa radikal akan bereaksi dengan radikal lain dan potensi propagasinya menurun. Radikal peroksida ( $\text{ROO}\bullet$ ) dapat bereaksi dengan radikal peroksida lainnya membentuk senyawa non radikal (Sayuti & Yenrina, 2015). Radikal bebas dapat memicu timbulnya spesies reaktif tambahan lainnya melalui mekanisme peroksidasi lipid seperti reaktif aldehida malondialdehida dan 4-hidroksinonenal (Checa & Aran, 2020).

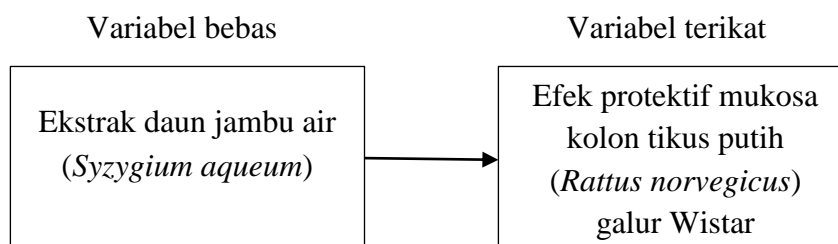


## 2.6 Kerangka Teori



**Gambar 2.7** Kerangka Teori Efek Protektif Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) terhadap Histopatologi Kolon Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 2.8** Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

- H0: Tidak terdapat efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

H1: Terdapat efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.
- H0: Tidak terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

H1: Terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis dan Desain Penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian *true experimental* menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebagai hewan uji. Desain penelitian yang digunakan adalah *the randomized post test only control group design*.

#### **3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan September hingga Desember 2024. Daun jambu air didapatkan dari Unit Pengelolaan Benih Tanaman Buah Pekalongan, Lampung Timur. Determinasi tanaman, pembuatan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*), penentuan massa jenis, dan uji fitokimia dilakukan di Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung. Pemeliharaan hewan uji (tikus putih jantan galur Wistar) dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terminasi tikus, pembuatan preparat, dan pengamatan preparat dilakukan di Balai Veteriner Lampung. Validasi hasil pengamatan preparat kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

#### **3.3 Subjek Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Sampel yang digunakan adalah tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berikut.

### 3.3.1.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang digunakan pada sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar adalah sebagai berikut.

- a. Tikus putih berkelamin jantan
- b. Berat badan berada pada kisaran 150-200 gram
- c. Tikus terlihat sehat, tidak ada deformitas anatomis, dan bergerak aktif
- d. Usia 8-12 minggu

### 3.3.1.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi yang digunakan pada sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar adalah sebagai berikut.

- a. Berat badan tikus turun secara drastis lebih dari 10% saat periode penelitian
- b. Tikus sakit ditandai dengan penampakan rambut kusam, botak, atau rontok, aktivitas berkurang, serta keluarnya eksudat yang tidak normal
- c. Tikus mati selama masa penelitian

## 3.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Tiga kelompok adalah *control group* dan tiga kelompok lain adalah *experimental group*.

### 3.3.2.1 Besar Sampel

Sampel penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Tikus kemudian dibagi ke dalam 6 kelompok yang terdiri dari 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan sebagai berikut.

- a. Kelompok kontrol normal (KN) yang hanya diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*

- b. Kelompok kontrol negatif (K-) yang diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum* serta diinduksi indometasin 30 mg/kgBB selama 14 hari secara peroral
- c. Kelompok kontrol positif (K+) yang diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diinduksi indometasin 30 mg/kgBB dan diberikan vitamin C 9 mg/kgBB bersamaan selama 14 hari secara peroral
- d. Kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diinduksi indometasin 30 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun jambu air dengan dosis 100 mg/kgBB bersamaan selama 14 hari secara peroral
- e. Kelompok perlakuan 1 (P2) yang diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diinduksi indometasin 30 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun jambu air dengan dosis 300 mg/kgBB bersamaan selama 14 hari secara peroral
- f. Kelompok perlakuan 1 (P3) yang diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*, diinduksi indometasin 30 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun jambu air dengan dosis 900 mg/kgBB bersamaan selama 14 hari secara peroral

Penentuan jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus Federer (Federer, 1967), yaitu:

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

Dengan nilai t adalah jumlah kelompok dengan nilai sebesar 5, maka nilai n (jumlah sampel) yang memenuhi dapat dihitung sebagai berikut.

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

$$(n-1) (6-1) \geq 15$$

$$(n-1) 5 \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan:

t: Jumlah kelompok perlakuan

n: Jumlah sampel untuk satu kelompok perlakuan

Besar sampel (n):  $t \times n = 6 \times 4 = 24$  ekor tikus.

Berdasarkan perhitungan didapatkan  $n \geq 4$ . Penelitian ini membutuhkan minimal 4 ekor tikus tiap kelompok, sehingga pada penelitian ini dibutuhkan minimal 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* eksperimen, maka setiap kelompok diberikan tambahan sampel dengan rumus sebagai berikut.

$$N = \frac{n}{(1 - f)}$$

Keterangan:

N: Besar sampel koreksi

n : Besar sampel awal

f : Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Dengan menggunakan rumus di atas, maka didapatkan hasil perhitungan berupa:

$$N = \frac{n}{(1 - f)}$$

$$N = \frac{4}{(1 - 10\%)}$$

$$N = \frac{4}{(1 - 0,1)}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,4 \rightarrow 5$$

Berdasarkan hasil perhitungan di atas, jumlah sampel yang digunakan pada setiap kelompok adalah 5 ekor tikus. Sehingga jumlah tikus yang digunakan adalah 30 ekor tikus.

### 3.3.2.2 Teknik Sampling

Metode pengambilan sampel yang diterapkan adalah *simple random sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel secara acak sederhana, karena setiap anggota populasi tikus putih jantan tersedia secara seragam dan memiliki karakteristik yang homogen.

## 3.4 Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan desain *The Randomized Posttest Only Control Group Design*. Pada objek diamati perubahan histopatologi kolon tikus putih jantan galur Wistar yang hanya diberi pakan dan minum standar, diinduksi indometasin 30 mg/kgBB tanpa pemberian ekstrak daun jambu air, diinduksi indometasin 30 mg/kgBB dengan pemberian vitamin C 9 mg/kgBB, dan diinduksi indometasin dengan pemberian ekstrak daun jambu air dengan dosis 100 mg/KgBB, 300 mg/KgBB, dan 900 mg/KgBB.

## 3.5 Variabel Penelitian

### 3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum*).

### 3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat yang digunakan pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi kolon tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

### 3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Etanol Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> )	Sediaan yang didapat dari ekstrak daun jambu air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) dari Laboratorium Botani FMIPA Unila	Necara analitik	Ditimbang sesuai dosis yang diberikan pada tikus yaitu 100 mg/KgBB, 300 mg/KgBB, dan 900 mg/KgBB	Dosis ekstrak daun jambu air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).	Kategorik (Nominal)
Histopatologi Kolon Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur Wistar	Kerusakan jaringan yang terjadi akibat pemberian indometasin ditandai dengan inflamasi, kerusakan kriptas Lieberkühn, dan erosi epitel mukosa kolon	Mikroskop	Setiap preparat diamati dengan mikroskop perbesaran 200x pada lima lapang pandang dan di tiap lapang pandang dinilai derajat inflamasi, kerusakan kriptas Lieberkühn, dan erosi epitel berdasarkan kriteria skoring yang dilaporkan oleh Laroui <i>et al</i> (2012). Hasil skor itu dijumlahkan dan dicari reratanya untuk mendapatkan skor kerusakan untuk satu ekor tikus.	Skoring histopatologi yang meliputi inflamasi, kerusakan kriptas, dan erosi epitel mukosa kolon	Numerik (Rasio)

### 3.7 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.7.1 Alat

Pada pembuatan ekstrak daun jambu air digunakan alat sebagai berikut

- a. Mesin penggiling
- b. Neraca analitik
- c. Wadah maserasi
- d. Kertas saring
- e. Gelas beaker
- f. Corong kaca
- g. *Rotary evaporator*
- h. Botol kaca
- i. Ayakan ukuran 20 mesh

Alat yang digunakan selama intervensi terhadap tikus adalah sebagai berikut.



- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| a. Kandang hewan coba     | f. Masker                  |
| b. Sonde lambung          | g. Gelas ukur dan pengaduk |
| c. Tempat makan dan minum | h. Spuit 3cc               |
| d. Lemari pendingin       | i. Spuit 1cc               |
| e. <i>Handsoen</i>        |                            |

Alat yang dibutuhkan dalam pembuatan dan pengamatan preparat histologis adalah sebagai berikut.

- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| a. Kaca objek             | f. Oven                    |
| b. Kaca penutup           | g. Lemari pendingin        |
| c. <i>Scalpel</i>         | h. <i>Rotary microtome</i> |
| d. <i>Tissue cassette</i> | i. <i>Water bath</i>       |
| e. Cangkir logam          | j. Mikroskop               |

### 3.7.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada pembuatan ekstrak daun jambu air adalah sebagai berikut.

- a. Daun jambu air (*Syzygium aqueum*)
- b. Etanol 96%

Bahan yang digunakan pada intervensi pada tikus adalah sebagai berikut.

- |                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| a. Pakan standar          | e. Vitamin C       |
| b. Air minum tikus        | f. <i>Aquadest</i> |
| c. Ekstrak daun jambu air | g. Kloroform       |
| d. Indometasin            | h. Kapas           |

Bahan yang dibutuhkan dalam pembuatan dan pengamatan preparat histologi adalah sebagai berikut.

- |   |  |
|---|--|
| a. Formalin 10%                               | e. Parafin                               |
| b. <i>Aquadest</i>                            | f. <i>Entellan</i>                       |
| c. Etanol 70%, etanol 96%, dan etanol absolut | g. Pewarna Harris hematoksilin dan eosin |
| d. Xilol                                      |  |

## 3.8 Prosedur Penelitian

### 3.8.1 Tahap Persiapan

#### 3.8.1.1 Determinasi Tanaman

Bibit jambu air (*Syzygium aqueum*) didapatkan dari Unit Pengelolaan Benih (UPB) Tanaman Buah Pekalongan, Lampung Timur. Sebelum dibuat ekstrak, tanaman dilakukan determinasi dahulu. Proses determinasi dilakukan untuk menentukan klasifikasi spesifik dari tumbuhan tersebut. Hasil determinasi tanaman terlampir pada lampiran 5.

#### 3.8.1.2 Pembuatan Ekstrak Daun Jambu Air

Daun jambu air sebanyak 5,5 kg kemudian disortir, dicuci, dan dikeringkan di bawah sinar matahari secara tidak langsung dengan cara ditutup menggunakan terpal hitam. Daun jambu air selanjutnya dihaluskan dengan blender hingga berbentuk bubuk. Hasil yang didapatkan adalah simplisia dengan tingkat kehalusan 20 mesh sebanyak 1000 gram.

Proses ekstraksi daun jambu air dilakukan dengan metode maserasi (Zaen & Ekayanti, 2022). Maserasi dilakukan menggunakan etanol 96% *food grade*. Metode ini dibagi menjadi dua tahap, yaitu tahap maserasi dan evaporasi (Mustofa & Hanif, 2019). Adapun tahapan metode maserasi adalah sebagai berikut.

- a. 1000 gram serbuk simplisia daun jambu air dimasukkan ke dalam wadah maserasi
- b. Tuangkan etanol 96% secara perlahan sebanyak 10L
- c. Tunggu selama 3x24 jam
- d. Lakukan filtrasi sebanyak 2 kali menggunakan kertas saring
- e. Residu simplisia dilakukan remaserasi selama 2x24 jam
- f. Lakukan filtrasi ulang pada larutan remaserasi sebanyak 2 kali menggunakan kertas saring.

Setelah dilakukan maserasi, filtrat akan dilakukan evaporasi dengan prosedur berikut.

- a. Ekstrak cair yang telah difilter dimasukkan ke dalam *rotary evaporator*
- b. Atur *waterbath* di suhu 50°C
- c. Jalankan *rotary evaporator* hingga etanol berhenti menetes pada *collecting flask*

Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) kemudian ditimbang menggunakan neraca analitik untuk menentukan rendemen dengan menggunakan rumus berikut.

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak (gram)}}{\text{Berat simplisia (gram)}} \times 100\%$$

Hasil perhitungan rendemen ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) tertera pada tabel 3.2

**Tabel 3.2** Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

Sampel	Berat simplisia (gram)	Berat ekstrak (gram)	Rendemen (%)
Daun jambu air ( <i>Syzygium aqueum</i> )	1000 gram	110,62 gram	11,062%

Pada tabel 3.2 didapatkan rendemen ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*). Rendemen ekstrak daun jambu air memenuhi syarat kelayakan yaitu nilai rendemen harus lebih dari 10% (Ramdhini, 2023).

### 3.8.1.3 Uji Fitokimia dan Penentuan Massa Jenis Ekstrak Daun Jambu Air

Setelah ekstrak kental didapatkan, ekstrak perlu dilakukan uji fitokimia untuk memastikan senyawa apa saja yang terkandung pada ekstrak. Uji fitokimia yang dilakukan pada penelitian ini adalah uji fitokimia secara kualitatif. Pengujian senyawa yang dilakukan antara lain uji flavonoid, terpenoid, steroid, fenol,

saponin, tanin, dan alkaloid. Hasil uji fitokimia kualitatif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) tertera pada tabel 3.3.

**Tabel 3.3** Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

Jenis Uji Fitokimia	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Positif (+)	Larutan berubah warna menjadi kuning kemerahan
Terpenoid	Negatif (-)	Larutan tidak berubah warna menjadi merah keunguan
Fenol	Positif (+)	Larutan berubah warna menjadi kuning kecokelatan
Tanin	Positif (+)	Larutan berubah warna menjadi hijau kehitaman
Saponin	Positif (+)	Timbul busa stabil pada permukaan larutan yang bertahan lebih dari 30 detik
Alkaloid (Mayer)	Positif (+)	Terdapat endapan berwarna putih
Alkaloid (Dragendorff)	Positif (+)	Terdapat endapan berwarna jingga
Alkaloid (Bouchardat)	Positif (+)	Terdapat endapan berwarna putih
Steroid	Positif (+)	Larutan berubah menjadi hijau.

Pada uji fitokimia didapatkan hasil bahwa ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) positif mengandung flavonoid, fenol, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid

#### 3.8.1.4 Aklimatisasi Hewan Uji

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebanyak 30 ekor yang didatangkan dari Institut Pertanian Bogor (IPB) menjalani aklimatisasi selama 7 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Setiap hari tikus diberi pakan standar dan air minum secara *ad libitum*. Berat badan tikus dipantau agar tidak melebihi 200 gram setelah masa aklimatisasi.

#### 3.8.1.5 Randomisasi Hewan Uji

Randomisasi hewan uji dilakukan untuk menggolongkan hewan coba sesuai dengan kelompok perlakuan. 30 tikus dibagi secara acak dalam 6 kelompok dan pada bagian punggung tikus diberi

nomor yang berbeda untuk mencegah hewan uji tertukar selama penelitian.

### 3.8.2 Tahap Pengujian

#### 3.8.2.1 Prosedur Pemberian Indometasin

Indometasin diberikan ke kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3) secara peroral dengan dosis 30 mg/kgBB selama 14 hari dan diberikan pada sore hari. Indometasin yang digunakan adalah sediaan kapsul. Indometasin dengan dosis 30 mg/kgBB sudah cukup untuk menginduksi inflamasi kolon (Maity *et al.*, 2021).

Dosis indometasin terlebih dahulu dikonversi ke berat badan tikus dengan rumus sebagai berikut.

$$Dosis\ pemberian = Dosis \left( \frac{mg}{kgBB} \right) \times BB\ tikus\ (kg)$$

$$Dosis\ pemberian = 30 \times 0,2$$

$$Dosis\ pemberian = 6\ mg$$

Indometasin tablet dengan sediaan 100mg diukur massanya menggunakan neraca analitik dan didapatkan massa obat tiap kapsul adalah 190 mg. Kapsul kemudian dihaluskan dan dicari massa untuk dosis pemberian 6 mg dengan rumus sebagai berikut.

$$\frac{Dosis\ awal}{Massa\ awal} = \frac{Dosis\ pemberian}{Massa\ pemberian}$$

$$\frac{100\ mg}{190\ mg} = \frac{6\ mg}{Massa\ pemberian}$$

$$Massa\ pemberian = 11,4\ mg$$

Didapatkan massa obat dalam sekali pemberian adalah 11,4 mg. Selanjutnya indometasin disuspensikan menggunakan *aquadest* hingga volumenya 2 ml.

### 3.8.2.2 Prosedur Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jambu Air

Berdasarkan penelitian oleh Tandi (2017) menyebutkan bahwa ekstrak daun jambu air dengan dosis 100 mg/KgBB efektif sebagai nefroprotektor. Sementara itu penelitian oleh Sobeh, *et al.* (2018) menyebutkan bahwa ekstrak daun jambu air dengan dosis 200 mg/KgBB memiliki efek hepatoprotektif pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Ekstrak etanol daun jambu air diberikan secara peroral dengan dosis bertingkat yaitu 100 mg/KgBB, 300 mg/KgBB, dan 900 mg/KgBB (Wardhana *et al.*, 2021). Dosis pada kelompok perlakuan 1 (P1) adalah 100 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) adalah 300 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 adalah 900 mg/kgBB. Pemberian dilakukan selama 14 hari secara peroral pada pagi hari.

Dosis ekstrak daun jambu air harus terlebih dahulu dikonversi ke berat badan tikus dengan rumus sebagai berikut.

$$Dosis\ pemberian = Dosis \left( \frac{mg}{kgBB} \right) \times BB\ tikus\ (kg)$$

Berdasarkan rumus tersebut, didapatkan dosis pemberian pada tikus adalah 20mg pada pagi hari secara peroral untuk kelompok perlakuan 1 (P1), 60 mg pada pagi hari secara peroral untuk kelompok perlakuan 2 (P2), dan 180 mg pada pagi hari secara peroral untuk kelompok perlakuan 3 (P3). Untuk menentukan volume ekstrak yang diberikan kepada tikus, terlebih dahulu ditentukan massa jenis ekstrak daun jambu air kental dengan rumus sebagai berikut.

$$\rho = \frac{m}{V}$$

Keterangan:

$\rho$  = massa jenis (mg/ml)

$m$  = massa (mg)

$V$  = volume (ml)

Diketahui massa jenis ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) adalah 920,9 mg/ml. Setelah itu dilakukan perhitungan volume ekstrak yang akan diberikan pada tiap kelompok.

Volume untuk kelompok perlakuan 1 (P1)

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$$920,9 \text{ mg/ml} = \frac{20 \text{ mg}}{V}$$

$$V = 0,022 \text{ ml}$$

Volume untuk kelompok perlakuan 2 (P2)

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$$920,9 \text{ mg/ml} = \frac{60 \text{ mg}}{V}$$

$$V = 0,065 \text{ ml}$$

Volume untuk kelompok perlakuan 3 (P3)

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$$920,9 \text{ mg/ml} = \frac{180 \text{ mg}}{V}$$

$$V = 0,195 \text{ ml}$$

Didapatkan volume ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) sekali pemberian untuk satu tikus pada kelompok P1 sebanyak 0,022 ml, kelompok P2 sebanyak 0,065 ml, dan kelompok P3 sebanyak 0,195 ml. Selanjutnya masing-masing volume ekstrak diencerkan menggunakan *aquadest* hingga volumenya 2 ml.

### 3.8.2.3 Prosedur Pemberian Vitamin C

Vitamin C diberikan dengan dosis 9 mg/kgBB peroral pada kelompok kontrol positif (K2) selama 14 hari pada pagi hari. Dosis vitamin C harus terlebih dahulu dikonversi ke berat badan tikus dengan rumus sebagai berikut.

$$Dosis\ pemberian = Dosis \left( \frac{mg}{kgBB} \right) \times BB\ tikus\ (kg)$$

$$Dosis\ pemberian = 9 \times 0,2$$

$$Dosis\ pemberian = 1,8\ mg$$

Vitamin C tablet dengan sediaan 50 mg diukur massanya menggunakan neraca analitik. Didapatkan massa obat tiap tablet adalah 250 mg. Tablet kemudian dihaluskan dan dicari massa untuk dosis pemberian 1,8 mg dengan rumus sebagai berikut.

$$\frac{Dosis\ awal}{Massa\ awal} = \frac{Dosis\ pemberian}{Massa\ pemberian}$$

$$\frac{50\ mg}{250\ mg} = \frac{1,8\ mg}{Massa\ pemberian}$$

$$Massa\ pemberian = 2,778\ mg$$

Didapatkan massa vitamin C dalam sekali pemberian adalah 2,778 mg. Selanjutnya vitamin C dilarutkan menggunakan *aquadest* hingga volumenya 2 ml.

### 3.8.3 Terminasi Tikus

Tikus diterminasi pada hari ke-15 di Balai Veteriner Lampung menggunakan metode euthanasia dua langkah. Langkah pertama adalah inhalasi menggunakan kloroform. Tikus diletakkan pada wadah tertutup berisi kapas yang telah dibasahi oleh cairan kloroform selama 5 menit (Aguwa *et al.*, 2020). Tikus yang telah kehilangan kesadaran kemudian dilakukan eksanguinasi dengan cara laparotomi dan diseksi dinding toraks hingga vena cava terlihat. Setelah itu vena cava dipotong menggunakan gunting bedah sehingga tikus mengalami syok hipovolemik dan mati secara cepat (Noor, 2022). Setelah tikus dipastikan telah mati, prosedur laparotomi dilanjutkan dan organ kolon diambil.

### 3.8.4 Pembuatan Preparat Histologi

Preparat histologi dibuat di Laboratorium Patologi Veteriner, Balai Veteriner Lampung.



a. Fiksasi

Potongan kolon yang dipilih kemudian dilakukan fiksasi menggunakan formalin 10% selama 3 jam. Setelah proses fiksasi, spesimen dibilas dengan air mengalir sebanyak 3–5 kali.

b. *Trimming*

Organ dipotong hingga mencapai ukuran sekitar  $\pm 3$  mm, kemudian potongan kolon tersebut dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

c. Dehidrasi

Proses pengeringan air dilakukan dengan meletakkan *tissue cassette* di atas kertas tisu. Tahapan dehidrasi meliputi penggunaan etanol 70% selama 30 menit, etanol 96% selama 30 menit sebanyak 3 kali, etanol absolut selama 60 menit, dan etanol xilol dengan perbandingan 1:1 selama 30 menit

d. *Clearing*

Untuk menghilangkan sisa-sisa etanol, preparat dibersihkan dengan xilol I, II, dan III, masing-masing selama 1 jam.

e. Impregnasi

Impregnasi dilakukan dengan menggunakan parafin I, II, dan III masing-masing selama 2 jam.

f. *Embedding*

Tahapan *embedding* bertujuan untuk memudahkan proses cutting dengan cara memasukkan jaringan ke dalam cetakan parafin. *Pan* logam yang akan menjadi cetakan dibersihkan terlebih dahulu dari parafin dengan cara memanaskannya dan diusap menggunakan kapas. Parafin ditempatkan dalam cangkir logam kemudian dimasukkan ke dalam oven dengan suhu lebih dari 58°C. Setelah parafin mencair, cairannya dituangkan ke dalam *pan*. Jaringan kolon yang akan digunakan dipindahkan dari *tissue cassette* ke *pan*, lalu *pan* tersebut direndam dalam air. Parafin yang berisi potongan kolon didinginkan pada suhu 4-6°C

selama beberapa saat. Selanjutnya, parafin dipotong mengikuti posisi jaringan menggunakan skalpel yang telah dipanaskan. Potongan jaringan kemudian diletakkan di atas balok kayu, dengan tepi-tepinya diratakan dan ujungnya dibuat agak meruncing. Akhirnya, blok parafin yang mengandung jaringan kolon siap untuk dipotong menggunakan mikrotom.

#### *g. Cutting*

Pemotongan dilakukan dengan ketebalan 4-5  $\mu\text{m}$  menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*. Selanjutnya potongan jaringan yang tidak robek dan tidak terlipat diapungkan pada air dan diposisikan kemudian lembaran dipindahkan ke dalam *water bath* bersuhu 60°C. Lembaran jaringan kemudian diambil dan diletakkan di *object glass*. *Object glass* yang berisi jaringan kemudian ditempatkan pada inkubator bersuhu 37°C selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

#### *h. Staining*

Lembar jaringan kolon yang telah ditempatkan pada *object glass* dilakukan deparafinisasi menggunakan larutan xilol I selama 5 menit, dilanjutkan dengan xilol II selama 5 menit, xilol III selama 5 menit, serta etanol absolut 47 selama 1 jam. Proses hidrasi kemudian dilakukan dengan merendamnya dalam etanol 96% selama 2 menit, etanol 70% selama 2 menit, dan air selama 10 menit. Tahap pewarnaan inti dilakukan menggunakan Harris hematoksilin selama 15 menit, diikuti dengan pembilasan menggunakan air mengalir. Setelah itu, jaringan diberi pewarna eosin selama maksimal 1 menit. Prosedur hidrasi kembali dilakukan dengan perendaman di etanol 70% selama 2 menit, etanol 1 96% selama 2 menit, dan etanol absolut selama 2 menit. Langkah selanjutnya adalah penjernihan dengan merendam *object glass* dalam xilol I selama 5 menit, xilol II selama 5 menit, serta xilol III selama 2 jam.

#### i. Mounting

Setelah proses pewarnaan selesai, *object glass* diletakkan pada permukaan rata kemudian ditetesi dengan *entellan*. Selanjutnya *object glass* ditutup dengan *cover glass* guna mencegah terbentuknya gelembung udara dan menjaga agar jaringan tidak terkontaminasi.

#### j. Pembacaan Slide

Slide yang telah disiapkan diperiksa menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 200x. Selanjutnya, preparat histopatologi dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi untuk dikonsultasikan dengan dr. Indri Windarti, Sp.PA. selaku ahli patologi anatomi.

### 3.8.5 Pengamatan Preparat Histologi

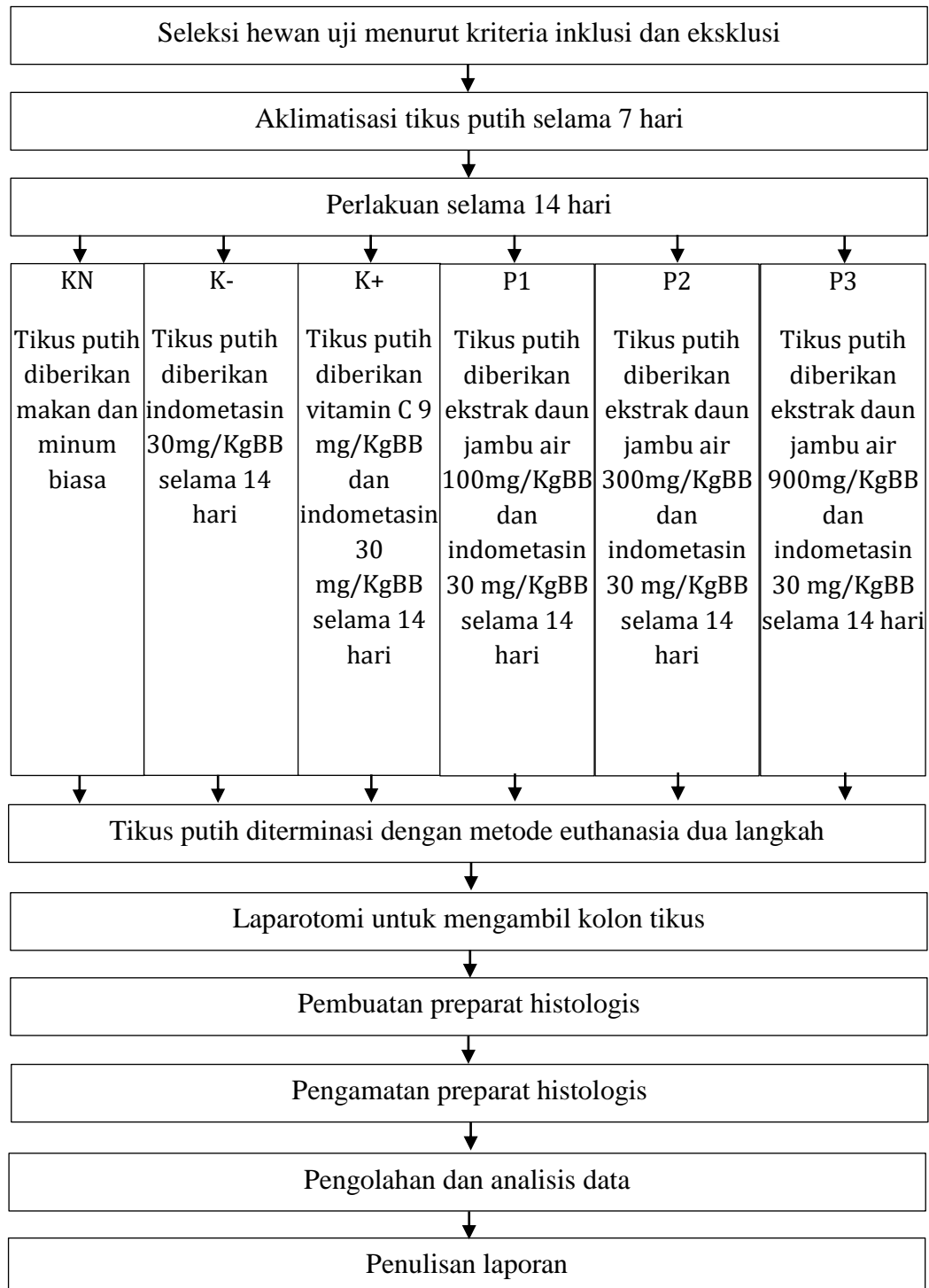
Preparat kolon tikus yang sudah siap kemudian diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 200x. Penilaian histopatologis didasarkan oleh penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Cooper *et al* (1993) dan dimodifikasi oleh Laroui *et al* (2012). Penilaian histopatologi meliputi tiga kriteria, yaitu derajat inflamasi jaringan (0-3), kerusakan kript Lieberkühn (0-5), dan derajat erosi (0-3). Skor penilaian total berkisar antara 0-11 dengan rincian tertera pada tabel 3.4.

**Tabel 3.4** Kriteria Skoring Histopatologi

<b>Kriteria</b>	<b>Grade</b>	<b>Deskripsi</b>
Inflamasi jaringan	0	Tidak ada
	1	Peningkatan granulosit di lamina propria
	2	Inflamasi menjalar hingga jaringan submukosa
	3	Infiltrasi sel inflamasi menjalar secara transmural
Kerusakan kript Lieberkühn	0	Tidak ada
	1	1/3 basal kript hilang
	2	2/3 basal kript hilang
	3	Seluruh kript hilang
	4	Perubahan struktur lamina propria disertai nekrosis
	5	Nekrosis yang bersifat konfluens
Derajat erosi	0	Tidak ada
	1	1 atau 2 fokus erosi
	2	3 atau 4 fokus erosi
	3	Erosi yang melebar atau menyebar

Sumber: (Laroui *et al.*, 2012)

### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 3.1** Alur Penelitian

### 3.10 Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.10.1 Pengolahan Data

Data yang diperoleh akan disusun dalam bentuk tabel dan selanjutnya dianalisis menggunakan *software* analisis data. Analisis data dengan *software* analisis data ini melibatkan beberapa langkah, antara lain:

- a. *Editing*, yaitu tahap pengecekan dan perbaikan data pada formulir
- b. *Coding*, yaitu proses mengonversi data penelitian ke dalam simbol-simbol yang sesuai untuk keperluan analisis.
- c. *Data entry*, yaitu proses memasukkan data ke dalam program komputer.
- d. *Cleaning*, yaitu pengecekan ulang data dari untuk mengidentifikasi adanya kesalahan kode atau ketidaklengkapan.
- e. *Output computer*.

#### 3.10.2 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan *software* analisis data. Analisis yang dilakukan berupa analisis univariat, uji normalitas data, dan analisis bivariat.

##### 3.10.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan dengan menjelaskan deskripsi data tanpa intervensi dari kelompok lain. Data deskriptif dari masing-masing kelompok perlakuan berupa mean, median, standar deviasi, nilai minimum, dan nilai maksimum disajikan dalam bentuk tabel.

##### 3.10.2.2 Analisis Bivariat

Setelah melalui analisis univariat, dilakukan uji normalitas data berupa *Shapiro-Wilk*. *Shapiro-Wilk* dilakukan karena populasi penelitian  $<50$ . Setelah uji normalitas, dilakukan *Levene's test* untuk menguji homogenitas. Jika varian data tidak homogen maka dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc Tamhane*. Apabila didapatkan data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan homogen

( $p > 0,05$ ), maka dilakukan uji parametrik berupa *One-Way ANOVA*. Apabila data tidak terdistribusi normal, dilakukan uji non-parametrik berupa *Kruskal-Wallis*. Apabila hasil uji *One-Way ANOVA* didapatkan nilai  $p < 0,05$ , maka hipotesisnya dapat diterima dan dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* LSD untuk melihat perbedaan perlakuan dari tiap kelompok. Apabila dilakukan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai  $p < 0,05$ , maka hipotesisnya dapat diterima dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan yang signifikan (Dahlan, 2020).

### 3.11 Kaji Etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik yang berasal dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat No.4675/UN26.18/PP.05.02.00/2024. Proses pelaksanaannya meliputi prinsip 3R, yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement* yang menjunjung tinggi prinsip kesejahteraan hewan coba (*animal welfare*).

#### a. *Replacement*

Kebutuhan untuk melakukan *replacement* pada penggunaan hewan coba telah dipertimbangkan dengan cermat, baik berdasarkan pengalaman sebelumnya maupun kajian literatur, guna menjawab pertanyaan penelitian yang tidak dapat diselesaikan dengan makhluk hidup lain, seperti *in vitro* atau biakan jaringan. Dalam konteks ini, peneliti menggunakan hewan coba tikus putih galur Wistar dan tidak menggantinya dengan yang lain.

#### b. *Reduction*

*Reduction* merujuk pada pengurangan jumlah hewan coba yang digunakan untuk mendapatkan informasi yang diperlukan terkait perlakuan yang diberikan. Peneliti menghitung jumlah minimum hewan coba dengan menggunakan rumus Federer, yaitu  $(n-1)(t-1) \geq 15$ , di mana  $n$  adalah jumlah hewan yang dibutuhkan dan  $t$  adalah jumlah kelompok perlakuan.

c. *Refinement*

*Refinement* mengacu pada upaya untuk mengurangi tingkat keparahan prosedur yang tidak manusiawi pada hewan percobaan. Tindakan yang dapat dilakukan termasuk memastikan hewan coba terbebas dari rasa lapar dan haus, dengan memberikan akses makanan dan minuman yang sesuai serta mencukupi, baik dari segi jumlah maupun komposisi nutrisi, demi menjaga kesehatannya.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

- a. Terdapat efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.
- b. Terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi kolon tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

#### **5.2 Saran**

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji fitokimia ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) secara kuantitatif dengan metode GC-MS sehingga diketahui secara pasti kadar senyawa metabolit sekunder ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*)
- b. Perlu dilakukan pengujian mengenai aktivitas antioksidan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) secara kuantitatif dengan metode DPPH sehingga diketahui tingkat kekuatan antioksidan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*)
- c. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bagian lain dari tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) sehingga dapat diketahui efektivitas dari masing-masing bagian tanaman sebagai pelindung mukosa kolon.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aguwa US, Eze CE, Obinwa BN, Okeke SN, Onwuelingo SF, Okonkwo DI *et al.* 2020. Comparing the Effect of Methods of Rat Euthanasia on the Brain of Wistar Rats: Cervical Dislocation, Chloroform Inhalation, Diethyl Ether Inhalation and Formalin Inhalation. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 32(17). 8–16.
- Aisy AR, Zulkarnaini A. 2023. Profil Pasien Endoskopi Gastrointestinal di RSUP dr. M. Djamil Padang Tahun 2022. *Nusantara Hasana Journal.* 3(7): 141–155.
- Andriani D, Murtisiwi L. 2020. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea L*) dari Daerah Sleman dengan Metode DPPH. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia.* 17(1): 70–76.
- Anggraheni YGD, Adi EMB, Wibowo H, Mulyaningsih ES. 2019. Analisis Keragaman Jambu Air (*Syzygium SP.*) Koleksi Kebun Plasma Nutfah Cibinong Berdasarkan Morfologi dan RAPD. *Biopropal Industri.* 10(2): 95–107.
- Anggrawati PZMR. 2018. Review Artikel: Kandungan Senyawa Kimia dan Bioaktivitas dari Jambu Air (*Syzygium aqueum* Burn. f. Alston). *Farmaka.* 14(2): 331–334.
- Ariya EK, & Aprileili DA. 2022. Pengaruh Jumlah Pelarut terhadap Rendemen Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus L. Merr.*). *SITAWA : Jurnal Farmasi Sains Dan Obat Tradisional.* 1(2): 125–135.
- Barrett K, Barman S, Scott B, Brooks H. 2015. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ganong. 24th ed. Jakarta: EGC. hlm. 477-496.
- Cai B, Zhou MH, Huang HL, Zhou AC, Chu ZDA, Huang X *et al.* 2020. Protective Effects of Citrulline Supplementation in Ulcerative Colitis Rats. *PLoS ONE.* 15(10): 1–10.
- Checa J, Aran JM. 2020. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *Journal of Inflammation Research.* 13: 1057–1073.
- Chen X, Xiang X, Xia W, Li X, Wang S, Ye S *et al.* 2023. Evolving Trends and Burden of Inflammatory Bowel Disease in Asia, 1990–2019: A Comprehensive Analysis Based on the Global Burden of Disease Study. *Journal of Epidemiology and Global Health.* 13(4): 725–739.

- Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. 1993. Clinicopathologic Study of Dextran Sulfate Sodium Experimental Murine Colitis. Laboratory Investigation. *Journal of Technical Methods and Pathology*. 69(2): 238–249.
- Crittenden S, Goepp M, Pollock J, Robb CT, Smyth DJ, Zhou Y *et al.* 2021. Prostaglandin E2 promotes intestinal inflammation via inhibiting microbiota-dependent regulatory T cells. *Science Advances*. 7(7): 1–16.
- Dahlan S. 2020. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* .6th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia. hlm. 12-34
- Desiana SM, Susianti, Wulan AJ. 2023. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Jumlah Sel Piramidal Lapisan CA1 Hippocampus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley yang Diinduksi Monosodium Glutamat (MSG). *Medical Profession Journal of Lampung*. 13(5): 816–826.
- Egarani GR, Kasmiyati S, Kristiani EBE. 2020. The Antioxidant Content and Activity of Various Plant Organs of Kitolod (*Isotoma longiflora*). *Biosaintifika*. 12(3): 297–303.
- Eroschenko VP. 2015. Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional. 12th ed. Jakarta: EGC. hlm. 341-366.
- Faramayuda F, Julian S, Windyaswari A, Mariani T, Elfahmi, Sukrasno. 2023. Review: Flavonoid pada Tanaman Kumis Kucing. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 20(3): 282-287.
- Federer WT. 1967. Experimental Design: Theory and Application. Oxford: Oxford and IBH Publishing Company. hlm. 26-33.
- Hall J. 2019. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 13. Jakarta: EGC. hlm. 789-798.
- Hariyati T, Jekti DSD, Andayani Y. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) terhadap Bakteri Isolat Klinis. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*. 1(2): 31-38
- Hepni H. 2019. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dalam Daun Kumak (*Lactuca indica L.*). *Jurnal Dunia Farmasi*. 4(1): 17–22.
- Herminghaus A, Buitenhuis AJ, Schulz J, Truse R, Vollmer C, Relja B *et al.* 2020. Indomethacin Increases the Efficacy of Oxygen Utilization of Colonic Mitochondria and Uncouples Hepatic Mitochondria in Tissue Homogenates From Healthy Rats. *Frontiers in Medicine*. 7(8). 1–7.
- Husna PAU, Kairupan CF, Lintong PM. 2022. Tinjauan Mengenai Manfaat Flavonoid pada Tumbuhan Obat Sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi. *EBiomedik*. 10(1): 76–83.
- Ibroham HM, Siti J, Ika DK. 2022. Potensi Tumbuh-Tumbuhan Di Indonesia Sebagai Antioksidan Alami. *Jurnal Umj*. 1(1): 1–13.

- Kangwan N, Kongkarnka S, Pintha K, Saenjum C, Suttajit M. 2023. Protective Effect of Red Rice Extract Rich in Proanthocyanidins in a Murine Colitis Model. *Biomedicines*. 11(2): 1-16.
- Katzung B. 2020. Farmakologi Dasar dan Klinik. 14th ed. Jakarta: EGC. hlm. 466-489.
- Kemendes RI. 2023. *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Laroui H, Ingersoll SA, Liu HC, Baker MT, Ayyadurai S, Charania MA *et al.* 2012. Dextran Sodium Sulfate (DSS) Induces Colitis in Mice by Forming Nano-Lipocomplexes With Medium-Chain-Length Fatty Acids in The Colon. *PLoS ONE*. 7(3): 1-12.
- Ledo S, Seran W. 2019. Keanekaragaman Tumbuhan Obat Taman Wisata Alam Baumata serta Pemanfaatannya oleh Masyarakat Lokal di Kabupaten Kupang Nusa Tenggara Timur. *AGRIKAN Jurnal Agribisnis Perikanan*. 11(2). 299–310.
- Licatan, BK, Amiths, T. (Eds.). 2018. MIMS Indonesia Petunjuk Konsultasi. Jakarta: Medidata Indonesia. hlm. 106-123.
- Lipinwati L. 2022. Inflamasi Bowel Disease. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health and Disease*. 2(2): 141–147.
- Madkhali JY, Hussein RH, Alnahdi HS. 2023. Therapeutic Effect of Bromelain and Papain on Intestinal Injury Induced by Indomethacin in Male Rats. *International Journal of Health Sciences*. 17(5): 23–30.
- Maity R, Mondal P, Giri MK, Ghosh C, Mallick C. 2021. Gastroprotective Effect of Hydromethanolic Extract of *Ayapana triplinervis* Leaves on Indomethacin-Induced Gastric ulcer in male Wistar rats. *Journal of Food Biochemistry*. 45(8): 43–51.
- Manaharan T, Chakravarthi S, Radhakrishnan AK, Palanisamy UD. 2014. In Vivo Toxicity Evaluation of a Standardized Extract of *Syzygium aqueum* Leaf. *Toxicology Reports*. 1(12). 718–725.
- Mayangsari E, Kalsum U, Pragiwaksana RGA. 2020. Efek Ekstrak Daun Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa*) terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Usus Tikus yang Diinduksi Indometasin. *Majalah Kesehatan*. 7(2): 97–101.
- Mescher AL. 2016. Junqueira's basic histology: Text and atlas. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education. hlm. 412-443.
- Mulqie L, Suwendar S, Rajih MF, Mardliyani D, Yumniati I, Widiyari W, Nurrosyidah Z. 2022. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jambu Air [*Eugenia aqueum* (Burm. F) Alston] dengan Mikrodilusi Agar. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 5(1): 1–8.
- Mustofa S, Hanif F. 2019. The Protective Effect of *Rhizophora apiculata* Bark

- Extract Against Testicular Damage Induced by Cigarette Smoke in Male Rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2(1): 23–31.
- Netter FH. 2014. Atlas of Human Anatomy. 6th ed. Philadelphia: Saunders. hlm. 249-267.
- Niesa Y, Mulyani R, Mulyani T. 2021. Studi Literatur: Evaluasi Penggunaan Obat Indomethacin Pada Pasien Gout Literature Study: Evaluation of Indomethacin Drug Use in Gout Patients. *Prosiding Seminar Nasional Farmasi UAD*. 1(1): 182–206.
- Nigam Y, Knight J, Williams N. 2019. Gastrointestinal tract 5: The Anatomy and Functions of The Large Intestine. *Nursing Time*. 115(10): 50–53.
- Ningsih IS, Chatri M, Advinda L, Violita. 2023. Senyawa Aktif Flavonoid yang Terdapat Pada Tumbuhan. *Serambi Biologi*. 8(2): 126–132.
- Noor MS. 2022. Penanganan Rodensia dalam Penelitian Sesuai Kaidah Kesejahteraan Hewan. Jakarta: IAARD Press. hlm. 32–54.
- Noviani M, Slamet S, Wirasti W, Waznah U. 2021. Uji Aktivitas Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm.f.)Alston) Secara in Vitro. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan*. 1(1): 839–849.
- Nurkhasanah, Bachri M, Yuliani S. 2023. Antioksidan dan Stres Oksidatif. Yogyakarta: UAD Press. hlm. 1-47.
- Nurrohiim A, Setiawan H, Wardani DK, Nurazizah IF, Azali AS. 2024. Efek Protektif Ekstrak Songgolangit (*Tridax procumbens* L.) terhadap Histopatologi Organ Pernapasan Tikus yang Dipapar Asap Rokok. *Berita Biologi*. 23(1): 73–82.
- Panchal NK, Sabina PE. 2023. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): a Current Insight into its Molecular Mechanism Eliciting Organ Toxicities. *Food and Chemical Toxicology*. 2(5): 172–179.
- Paulsen F, Waschke J. 2015. Sobotta Atlas Anatomi Manusia: Organ-Organ Dalam. Edisi 23. Jakarta: EGC. hlm, 467-498.
- Pujiastuti E. 2015. Jambu Air Eksklusif. Jakarta: Trubus Swadaya. hlm. 1-15.
- Putri PA, Chatri M, Advinda L, Violita. 2023. Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan. *Jurnal Serambi Biologi*. 8(2): 251–258.
- Ramdhini RN. 2023. Standarisasi Mutu Simplisia dan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). *Jurnal Kesehatan: Jurnal Ilmiah Multi Sciences*. 6(1): 32–38.
- Ramos GP, Papadakis KA. 2019. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*. 94(1): 155–165.
- Ranti F, Rahmiati, Wibowo AA, Poerwosusanta H, Oktaviyanti IK. 2021.

Gambaran Histopatologi Kolon Pasien Kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2019: Tinjauan Terhadap Distribusi Sel Radang dan Jumlah Sel Goblet. *Homeostatis*. 4(2): 291–296.

Rosyada SA, Setiawan M, Rahayu. 2022. Potential Protection of Vitamin C and Bungur Leaf against Ulcerative Colitis. *International Journal of Research and Review*. 9(1): 623–629.

Sahoo DK, Heilmann RM, Paital B, Patel A, Yadav VK, Wong D *et al.* 2023. Oxidative Stress, Hormones, and Effects of Natural Antioxidants on Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 14(8): 1–24.

Salasia SIO, Mangkoewidjojo S. 2021. Hewan Laboratorium dalam Penelitian Biomedis. Yogyakarta: UGM PRESS. 34–48.

Sayuti K, Yenrina R. 2015. Antioksidan Alami dan Sintetik. Padang: Andalas University Press. hlm. 22–34.

Sengupta P. 2013. The Laboratory Rat: Relating its Age with Human's. *International Journal of Preventive Medicine*. 4(6): 624–630.

Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. 2019. A Review of the Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicine and Life*. 12(2): 113–122.

Shabrina AF, Carolia N, Tjiptaningrum A. 2024. Efek Perasan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap Gambaran Epitel Lambung Mencit yang Diinduksi Indometasin. *Jurnal Kesehatan Holistic*. 8(1): 44–56.

Shanmugam S, Thangaraj P, Lima BS, Trindade GGG, Narain N, Araújo AAS *et al.* 2020. Protective Effects of Flavonoid Composition Rich *P. subpeltata* Ortega. on Indomethacin Induced Experimental Ulcerative Colitis in Rat Models of Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. 2(8): 144–162.

Sherwood L. 2016. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Ed 8. Jakarta: EGC. hlm. 611-666.

Shevchenko A, Shalaginova I, Katsarov D, Matskova L, Shiryayeva N, Dyuzhikova N. 2023. Post-Stress Changes in the Gut Microbiome Composition in Rats with Different Levels of Nervous System Excitability. *PLoS ONE*. 18(12): 1–14.

Shu R, Wang C, Meng Q, Liu Z, Wu J, Sun P *et al.* 2019. Resveratrol Enhances the Protective Effects Of JBP485 against Indomethacin-Induced Rat Intestinal Damage in Vivo and Vitro through Up-Regulating Oligopeptide Transporter 1 (Pept1). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 11(1): 251–261.

Simanjuntak EJ, Zulham Z. 2020. Superoksida Dismutase (SOD) dan Radikal Bebas. *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (JKF)*. 2(2): 124–129.

- Sobeh M, Mahmoud MF, Petruk G, Rezq S, Ashour ML, Youssef FS *et al.* 2018. *Syzygium aqueum*: A polyphenol-Rich Leaf Extract Exhibits Antioxidant, Hepatoprotective, Pain-Killing and Anti-Inflammatory Activities in Animal Models. *Frontiers in Pharmacology*. 9(6): 1–14.
- Suryanto E, Frenly W. 2019. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Ekstrak Fenolik Daun Sukun (*Artocarpus altilis* F.). *Chem. Prog.* 2(1): 1–7.
- Sushma M, Bhavana A, Padmalatha K. 2015. Overview Of Phytochemistry and Pharmacology of *Syzygium aqueum*. *International Journal of Modern Pharmaceutical Research*. 5(4): 106–111.
- Taiwo VO, Conteh OL. 2008. The Rodenticidal Effect of Indomethacin: Pathogenesis and Pathology. *Veterinarski Arhiv*. 78(2): 167–178.
- Tandi J. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm f.)Alston) terhadap Glukosa Darah, Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 4(2): 43–51.
- Tjitrosoepomo G. 2016. Taksonomi Tumbuhan. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm. 47-56.
- Tommy M, Putra Pratama N, Purnomo Sari KR. 2022. Perbandingan Kadar Total Fenolik dan Flavonoid Ekstrak Etanol Daun, Batang, dan Akar Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*. 1(5): 217–231.
- Tortora G, Derrickson B. 2016. Dasar Anatomi dan Fisiologi. 13th ed. Jakarta: EGC. hlm. 874-902.
- Wardhana AFP, Mustika A, Kenconowungu CD. 2021. Effect of Kembang Bulan Leaf (*Tithonia diversifolia*) Ethanolic Extract to SGOT and SGPT Levels in Diabetic Rats (*Rattus norvegicus*). *Indonesian Andrology and Biomedical Journal*. 2(1): 29–36.
- Wati DP, Ilyas S, Yurnadi. 2024. Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian. Medan: USU Press. hlm. 1-13.
- Xu X, Lin S, Yang Y, Gong X, Tong J, Li K *et al.* 2020. Histological And Ultrastructural Changes of the Colon in Dextran Sodium Sulfate-Induced Mouse Colitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 19(8): 1987–1994.
- Yuslianti ER. 2017. Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan. Yogyakarta: Deepublish. hlm. 1-8.
- Zaen DM, Ekayanti M. 2022. Penetapan Flavonoid Total dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dari Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*), Daun Jambu Bol (*Syzygium malaccense*) dan Daun Jamblang (*Syzygium cumini*). *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*. 10(2): 15–18.