

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

(Skripsi)

Oleh

ADILLA JUSTISIA



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

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

Oleh

**ADILLA JUSTISIA
2118011035**

SKRIPSI

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

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter Jurusan Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

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

Oleh

ADILLA JUSTISIA

Latar Belakang: Prevalensi ulkus peptikum yang disebabkan oleh penggunaan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) mengalami peningkatan dalam kurun waktu 10 tahun. Stres oksidatif yang disebabkan oleh NSAID dapat memicu terbentuknya ulkus peptikum. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

Metode : Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *randomized post-test only control group* ini menggunakan 24 tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi ke dalam 6 kelompok. K(0) diberikan makan dan minum, K(-) diberikan indometasin 30 mg/kgBB, K(+) diberikan vitamin C 9 mg/kgBB dan indometasin 30 mg/kgBB, serta P1, P2, P3 diberikan ekstrak daun jambu air dengan dosis berturut-turut 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, 900 mg/kgBB dan indometasin 30 mg/kgBB.

Hasil: Hasil analisis uji statistik *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$) antara kelompok K(-) yang hanya diberikan indometasin dengan kelompok P2 dan P3 yang diberikan ekstrak 300 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB serta indometasin 30 mg/kgBB.

Kesimpulan: Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memberikan efek protektif terhadap kerusakan lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi indometasin.

Kata Kunci: Daun Jambu Air, *Syzygium aqueum*, Antioksidan, Indometasin, Ulkus Peptikum

ABSTRACT

PROTECTIVE EFFECT OF WATER APPLE LEAF EXTRACT (*Syzygium aqueum*) ON GASTRIC DAMAGE OF MALE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*) WISTAR STRAIN INDUCED BY INDOMETHACIN

By

ADILLA JUSTISIA

Background : The prevalence of peptic ulcers caused by the use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) has increased over the past 10 years. Oxidative stress induced by NSAID can trigger the formation of peptic ulcers. The objective of this research was to determine the protective effect of water apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) on gastric damage of male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by indomethacin.

Methods : This laboratory experimental study with a randomized post-test only control group design involved 24 male Wistar strain white rats divided into 6 groups. Group K(0) was given food and water, K(-) was administered indomethacin at a dose of 30 mg/kgBW, K(+) received vitamin C at a dose of 9 mg/kgBW and indomethacin at 30 mg/kgBW, while P1, P2, and P3 were given water apple leaf extract at doses of 100 mg/kgBW, 300 mg/kgBW, and 900 mg/kgBW, along with indomethacin at 30 mg/kgBW.

Results: The results of the Mann-Whitney statistical test analysis showed a significant difference ($p < 0.05$) between group K(-), which was administered only indomethacin, and group P2 and P3, which were administered extracts of water apple leaf at doses of 300 mg/kgBW and 900 mg/kgBW along with indomethacin at 30 mg/kgBW.

Conclusion: There is an protective effect of water apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) on gastric damage of male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by indomethacin.

Keywords: Water Apple Leaf, *Syzygium aqueum*, Antioxidants, Indomethacin, Peptic Ulcer

Judul Skripsi

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

Nama Mahasiswa

: Adilla Justisia

Nomor Pokok Mahasiswa

: 2118011035

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



Pembimbing 1

Pembimbing 2

Dr. dr. Susianti, M.Sc.
NIP 19780805 200501 2 003

dr. Anisa Nuraisa Jausal, M.K.M.
NIP 231806930731201

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

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



Sekretaris

: **dr. Anisa Nuraisa Jausal, M.K.M.**



Penguji

Bukan Pembimbing : **Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP 19760120 200312 2 001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 17 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **"EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP KERUSAKAN LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN"** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
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 kepada saya.

Bandar Lampung, 17 Januari 2025

Pembuat Pernyataan



Adilla Justisia

NPM. 2118011035

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Liwa pada tanggal 11 Februari 2003 dan merupakan anak kedua dari empat bersaudara dari Bapak Maidar dan Ibu Umi Fitriyah. Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK Nurul Islam Liwa pada tahun 2009, Sekolah Dasar (SD) di SDN 1 Way Mengaku pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 1 Liwa pada tahun 2018, dan penulis melanjutkan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAS Al-Kautsar Bandar Lampung sampai tahun 2021.

Pada tahun 2021, penulis diterima sebagai mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti organisasi kemahasiswaan PMPATD PAKIS *Rescue Team* sebagai anggota pada tahun 2022-2024 dan *Center for Indonesian Medical Students Activities* (CIMSAs) sebagai anggota dari *Standing Committee on Human Rights and Peace* (SCORP).

**Karya indah ini saya persembahkan kepada
kedua orang tua tercinta**

"Karena sesungguhnya setelah kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya setelah kesulitan ada kemudahan."

SANWACANA

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah melimpahkan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat sampai pada titik ini dan dapat menyelesaikan skripsi. Sholawat dan salam semoga selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW.

Skripsi dengan judul “Efek Protektif Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) Terhadap Kerusakan Lambung Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin” dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung. Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, saran, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan banyak ucapan terimakasih 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. Indri Windarti, Sp.PA selaku Kepala Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Intanri Kurniati, Sp.PK. selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes. selaku Pembimbing Akademik atas arahan, bimbingan serta motivasi bagi penulis selama masa perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
6. Dr. dr. Susianti, M.Sc. selaku Pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, memberikan ilmu, tenaga dan pikirannya untuk selalu memberikan dukungan dan semangat, arahan, bimbingan, saran serta bantuan kepada penulis selama proses pengerjaan skripsi.

7. dr. Anisa Nuraisa Jausal, M.K.M selaku Pembimbing II atas kesediannya meluangkan waktu, memberikan ilmu, tenaga dan pikirannya untuk selalu memberikan dukungan, arahan, bimbingan, saran serta bantuan kepada penulis selama proses pengerjaan skripsi.
8. Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed selaku Pembahas, atas kesediaannya kesediannya meluangkan waktu, memberikan ilmu, tenaga dan pikirannya untuk selalu memberikan dukungan, arahan, bimbingan, saran serta bantuan kepada penulis selama proses pengerjaan skripsi.
9. Seluruh *staff* dari Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung, *Animal House* FK UNILA, dan Laboratorium Patologi Balai Veteriner yang telah banyak membantu dalam pengerjaan skripsi ini.
10. Seluruh dosen, staf pengajar, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan wawasan yang telah diberikan kepada penulis sebagai landasan bagi masa depan dan cita-cita.
11. Kedua orang tua penulis, Papah dan Mamah yang sangat luar biasa dalam memberikan doa, dukungan, nasihat dan semangat kepada penulis selama ini. Terima kasih atas segala doa, usaha dan perhatian yang telah diberikan kepada penulis selama ini.
12. Ketiga saudara penulis, Tiara Raisha Madani, Kansa Fatihyah dan Khalisa Alarice yang sudah banyak mendoakan, mendukung dan menghibur penulis selama ini.
13. Teman-temanku “BEKAPENTHOUSE” : Amel, Ayu, Aziza, Cika, Dilla, Ifa, Lutfi, Marwil, Rahma, Salma, dan Yasmine. Terima kasih telah menemani penulis dari awal perkuliahan, telah menjadi tempat bercerita, dan tempat berkeluh kesah penulis selama ini. Terima kasih atas segala bantuan, canda tawa, dan dukungan yang sangat berarti bagi penulis.
14. Teman-teman seperbimbingan: Ara, Arlin, Ariq dan Nanda, yang telah memberikan banyak bantuan, motivasi, doa dan saran selama pengerjaan skripsi sehingga penulis mampu melewati penelitian dengan baik.
15. Teman-teman tutor 4 dan tutor 13 yang telah memberikan banyak bantuan, doa, dan dukungan kepada penulis selama masa perkuliahan.

16. Juyu dan Siska, yang telah menemani dari masa SMA sampai masa perkuliahan ini. Terima kasih sudah menjadi tempat bercerita dan tempat bekeluh kesah penulis selama ini.
17. Teman-teman PMPATD PAKIS *Rescue Team*. Terima kasih karena telah menjadi tempat bagi penulis untuk dapat tumbuh dan berkembang, serta terima kasih atas dukungan kepada penulis selama ini.
18. Teman-teman dan adin yunda DPA 16 TR16EMINUS, terima kasih karena telah menjadi keluarga pertama di FK Unila.
19. Teman-teman Purin Pirimidin angkatan 2021 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terima kasih atas bantuan dan kebersamaan selama ini.
20. Seluruh pihak yang membantu dalam proses penulisan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu.

Akhir kata penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang berlipat atas segala bantuan dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Aamin Ya Rabbal Alamin.

Bandar Lampung, 17 Januari 2025

Penulis



Adilla Justisia

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti	4
1.4.2 Bagi Institusi	4
1.4.3 Bagi Masyarakat.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Ulkus Gaster	5
2.1.1 Anatomi Lambung.....	5
2.1.2 Fisiologi Lambung	6
2.1.3 Histologi Lambung.....	9
2.1.4 Etiologi Ulkus Gaster	13
2.1.5 Patofisiologi Ulkus Gaster	13
2.1.6 Manifestasi Klinis Ulkus Gaster	14
2.1.7 Tatalaksana Ulkus Gaster	15
2.2 Indometasin	16
2.2.1 Definisi	16
2.2.2 Farmakokinetik.....	17
2.2.3 Farmakodinamik.....	18
2.2.4 Efek Samping Terhadap Saluran Cerna	19
2.3 Radikal Bebas	20
2.3.1 Definisi	20
2.3.2 Antioksidan	21
2.4 Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i>).....	22
2.4.1 Definisi	22
2.4.2 Kandungan Flavonoid	23
2.5 Tikus Putih Jantan Galur Wistar	25
2.6 Kerangka Teori.....	27
2.7 Kerangka Konsep	28
2.8 Hipotesis.....	28

BAB III METODE PENELITIAN	29
3.1 Jenis Penelitian	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.3 Subjek Penelitian	29
3.3.1 Populasi	29
3.3.2 Sampel Penelitian	30
3.4 Rancangan Penelitian	32
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian	32
3.5.1 Variabel Bebas (<i>Independent Variable</i>)	32
3.5.2 Variabel Terikat (<i>Dependent Variable</i>)	32
3.6 Definisi Operasional	33
3.7 Alat dan Bahan	34
3.7.1 Alat	34
3.7.2 Bahan	34
3.8 Cara Kerja	35
3.8.1 Tahap Persiapan	35
3.8.2 Tahap Pengujian	36
3.8.3 Terminasi Tikus	39
3.8.4 Pembuatan Preparat Histopatologi	39
3.9 Alur Penelitian	43
3.10 Pengolahan dan Analisis Data	44
3.10.1 Pengolahan Data	44
3.10.2 Analisis Data	44
3.11 Etika Penelitian	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	46
4.1 Hasil Penelitian	46
4.1.1 Analisis Skor Kerusakan Lambung Tikus	46
4.1.2 Hasil Gambaran Histopatologi Lambung Tikus	48
4.1.3 Hasil Determinasi Tanaman	52
4.1.4 Hasil Rendemen Ekstrak	53
4.1.5 Uji Fitokimia	54
4.1.6 Hasil Analisis Bivariat	54
4.2 Pembahasan	56
4.2.1 Kerusakan Histopatologi Lambung	56
4.2.2 Keterbatasan Penelitian	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	63
5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional.....	33
2. Skoring Kerusakan Epitel Lambung	46
3. Data Skoring Kerusakan Mukosa Lambung	47
4. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i>)	53
5. Uji Fitokimia Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i>)	54
6. Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Terhadap Skor Kerusakan Lambung	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Lambung Manusia pada Bidang Koronal	5
2. <i>Gastroesophageal Junction</i> pada Manusia	10
3. Mukosa Fundus dan Korpus Lambung Manusia	11
4. <i>Gastroduodenal Junction</i> pada Manusia.....	12
5. Indometasin.....	16
6. Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i>)	23
7. <i>Rattus norvegicus</i> Galur Wistar	25
8. Kerangka Teori	27
9. Kerangka Konsep.....	28
10. Alur Penelitian	43
11. Rerata Total Skor Kerusakan Lambung.....	48
12. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok K(0) dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) Perbesaran 400x	49
13. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok K(-) dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) Perbesaran 400x	49
14. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok K(+) dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) Perbesaran 400x	50
15. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P1 dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) Perbesaran 400x	51
16. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P2 dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) Perbesaran 400x	51
17. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P3 dengan Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) Perbesaran 400x	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum atau tukak peptik adalah kerusakan jaringan pada saluran pencernaan bagian atas meliputi mukosa, submukosa, sampai muskularis mukosa dengan diameter >5 mm yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara faktor agresif (HCl dan pepsin) dan faktor defensif seperti sekresi mukus, bikarbonat, dan aliran darah submukosa (Tjokroprawiro *et al.*, 2015).

Ulkus gaster dan ulkus duodenum yang merupakan dua jenis ulkus peptikum, sering dikaitkan dengan infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) (Alwi *et al.*, 2015). Infeksi *H. pylori* merupakan masalah global yang memengaruhi setidaknya setengah populasi dunia dengan risiko infeksi yang lebih tinggi pada anak-anak dari keluarga berstatus sosioekonomi rendah (Pratama, 2016). Namun, terjadi penurunan prevalensi ulkus peptikum akibat *H. pylori* selama satu dekade terakhir. Sebaliknya, terjadi peningkatan kasus ulkus peptikum akibat penggunaan NSAID khususnya di kalangan lanjut usia (Loeffeld *et al.*, 2016).

Ulkus peptikum diperkirakan pernah dialami oleh sekitar 5-10% penduduk di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, per tahunnya terdapat 4,5 juta penduduknya yang mengalami ulkus peptikum (Tripathy dan Afrin, 2016). Di Indonesia, ulkus peptikum pada kelompok usia 20-50 tahun memiliki prevalensi 6-15% dengan angka kematian sebesar 1.081 atau 0,08% dari total kematian (Irramah, 2017).

NSAID merupakan obat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik yang paling banyak diresepkan di dunia, mewakili 5-10% dari total resep obat global dan dikonsumsi oleh sekitar 30 juta orang setiap harinya (Sohail *et al.*, 2023). Di banyak negara Asia termasuk Korea, Jepang, China, Thailand, Filipina, dan Indonesia, sebanyak 91% dokter meresepkan NSAID kepada lebih dari 5 pasien per minggunya (Valentine dan Tina, 2016). Penggunaan jangka panjang NSAID menimbulkan risiko erosi pada 50% pasien dan 15-30% pasien mengalami ulkus peptikum (Darmadi dan Nasution, 2024).

Penggunaan NSAID merupakan faktor utama morbiditas dan mortalitas pada berbagai organ saluran cerna, mulai dari kerongkongan hingga pankreas. Kerusakan mukosa lambung akibat efek toksik NSAID merupakan mekanisme utama terjadinya efek samping pada saluran cerna (Simanjuntak dan Siahaan, 2018). Efek samping NSAID terjadi karena penghambatan enzim siklooksigenase (COX)-1 dan COX-2, yang mengurangi produksi prostaglandin (PG) serta interaksi langsung dengan fosfolipid membran dan gangguan aktivitas mitokondria (Mayangsari *et al.*, 2020).

Salah satu contoh NSAID adalah indometasin yang mekanismenya dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2, namun efek penghambatannya terhadap COX-1 lebih kuat. Indometasin adalah terapi lini pertama untuk pengobatan artritis dan sering digunakan untuk mengatasi nyeri dan kasus trauma (Katzung, 2018). Misoprostol yang merupakan analog prostaglandin, dapat mencegah ulkus peptikum akibat penggunaan NSAID dengan meningkatkan perlindungan mukosa lambung. Hal ini dicapai melalui peningkatan sekresi mukus dan bikarbonat, penghambatan sekresi asam, dan peningkatan aliran darah pada mukosa lambung (Katzung, 2018).

Belakangan ini, terapi alternatif seperti flavonoid semakin diminati karena efek sampingnya yang dianggap lebih minimal dibandingkan terapi konvensional (Yuan *et al.*, 2016). Penelitian oleh Mehreen *et al.* (2022) menyebutkan bahwa 6-aminoflavon yang merupakan turunan flavonoid sintetis memiliki efek gastroprotektif yang signifikan dan dapat digunakan sebagai bagian dari manajemen terapi pengobatan ulkus peptikum.

Senyawa kimia yang terkandung dalam flavonoid seperti isoorientin, krisin, baikalein, dan genistein telah terbukti dapat melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat penggunaan NSAID. Hal ini menunjukkan bahwa flavonoid bisa berfungsi sebagai sitoprotektif (menstimulasi prostaglandin, mukus dan sekresi bikarbonat), meningkatkan faktor protektif, dan menjaga integritas mukosa lambung (Serafim *et al.*, 2020). Flavonoid meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, termasuk *superoxide dismutase* (SOD), sebagai salah satu *free radical scavenging* yang berperan penting dalam menangkal radikal bebas dan mengatasi stres oksidatif (Adinortey *et al.*, 2020).

Penelitian Shofiatun dan Wulandari (2020) menunjukkan bahwa buah labu kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir) yang memiliki kandungan flavonoid memiliki sifat gastroprotektif. Flavonoid yang terkandung dalam daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) memiliki aktivitas antioksidan yang melebihi vitamin E dan C (Musdja *et al.*, 2018). Sifat antioksidan yang dimiliki senyawa ini dapat melindungi sel dari kerusakan akibat serangan radikal bebas (Husna *et al.*, 2022).

Tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki potensi sebagai obat tradisional karena keberadaan senyawa kimia dalam tanaman tersebut yang menunjukkan aktivitas farmakologik yang baik. Senyawa metabolit sekunder yang larut dalam etanol berupa flavonoid, fenolik, dan tanin, terkandung dalam daun jambu air (Anggrawati, 2018).

Penelitian oleh Dewi *et al.* (2018) mengenai daun jambu air, bahwa ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dengan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan efek perbaikan yang baik terhadap gambaran histopatologi pankreas, ditandai oleh penurunan tingkat kerusakan sel beta pankreas pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Kandungan flavonoid pada daun jambu air dikaitkan dengan penurunan tingkat kerusakan sel beta pankreas. Kemampuan flavonoid untuk memperbaiki jaringan yang rusak melalui aktivitas antioksidannya yang dapat menetralsir radikal bebas melalui gugus OH fenolik.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut: “Apakah ada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin?”

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan kemampuan peneliti dalam menulis serta dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti terkait efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

1.4.2 Bagi Institusi

Menambah sumber referensi mengenai manfaat daun jambu air terhadap kesehatan.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Sebagai sumber informasi masyarakat mengenai manfaat daun jambu air terhadap kesehatan khususnya kesehatan lambung bagi pengguna NSAID.

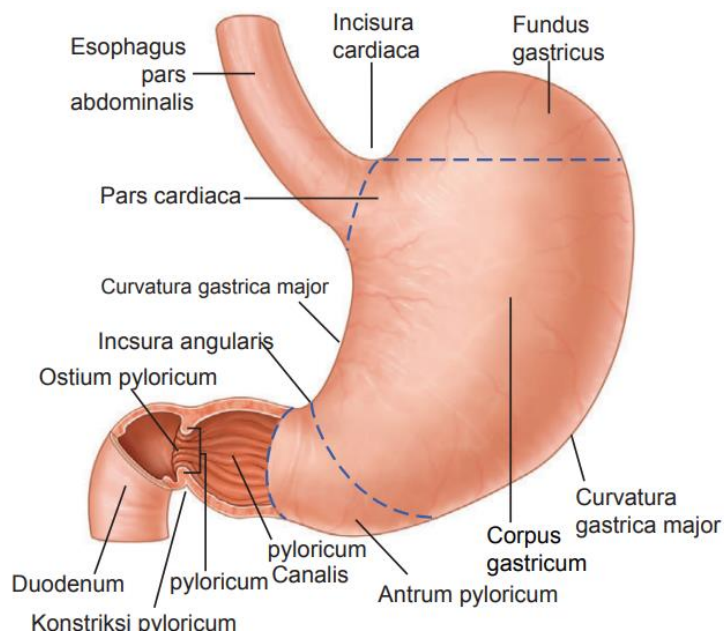
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Gaster

2.1.1 Anatomi Lambung

Lambung atau gaster (Gambar 1) adalah organ pencernaan dengan bentuk seperti huruf J yang berada di antara esofagus dan duodenum, merupakan bagian dari traktus gastrointestinal yang mampu berdilatasi maksimal, dan terletak di regio epigastrium, umbilikum, dan hipokondrium sinistra abdomen. Lambung terdiri dari dinding anterior dan posterior (paries anterior dan posterior). Kurvatura mayor pada sisi kiri dimulai dengan lekukan yang menandakan sudut HIS antara esofagus dan lambung (*incisura cardialis*) (Drake *et al.*, 2019).



Sumber : Drake *et al.* (2019)

Gambar 1. Anatomi Lambung Manusia pada Bidang Koronal

Kurvatura minor (*incisura angularis*) terletak pada sisi kanan dengan lekukannya yang menandakan awal dari pars pilorik. Di dalam lambung, transisi antara esofagus dan lambung ditandai dengan lipatan mukosa yang berperan dalam penutupan lambung bersama dengan katup angiomuskular gastro-esofagus (Paulsen dan Waschke, 2019).

Lambung terdiri dari 4 bagian utama, yaitu kardia, fundus, korpus, dan pilorik. Fundus berada di atas lubang esofagus, sedangkan korpus terletak di bagian tengah atau utama lambung. Fundus dan korpus lambung memiliki lapisan otot polos yang tipis, berbeda dengan antrum yang lebih tebal. Sfingter pilorus pada bagian distal lambung berfungsi sebagai pintu masuk ke duodenum (usus halus) (Sherwood, 2018).

Pada sebagian besar bagian lambung, tunika muskularis terdiri dari tiga lapisan otot, yaitu otot longitudinal, otot sirkular, dan otot *oblique*. Lapisan otot lambung ini berbeda dengan organ berongga lainnya di traktus gastrointestinalis yang lapisan ototnya hanya terdiri dari dua lapis. Ketiga lapisan otot ini memungkinkan lambung untuk melakukan gerakan mengocok dengan kuat, yang membuat makanan padat di dalam cairan lambung yang asam dapat dihancurkan sampai berukuran sekitar 1 mm sehingga makanan bisa melewati pilorus. Lipatan-lipatan lambung yang tersusun memanjang atau *plicae gastricae* merupakan lipatan yang dapat mendatar tergantung jumlah pengisian lambung. Lipatan ini akan membentuk jalan (*canalis gastricus*) yang nantinya mengarahkan cairan lambung agar mengalir dari pintu masuk lambung ke pilorus (Paulsen dan Waschke, 2019).

2.1.2 Fisiologi Lambung

Lambung memiliki tiga fungsi utama, yang pertama adalah untuk menyimpan makanan yang masuk hingga makanan tersebut dapat diteruskan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai kapasitas, sehingga pencernaan dan penyerapan dapat berlangsung secara optimal. Fungsi kedua adalah sekresi cairan lambung yang mengandung

Hydrogen Chloride (HCl) dan enzim pepsin. Fungsi ketiga, yaitu menghaluskan makanan yang telah ditelan dengan cara mencampurnya melalui gerakan lambung dan sekresi yang dihasilkan. Proses ini menghasilkan campuran kental berbentuk cair yang disebut kimus, yang kemudian diteruskan ke duodenum (Sherwood, 2018).

Terdapat empat proses pencernaan dasar yang terkait dengan lambung, yaitu motilitas, sekresi, digesti, dan absorpsi. Dalam hal motilitas lambung, terdapat empat aspek utama, yaitu pengisian, penyimpanan, pencampuran dan pengosongan lambung.

1) Pengisian lambung

Dalam keadaan kosong, lambung memiliki volume sekitar 50 mL yang dapat meningkat hingga sekitar 1 liter (1000 mL) saat makan. Mekanisme peningkatan volume ini terjadi melalui lipatan-lipatan lambung pada bagian interior. Saat makan, lipatan-lipatan tersebut menjadi lebih kecil dan nyaris mendatar. Mekanisme ini dikenal sebagai relaksasi reseptif yang diperantarai oleh nervus vagus. Respons ini memungkinkan lambung menampung makanan tanpa menyebabkan peningkatan tekanan intralambung secara signifikan.

2) Penyimpanan

Sekelompok sel pemacu (sel interstisial cajal) pada bagian fundus lambung menghasilkan potensial gelombang lambat dengan frekuensi tiga kali per menit. Setelah dimulai, gelombang peristaltik menyebar dari fundus dan korpus ke bagian antrum dan sfingter pilorus. Kontraksi peristaltik pada bagian fundus dan korpus lemah karena lapisan ototnya yang tipis, sehingga makanan dari esofagus disimpan di bagian korpus lambung yang relatif tenang tanpa mengalami pencampuran. Saat mencapai antrum, gelombang kontraksi menjadi jauh lebih kuat karena otot di antrum lebih tebal.

3) Pencampuran

Antrum berperan penting dalam pencampuran makanan dengan sekresi lambung dan membentuk kimus melalui kontraksi peristaltik yang kuat. Secara umum, kontraksi tonik sfingter pilorus mengakibatkan sfingter hampir tertutup, menyisakan ruang yang cukup besar bagi air dan cairan lain untuk lewat. Namun, partikel yang berukuran lebih dari 2 mm tidak dapat melalui sfingter ini. Gelombang peristaltik yang menutup sfingter pilorus mendorong partikel makanan besar kembali ke korpus lambung. Proses ini dikenal sebagai retropulsi, yang berfungsi untuk terus menghancurkan dan melunakkan kimus.

4) Pengosongan

Kontraksi peristaltik di antrum mendorong isi lambung untuk keluar, sehingga membantu proses pengosongan lambung. Kekuatan kontraksi peristaltik antrum menentukan jumlah kimus yang masuk duodenum sebelum sfingter pilorus menutup. Peningkatan eksitabilitas menyebabkan peningkatan frekuensi potensial aksi. Oleh karena itu, jika kekuatan peristaltik antrum lebih besar, maka laju pengosongan lambung pun akan berlangsung lebih cepat (Sherwood, 2018).

Fungsi tambahan dari lambung adalah sekresi asam lambung. Proses sekresi asam lambung ini terdiri dari tiga fase, yaitu fase sefalik, fase lambung, dan fase usus. Selama fase sefalik, terjadi peningkatan sekresi HCl dan pepsinogen yang dipicu oleh proses memikirkan, mencicipi, menghidu, mengunyah, dan menelan makanan. Melalui dua mekanisme, aktivitas vagus dapat meningkatkan sekresi lambung. Pertama, stimulasi saraf vagus meningkatkan produksi asam lambung (HCl) dan pepsinogen melalui pelepasan *acetylcholine* (ACh). Mekanisme kedua, stimulasi vagus terhadap sel G yang berfungsi sebagai sel penghasil hormon gastrin di *pyloric gland area* (PGA) akan menyebabkan sekresi HCl dan pepsinogen (Sherwood, 2018).

Fase lambung dimulai saat makanan memasuki lambung. HCl dan pepsinogen disekresikan sebagai respons terhadap kehadiran protein dalam makanan. Protein meningkatkan sekresi asam lambung dengan menstimulasi kemoreseptor dan aktivasi saraf intrinsik Fase usus ditandai dengan pengaruh dari usus halus terhadap sekresi lambung. Tidak seperti fase lain yang bersifat merangsang, fase usus berfungsi sebagai penghambat. Pada fase ini, sekresi cairan lambung dihentikan saat kimus mulai memasuki usus halus (Sherwood, 2018).

Lambung memiliki mekanisme perlindungan berupa sawar mukosa yang mencegah kerusakan lapisan lambung akibat asam. Lapisan pelindung fisik di permukaan lambung terdiri dari mukus. Selain itu, mukosa permukaan juga memproduksi bikarbonat (HCO_3) yang terjebak dalam mukus, berfungsi untuk menetralkan asam di dalam lambung (Sherwood, 2018).

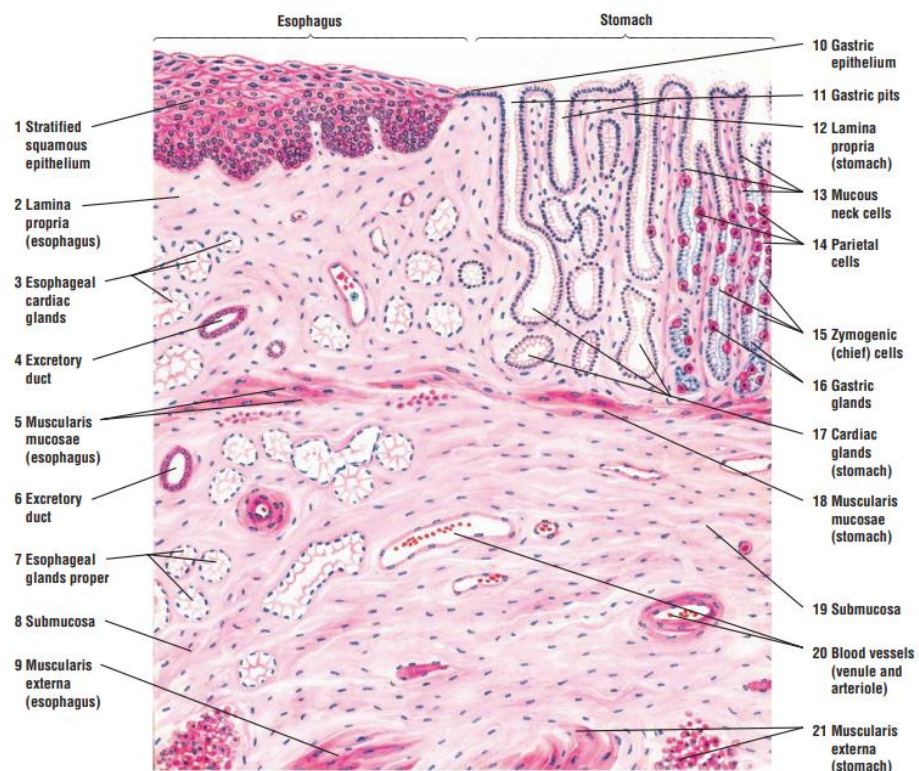
Sel mukosa lambung memiliki membran luminal yang impermeabel terhadap H^+ , sehingga asam tidak dapat masuk ke dalam sel maupun merusak struktur sel. *Tight junction* pada tepi lateral sel-sel lambung dekat batas luminal memberikan perlindungan tambahan dengan mencegah difusi asam dari lumen ke submukosa. Perlindungan ini diperkuat oleh regenerasi lapisan lambung setiap tiga hari. Dengan proses pergantian mukosa lambung yang cepat, umumnya sel-sel sudah diganti sebelum mereka mengalami kerusakan yang cukup lama atau keausan akibat lingkungan yang keras di lambung (Sherwood, 2018).

2.1.3 Histologi Lambung

Saluran pencernaan memiliki empat lapisan dinding yang menggambarkan struktur histologi dasar, yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. Mukosa (*tunica mucosa*) merupakan lapisan terdalam dari saluran pencernaan yang terdiri dari epitel sebagai penutup dan kelenjar yang terhubung dengan lamina propria (lapisan jaringan ikat longgar di bawahnya). Muskularis mukosa adalah lapisan

yang membatasi mukosa, tersusun dari otot polos sirkular (dalam) dan longitudinal (luar). Submukosa (*tela submucosa*) yang terletak di sebelah dalam lapisan mukosa, terdiri atas jaringan ikat longgar yang kaya akan vaskularisasi, sistem limfatik, dan pleksus saraf submukosa (Meissner) (Eroschenko, 2017).

Muskularis eksterna (*tunica muscularis*) adalah lapisan otot polos yang tebal dan terletak lebih bawah dari submukosa. Lapisan ini mencakup otot polos sirkular di bagian dalam dan otot polos longitudinal di bagian luar, kecuali pada usus besar. Di antara kedua lapisan otot polos ini, terdapat jaringan ikat dan pleksus saraf yang dikenal sebagai pleksus saraf mienterikus (*Auerbach*). Serosa (*tunica serosa*) adalah lapisan tipis yang terdiri dari jaringan ikat longgar, yang membungkus organ-organ viseral menutupi permukaan luar bagian abdominal pada esofagus, lambung, dan usus halus (Eroschenko, 2017).

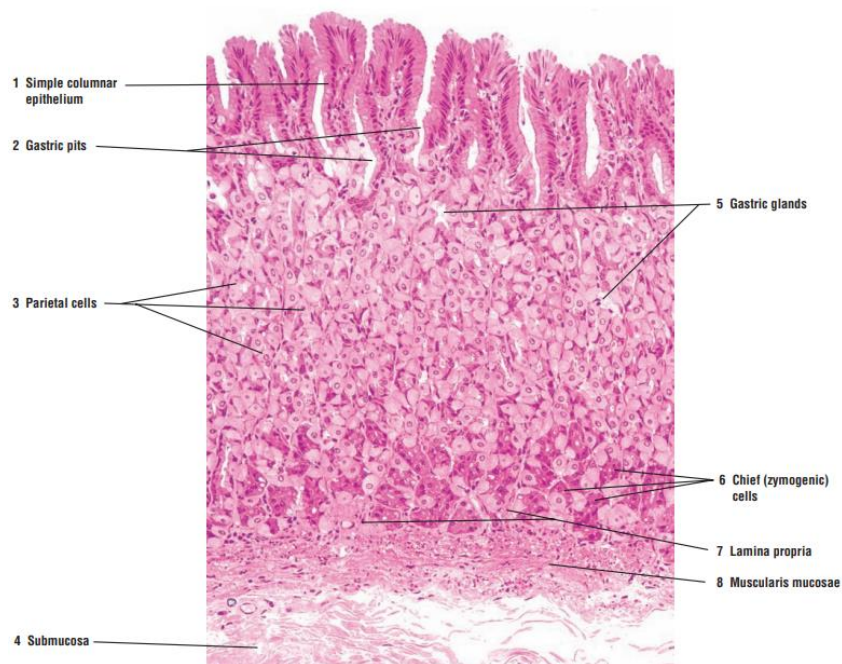


Sumber : (Eroschenko, 2017)

Gambar 2. *Gastroesophageal Junction* pada Manusia

Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa epitel berlapis gepeng esofagus berganti secara tiba-tiba menjadi epitel selapis silindris lambung di *gastroesophageal junction*. Permukaan luminal lambung ditandai oleh adanya foveola gastrika (*gastric pit*) yang merupakan struktur invaginasi epitel permukaan ke dalam lamina propria. Kelenjar gastrika berbentuk tubular terletak di bawah epitel luminal dan menyatu langsung dengan foveola gastrika, memungkinkan isinya mengalir ke lumen lambung. Kelenjar gastrika ini melintas melalui lamina propria menuju lapisan muskularis mukosa (Eroschenko, 2017).

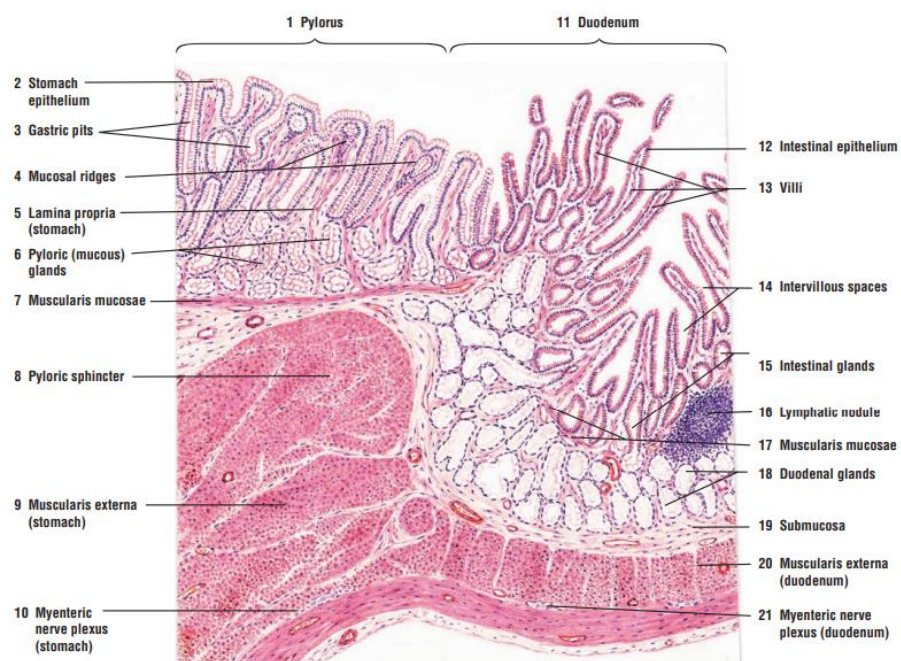
Di bawah lapisan mukosa lambung terdapat submukosa, suatu lapisan jaringan ikat padat yang kaya akan pembuluh darah dan saraf. Berbeda dengan esofagus dan usus halus yang memiliki dua lapisan otot, muskularis eksterna lambung memiliki tiga lapisan otot dan dilapisi oleh serosa atau peritoneum visceral (Eroschenko, 2017).



Sumber : (Eroschenko, 2017)

Gambar 3. Mukosa Fundus dan Korpus Lambung pada Manusia

Berbeda dengan pembagian lambung secara anatomis yang dibagi menjadi 4 bagian, secara histologis lambung hanya memiliki 3 daerah karena fundus dan korpus memiliki histologi yang identik. Fundus dan korpus mukosa mengandung berbagai jenis sel serta kelenjar gastrika, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3, yang menghasilkan sebagian besar sekresi lambung untuk pencernaan. Lambung memiliki lipatan-lipatan longitudinal pada mukosa dan submukosa yang disebut rugae. Lipatan ini akan mendatar ketika lambung terisi (Eroschenko, 2017).



Sumber : (Eroschenko, 2017)

Gambar 4. *Gastroduodenal Junction* pada Manusia

Gastroduodenal junction (Gambar 4) ditandai oleh adanya sfingter pilorus, yang berupa penebalan lapisan sirkuler muskularis eksterna lambung yang tersusun dari jaringan otot polos. Di perbatasan lambung dan duodenum, tonjolan mukosa di sekitar foveola gastrica berubah menjadi lebih lebar, tidak teratur, dan bervariasi bentuknya. Di lamina propria, terdapat kelenjar pilorus yang berbentuk tubular dan bergelung, yang salurannya membuka di dasar *foveola gastrica*. Nodus limfoid terletak di antara lambung dan duodenum. Epitel lambung yang

memproduksi mukus berubah menjadi epitel duodenum, yang mencakup sel goblet dan sel kolumnar, dengan limbus striatus (mikrovili) di sepanjang usus halus (Eroschenko, 2017).

2.1.4 Etiologi Ulkus Gaster

Secara umum, ulkus peptikum terbagi menjadi ulkus gaster dan ulkus duodenum. Ulkus gaster adalah sebuah lesi bulat atau semi-bulat/oval dengan diameter > 5 mm yang menyerang mukosa, submukosa, hingga muskularis mukosa lambung yang disebabkan oleh kehilangan integritas mukosa lambung. Penyebab utama ulkus gaster adalah *Helicobacter pylori*, diikuti dengan konsumsi NSAID (Setiati *et al.*, 2014).

Di beberapa negara, seperti Jepang, prevalensi ulkus gaster lebih tinggi dibandingkan dengan ulkus duodenum. Penggunaan NSAID yang meningkat pada usia lanjut berkontribusi pada meningkatnya insiden ulkus gaster. Ukuran ulkus gaster yang lebih besar dan mencolok, menyebabkan peningkatan deteksi ulkus gaster pada autopsi dibandingkan dengan ulkus duodenum (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.5 Patofisiologi Ulkus Gaster

Ada beberapa mekanisme terjadinya ulkus gaster. Mekanisme pertama, yaitu faktor asam lambung. Sekresi asam lambung (HCl) oleh sel parietal dan pepsinogen oleh sel zimogenik merupakan faktor kunci dalam patogenesis ulkus peptikum. Aktivasi pepsinogen menjadi pepsin oleh HCl pada pH rendah (<4) meningkatkan potensi kerusakan mukosa. Substansi iritan dapat mengganggu integritas sawar mukosa, meningkatkan permeabilitas terhadap ion hidrogen dan menyebabkan difusi balik ion H⁺. Aktivasi reseptor histamin memicu peningkatan sekresi asam lambung dan perubahan vaskular yang ditandai dengan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Akibatnya, terjadi defek pada lapisan mukosa lambung yang dapat mengarah pada gastritis akut atau kronik dan terbentuknya ulkus gaster (Setiati *et al.*, 2014).

Lokasi ulkus gaster berpengaruh pada tingkat sekresi asam lambung. Hipersekresi asam lebih sering ditemukan pada ulkus gaster di dekat pilorus atau yang berhubungan dengan ulkus duodenum/antral gastritis, sedangkan ulkus di lokasi lain (pangastritis) seringkali diiringi oleh hiposekresi asam (Setiati *et al.*, 2014).

Mekanisme kedua, yaitu *Balance Theory* oleh Shay dan Sun (1963) menyebutkan bahwa ulkus muncul jika ada gangguan keseimbangan antara faktor agresif (asam dan pepsin) dan faktor defensif (mukus, bikarbonat, aliran darah, serta prostaglandin). Gangguan ini dapat terjadi jika faktor agresif meningkat atau faktor defensif mengalami penurunan.

Mekanisme ketiga, yaitu ulkus terjadi akibat *Helicobacter pylori* (HP) dengan istilah “*No HP, No Ulcer*” oleh Warren dan Marshall (1983). HP adalah bakteri patogen gram negatif berbentuk batang atau spiral, bersifat mikroaerofilik berflagela yang hidup pada permukaan epitel dan mengandung urease. Sebagai patogen, bakteri HP mampu bertahan hidup di lingkungan asam lambung, menembus lapisan mukosa lambung, dan kemudian berkembang biak di dalam lambung. Enzim urease yang dihasilkan oleh HP memainkan peran krusial dalam kemampuan bakteri ini untuk berkembang biak dan bertahan hidup di lingkungan asam lambung. Dengan mengubah urea menjadi amonia, enzim ini menciptakan lingkungan yang lebih basa dan melindungi bakteri dari keasaman lingkungan lambung dan serangan sistem imun tubuh (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.6 Manifestasi Klinis Ulkus Gaster

Sebagian besar penderita ulkus gaster mengalami dispepsia, yakni suatu kondisi pencernaan yang ditandai oleh berbagai gejala tidak nyaman seperti mual, muntah, perut kembung, nyeri ulu hati, sendawa, sensasi terbakar, rasa penuh di perut, dan cepat kenyang. Terdapat

perbedaan yang signifikan dalam manifestasi nyeri antara ulkus gaster dan ulkus duodenum. Pada ulkus gaster, nyeri muncul setelah makan, sementara pada ulkus duodenum, nyeri cenderung berkurang setelah makan. Lokasi nyeri juga dapat membantu membedakan ulkus gaster dan duodenum. Nyeri ulkus gaster biasanya terasa di sebelah kiri perut, sementara nyeri ulkus duodenum dirasakan di kanan garis tengah perut. Perluasan nyeri dari titik awal (*pointing sign*) ke punggung dapat mengindikasikan progresi penyakit ulkus atau komplikasi seperti penetrasi ke pankreas (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.7 Tatalaksana Ulkus Gaster

Berbagai pilihan terapi tersedia untuk meminimalisir efek samping gastrointestinal dari NSAID, termasuk penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI), misoprostol (analog prostaglandin), antagonis H₂, atau pergantian ke NSAID yang spesifik menghambat enzim COX-2 (Katzung, 2018). PPI telah menggantikan antagonis H₂ dalam pengobatan ulkus peptikum akut. Untuk pasien dengan ulkus peptikum akibat aspirin atau NSAID lain, penggunaan NSAID tersebut harus dihentikan dan jika harus dilanjutkan karena alasan-alasan klinis walaupun masih terdapat ulkus aktif, pasien perlu diberikan PPI dan bukan antagonis H₂ agar kesembuhan ulkus dapat lebih terjamin. PPI lebih cepat meredakan gejala dan menyembuhkan ulkus peptikum dibandingkan dengan antagonis H₂. Semua PPI dapat menyembuhkan lebih dari 90% ulkus lambung dalam 6-8 minggu (Katzung, 2018).

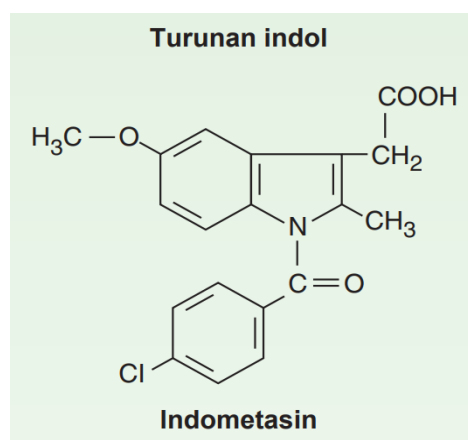
PPI perlu diberikan sekitar 1 jam sebelum makan (biasanya sarapan) sehingga konsentrasi serum puncak bersamaan dengan aktivitas maksimal sekresi pompa proton. Obat golongan ini memiliki waktu-paruh serum sekitar 1,5 jam, tetapi inhibisi asam menetap hingga 24 jam karena inaktivasi pompa proton bersifat ireversibel (Katzung, 2018).

Senyawa PGE dan analognya memproteksi tubuh dari ulkus peptikum yang ditimbulkan oleh steroid atau NSAID. Misoprostol adalah salah satu analog sintetik PGE yang dapat diberikan secara per oral. Misoprostol dapat mengurangi insiden ulkus akibat NSAID hingga kurang dari 3% dan insiden penyulit ulkus (perdarahan, perforasi) sebesar 50%. *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui misoprostol untuk indikasi pencegahan ulkus peptikum akibat NSAID. Obat ini diberikan dalam dosis 200 mg empat kali sehari bersama makanan. Namun, misoprostol belum pernah digunakan secara luas karena tingginya efek samping dan perlunya pemberian beberapa kali sehari. Biasanya analog PGE digunakan sebagai pencegahan terjadinya ulkus gaster pada pasien yang menggunakan NSAID (Katzung, 2018).

2.2 Indometasin

2.2.1 Definisi

Indometasin adalah *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) derivat indol-asam asetat seperti yang terlihat pada Gambar 5 dan sudah dikenal sejak tahun 1963 untuk pengobatan artritis reumatoid dan sejenisnya (Gunawan *et al.*, 2016). Sebagai salah satu inhibitor non-selektif dari enzim COX, indometasin dapat menghambat fosfolipase A dan C serta efektif dalam mereduksi migrasi neutrofil serta supresi proliferasi sel T dan B (Katzung, 2018).



Sumber : (Katzung, 2018)

Gambar 5. Indometasin

2.2.2 Farmakokinetik

Kebanyakan NSAID dimetabolisme secara luas, melibatkan mekanisme fase I diikuti oleh fase II. Namun, beberapa NSAID hanya mengalami glukuronidasi langsung (fase II) tanpa melalui fase I. Metabolisme NSAID umumnya berlanjut melalui famili enzim P450 CYP3A atau CYP2C di hepar. Sebagian besar obat juga diekskresikan melalui empedu dan mengalami sirkulasi enterohepatik, meskipun kontribusinya bervariasi antar obat, dengan ekskresi ginjal tetap menjadi jalur yang utama (Katzung, 2018).

Indometasin memiliki waktu paruh sekitar 4-5 jam, diserap secara efisien dan mencapai puncak konsentrasi dalam plasma dalam waktu 2 jam. Keterlarutan yang tinggi di dalam lemak memungkinkan indometasin untuk menembus sawar darah otak dengan mudah. Selain itu, indometasin juga mencapai konsentrasi yang tinggi dalam cairan sinovial (Gliszczynska dan Nowaczyk, 2021). Setelah pemberian berulang, semua NSAID dapat ditemukan di cairan sinovial. Obat yang memiliki waktu paruh singkat cenderung bertahan lebih lama di sendi daripada yang diharapkan berdasarkan waktu paruh tersebut. Obat dengan waktu paruh panjang akan dieliminasi dari cairan sinovial sesuai dengan waktu paruhnya (Katzung, 2018).

Indometasin dapat diberikan secara oral dalam bentuk kapsul dengan pelepasan segera (dengan dosis 25 mg dan 50 mg) dan pelepasan diperpanjang (dengan dosis 75 mg) serta formulasi suspensi oral dengan konsentrasi 25 mg/5 mL. Pilihan pemberian lainnya meliputi suntikan intravena (IV) dengan dosis 1 mg per vial atau supositoria rektal dengan dosis 50 mg. Pemberian indometasin dengan dosis efektif terendah dan dengan durasi sesingkat mungkin penting dilakukan untuk mengurangi potensi efek samping. Untuk meminimalkan efek samping gastrointestinal, berikan indometasin bersamaan dengan makanan (Villar-Martínez *et al.*, 2021).

2.2.3 Farmakodinamik

Efek farmakologis indometasin terjadi melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang kuat dan non-selektif. COX adalah enzim kunci yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin dan tromboksan melalui jalur asam arakidonat. Prostaglandin pada mukosa saluran cerna terutama diproduksi oleh enzim COX. Prostaglandin berperan penting dalam mempertahankan integritas dan ketahanan mukosa, mengatur aliran darah, menstimulasi sekresi mukus dan bikarbonat, serta proliferasi sel epitel. Hipoperfusi mukosa mengakibatkan adhesi neutrofil pada endotelium vaskular, yang memacu proses imunologis lebih lanjut. Radikal bebas dan protease yang dihasilkan dari proses ini dapat merusak mukosa lambung (Katzung, 2018).

Prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin secara bersama-sama disebut prostanoid. Enzim COX-1 bertanggung jawab dalam memelihara homeostasis dengan menghasilkan prostanoid untuk sitoproteksi epitel lambung. Enzim COX-2 merupakan sumber utama prostanoid yang memiliki peran dalam peradangan, demam, dan nyeri (Katzung, 2018). Penghambatan enzim COX oleh NSAID kemungkinan menjelaskan beberapa efek samping dari obat ini. Sebagai penghambat COX non-selektif, indometasin berpotensi menimbulkan risiko lebih besar terhadap efek samping pada saluran pencernaan dibandingkan dengan NSAID yang lebih selektif bagi COX-2 (Lucas, 2016).

Indometasin menginduksi peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) intraseluler. Peningkatan kadar ROS memicu aktivasi nuklir faktor kappa B (NF- κ B) melalui fosforilasi dan degradasi I κ B oleh proteasom. Degradasi I κ B menyebabkan hilangnya inhibitor pada NF- κ B, sehingga NF- κ B berpindah ke inti sel dan merangsang ekspresi sitokin dan kemokin, seperti IL-1 dan TNF- α . Produksi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) yang berlebihan memediasi aktivasi dan agregasi neutrofil, yang kemudian melepaskan enzim proteolitik.

Proses ini berpotensi menyebabkan defek jaringan dan memicu terjadinya peradangan di saluran pencernaan (Campbell dan Perkins, 2006).

2.2.4 Efek Samping Terhadap Saluran Cerna

NSAID dapat menjadi iritan lambung yang berpotensi menimbulkan ulkus dan perdarahan saluran cerna. Beberapa survei menunjukkan bahwa indometasin dan tolmetin adalah NSAID yang toksisitasnya paling besar, sedangkan salsalat, aspirin, dan ibuprofen adalah yang paling kurang toksik (Katzung, 2018).

Salah satu efek samping paling umum dari penggunaan indometasin adalah ulkus gaster atau ulkus peptikum, yang dapat disertai anemia akibat perdarahan saluran pencernaan. Dosis indometasin 30 mg/kgBB meningkatkan risiko kerusakan atau disfungsi mitokondria akibat peningkatan radikal bebas yang dipicu oleh ulserasi (Mayangsari *et al.*, 2020). Iritasi lambung yang biasanya terjadi melalui pemberian obat secara peroral dapat dijelaskan oleh dua mekanisme. Mekanisme pertama ialah iritasi lokal yang memicu peningkatan permeabilitas sawar mukosa terhadap ion hidrogen, sehingga menyebabkan difusi balik asam lambung ke lamina propria dan menimbulkan cedera jaringan. Mekanisme kedua adalah iritasi sistemik yang disebabkan oleh penghambatan biosintesis Prostaglandin E₂ (PGE₂) dan Prostaglandin I₂ (PGI₂). Prostaglandin ini banyak ditemukan di mukosa lambung dan berfungsi untuk menghambat sekresi asam lambung serta merangsang sekresi mukus usus halus yang memiliki sifat sitoprotektif (Gunawan *et al.*, 2016).

Penggunaan NSAID yang menghambat produksi prostaglandin menyebabkan kerusakan mukosa melalui 4 tahap, yaitu penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, gangguan pada sekresi asam serta proliferasi sel mukosa, berkurangnya aliran darah ke mukosa, dan

kerusakan pada mikrovaskuler yang diperburuk oleh interaksi antara platelet dan proses koagulasi. Endotel vaskuler secara berkelanjutan memproduksi vasodilator, yaitu prostaglandin E dan I. Namun, jika terjadi penghambatan enzim COX-1, akan muncul vasokonstriksi yang mengurangi aliran darah, yang dapat menyebabkan nekrosis pada epitel. Penghambatan enzim COX-2 menyebabkan peningkatan perlengketan leukosit PMN pada endotel vaskuler gastroduodenal dan mesenterik. Proses ini dimulai dengan pelepasan protease dan radikal bebas oksigen yang memperparah kerusakan epitel dan endotel. Perlambatan ini mengakibatkan aliran mikrovaskuler menjadi statis, menyebabkan iskemia, dan akhirnya berujung pada kerusakan mukosa atau ulkus peptikum (Simanjuntak dan Siahaan, 2018).

2.3 Radikal Bebas

2.3.1 Definisi

Radikal bebas merupakan spesies molekular yang mengandung elektron tidak berpasangan, dimana elektronnya yang tidak berpasangan tersebut mencari pasangan elektron untuk mencapai keseimbangan dengan menyerang molekul lain, sehingga menyebabkan oksidasi dan potensi kerusakan seluler (Rodwell et al., 2015).

Metabolisme oksigen intraseluler menghasilkan radikal bebas sebagai produk sampingan, yang kemudian memicu peroksidasi lipid pada membran sel dan berpotensi menyebabkan kerusakan sel. Lemak atau lipid yang merupakan komponen penting dalam sel tubuh, menyusun membran sel dalam struktur *lipid bilayer* yang terkenal rentan terhadap oksidasi. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas, dengan dominasi radikal bebas, dapat menyebabkan kerusakan pada molekul organisme dan menghasilkan stres oksidatif yang akan merusak sel tubuh. Ketidakseimbangan ini juga merusak struktur membran *lipid bilayer* yang berkontribusi pada terjadinya peroksidasi lipid (Mansouri et al., 2018).

Radikal yang paling merusak dalam sintesis biologis adalah *Reactive Species Oxygen* (ROS), yang merupakan oksigen yang sangat reaktif, mengandung molekul seperti peroksida dan dihasilkan selama fungsi seluler normal. Ketika tubuh melakukan aktivitas fisik, produksi ROS dapat terjadi di mitokondria melalui metabolisme oksidasi aerobik. ROS yang terakumulasi dapat menyebabkan penyakit seperti kanker, aterosklerosis, dan proses penuaan pada umumnya (Rodwell *et al.*, 2015).

2.3.2 Antioksidan

Antioksidan merupakan molekul yang mampu melawan efek radikal bebas dan berfungsi sebagai salah satu sistem pertahanan tubuh. Antioksidan berfungsi sebagai penangkal reaksi oksidasi dengan cara menetralkan radikal bebas dan/atau menghambat propagasi reaksi oksidatif (Rodwell *et al.*, 2015).

Antioksidan dalam tubuh menetralkan radikal bebas dengan memberikan atom hidrogen, menghentikan reaksi berantai dan menstabilkan molekul yang reaktif tersebut (Sinaga, 2016). Dua kategori antioksidan dapat dibedakan berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu antioksidan preventif menghambat inisiasi reaksi radikal, sedangkan antioksidan pemutus rantai mengintervensi propagasi reaksi berantai radikal. Katalase dan peroksidase lain, seperti glutathion peroksidase, selenium, serta *chelator* ion logam termasuk dalam kategori antioksidan preventif. *Superoxide dismutase* (SOD) adalah antioksidan utama yang berperan dalam mekanisme pemutusan rantai dalam fase cair untuk menangkap radikal bebas superoksida urat dan vitamin E (Rodwell *et al.*, 2015).

Kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas dapat diatasi melalui sistem pertahanan antioksidan yang terdiri dari antioksidan endogen dan antioksidan yang diperoleh dari diet atau suplementasi. (Ansory *et al.*, 2016). Antioksidan diklasifikasikan menjadi antioksidan

buatan dan alami berdasarkan sumbernya. Antioksidan alami lebih diminati karena aman untuk dikonsumsi dan banyak terdapat pada buah-buahan serta sayur-sayuran yang mudah diakses di sekitar kita. Antioksidan alami juga cenderung memiliki harga yang ekonomis dan menawarkan kandungan antioksidan yang sangat baik untuk kesehatan tubuh (Silvia *et al.*, 2016).

Vitamin C atau L-asam askorbat adalah jenis antioksidan alami yang paling sering digunakan sebagai suplementasi dimana terbukti efektif dalam menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS). Vitamin C juga merupakan senyawa pembanding yang umum digunakan dalam evaluasi aktivitas antioksidan *in vitro* dan *in vivo* karena profil toksisitasnya yang rendah. Vitamin C berperan krusial dalam sistem pertahanan antioksidan endogen (Dianatasya *et al.*, 2020).

Dengan menyumbangkan elektronnya, vitamin C bekerja untuk mencegah oksidasi pada senyawa lain dan mengurangi keberadaan anion superoksida, radikal hidroksil, serta lipid hidroperoksida (Popovic *et al.*, 2015). Suplementasi vitamin C meningkatkan kapasitas antioksidan endogen, sehingga mengurangi stres oksidatif melalui penghambatan peroksidasi lipid dan perlindungan terhadap kerusakan seluler (Yimcharoen *et al.*, 2019).

2.4 Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

2.4.1 Definisi

Tanaman *Syzygium aqueum* yang berasal dari suku jambu-jambuan (*Myrtaceae*), secara umum dikenal di Indonesia sebagai jambu air (Anggrawati, 2018). Jambu air adalah tanaman yang berasal dari Asia Tenggara dan dapat ditemukan di hampir semua jenis vegetasi. Pohon jambu air umumnya memiliki ukuran kecil hingga sedang, dengan tinggi antara 3-15 m dan tumbuh tegak lurus. Daun jambu air berbentuk jorong dengan pola pertulangan menyirip. Ukuran daun bervariasi, dengan panjang 5-25 cm dan lebar 5-12 cm (Aprillia *et al.*, 2021).



Sumber : NParks Flora & Fauna (2021)

Gambar 6. Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

Klasifikasi jambu air pada Gambar 6 adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Kelas : *Dicotyledoneae*
 Ordo : *Myrtales*
 Famili : *Myrtaceae*
 Genus : *Syzygium*
 Species : *Syzygium aquaeum*
 (Lase *et al.*, 2023).

2.4.2 Kandungan Flavonoid

Tanaman jambu air kaya akan senyawa yang menunjukkan aktivitas farmakologi yang baik, menjadikannya salah satu pilihan untuk digunakan sebagai obat herbal. Daun jambu air mengandung sejumlah besar senyawa seperti flavonoid, fenolik, dan tanin yang berfungsi sebagai penyalur antibakteri. Selain itu, terdapat floretin yang berfungsi sebagai antioksidan, antikanker, antidiabetes, dan penyalur antihiperlipidemik, serta berbagai senyawa lainnya (Lase *et al.*, 2023).

Flavonoid merupakan kelompok produk alami yang masuk dalam kelas metabolit sekunder tumbuhan dan memiliki struktur polifenol. Senyawa

ini umum ditemukan dalam buah-buahan, sayur-sayuran, dan minuman tertentu. Di alam, senyawa flavonoid merupakan hasil ekstraksi dari tumbuhan dan terdapat di beberapa bagian tumbuhan. Sebagai pelindung tumbuhan dari dampak lingkungan, flavonoid juga berfungsi sebagai agen antimikroba dan melindungi dari paparan sinar UV. Di bidang kesehatan, flavonoid dikenal sebagai agen antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan antidiabetes (Panche *et al.*, 2016).

Senyawa flavonoid dapat menetralkan radikal bebas khususnya ROS di dalam tubuh karena memiliki sifat antioksidan yang kuat. Mekanisme reaksi antara flavonoid dan radikal bebas meliputi dua proses utama yaitu, *quenching* dan transfer proton. *Quenching* adalah mekanisme dimana flavonoid menetralkan radikal bebas dengan membentuk senyawa stabil yang mengakibatkan reduksi dan inaktivasi radikal bebas. Sedangkan *proton transfer* merupakan mekanisme dimana flavonoid menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan hidrogen dari gugus hidroksilnya (Panche *et al.*, 2016).

Flavonoid yang telah kehilangan atom hidrogennya relatif bersifat lebih stabil sehingga dapat memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas. Flavonoid merupakan senyawa turunan fenol dengan struktur dasar berupa senyawa flavan (*2-fenil-benzo-piron*). Reaksi peredaman radikal bebas oleh fenol erat kaitannya dengan flavonoid. Sehingga reaksi flavonoid terhadap radikal bebas serupa dengan reaksi fenol terhadap radikal bebas (Anggrawati, 2018).

Skrining fitokimia adalah salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder suatu bahan alam, seperti flavonoid yang terkandung dalam daun jambu air (*Syzygium aqueum*). Sampel tanaman yang digunakan dalam uji fitokimia dapat berupa daun, batang, buah, bunga dan akarnya yang memiliki khasiat sebagai obat dan digunakan sebagai bahan mentah

dalam pembuatan obat modern maupun obat-obatan tradisional (Agustina *et al.*, 2016).

2.5 Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Gambar 7) yang dikenal juga sebagai tikus Norwegia, sering dijadikan subjek eksperimen sebagai hewan percobaan atau hewan laboratorium. Penggunaan tikus putih dalam eksperimen dikarenakan kemiripan organ tubuhnya dengan organ tubuh manusia (Liss *et al.*, 2015). Ciri-ciri dari tikus putih termasuk kepala kecil, berbulu albino, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan dengan badannya. Tikus ini tumbuh dengan cepat, memiliki laktasi yang baik, temperamen yang bersahabat, dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Frianto *et al.*, 2015).



Sumber : dokumentasi pribadi

Gambar 7. *Rattus norvegicus* Galur Wistar

Adapun klasifikasi dari tikus putih yaitu:

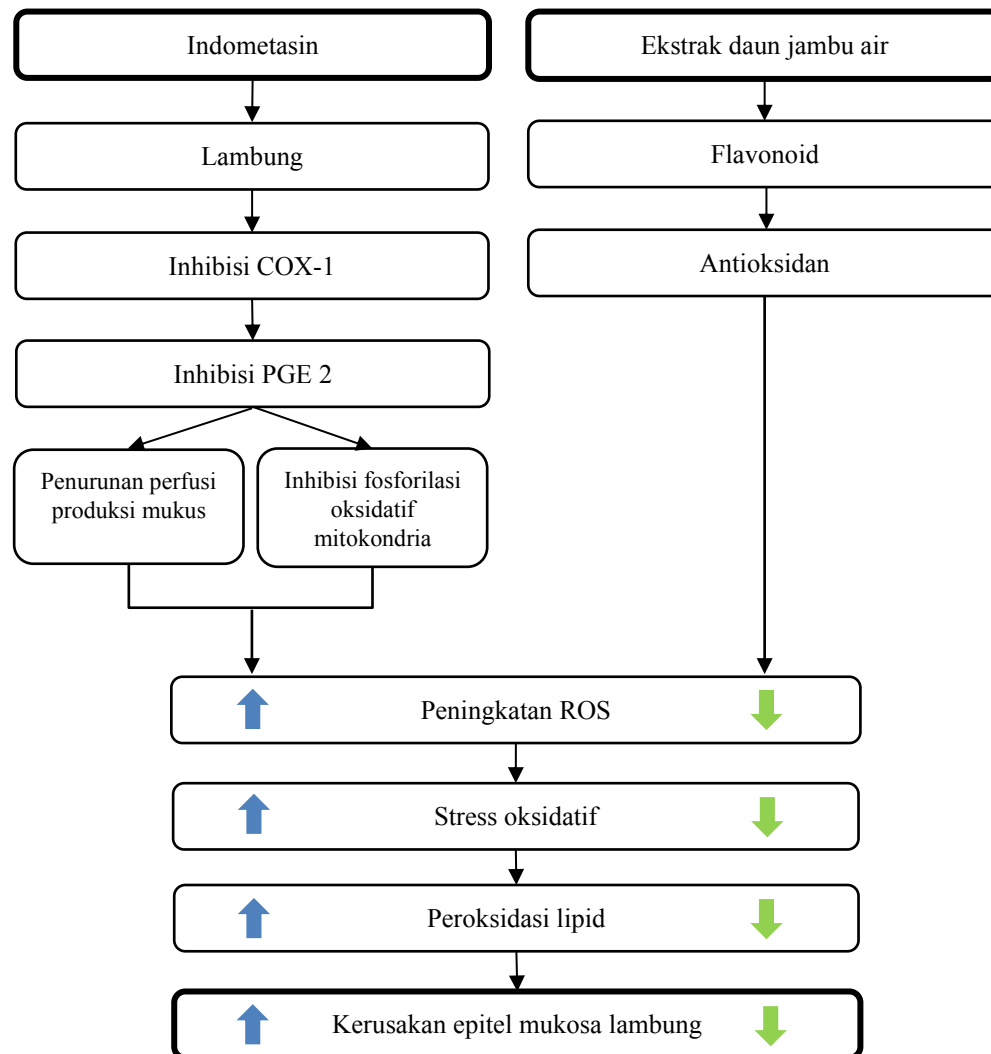
Kingdom : *Animalia*
Phylum : *Chordata*
Class : *Mammalia*
Order : *Rodentia*
Suborder : *Myomorpha*
Family : *Muridae*
Genus : *Rattus*
Species : *Rattus norvegicus*

Hewan coba banyak digunakan dalam penelitian kesehatan untuk melakukan uji kelayakan atau keamanan bahan obat, serta untuk studi yang berhubungan dengan berbagai penyakit. Beberapa keunggulan tikus putih sebagai hewan uji dalam penelitian meliputi cepatnya proses perkembangbiakan, ukuran yang lebih besar dibandingkan mencit, serta kemudahan dalam pemeliharaan dalam jumlah besar (Frianto *et al.*, 2015). Sebagai model hewan percobaan, tikus putih memiliki reputasi baik karena mudah ditangani dan menghasilkan hasil yang konsisten serta dapat dipercaya (Idrus *et al.*, 2016).

Galur Wistar dipilih sebagai model penelitian karena karakteristik fisiologisnya, khususnya kecepatan metabolisme yang tinggi, yang meningkatkan sensitivitas pengukuran parameter metabolisme. Selain itu, tikus jantan lebih dipilih karena tidak mengalami fase estrus, yang memberikan stabilitas kondisi biologis tubuh dibandingkan dengan tikus betina (Idrus *et al.*, 2016). Galur Wistar ditandai dengan kepala yang lebar, telinga panjang, dan ekor yang lebih pendek dibandingkan dengan panjang tubuhnya (Aisyah *et al.*, 2023).

2.6 Kerangka Teori

Kerangka teori penelitian ini adalah yang dimaksud pada Gambar 8.



Keterangan :

 = Variabel yang diteliti

 = Variabel yang tidak diteliti

→ = Mempengaruhi

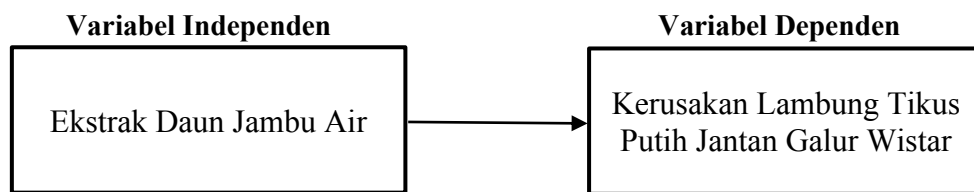
↑ = Peningkatan aktivitas setelah induksi indometasin

↓ = Penurunan aktivitas setelah pemberian ekstrak daun jambu air

Gambar 8. Kerangka Teori Efek Protektif Ekstrak Daun Jambu Air Terhadap Kerusakan Lambung Tikus yang Diinduksi Indometasin

2.7 Kerangka Konsep

Dalam kerangka penelitian yang dimaksud pada Gambar 9 menggambarkan efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin. Kerangka penelitian secara skematis digambarkan sebagai berikut:



Gambar 9. Kerangka Konsep Efek Protektif Ekstrak Daun Jambu Air Terhadap Kerusakan Lambung Tikus yang Diinduksi Indometasin

2.8 Hipotesis

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah:

- Ho: Tidak ada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.
- Ha: Ada efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *randomized post-test only control group* untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September hingga Desember 2024. Determinasi tumbuhan dan pembuatan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) 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 hewan uji, pembuatan dan pengamatan preparat lambung tikus dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Sampel yang digunakan adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi

Adapun kriteria inklusi dalam pemilihan sampel tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar pada penelitian ini adalah:

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar
- b. Berjenis kelamin jantan
- c. Memiliki berat 150-200 gram
- d. Usia 6-8 minggu
- e. Kesehatan umum baik (bergerak aktif, mata jernih, rambut tidak kusam, rontok, dan botak).

b. Kriteria Eksklusi

Adapun kriteria eksklusi dalam pemilihan sampel tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar pada penelitian ini adalah:

- a. Tikus tampak sakit (gerak tidak aktif, tidak mau makan, rambut kusam dan rontok) terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi laboratorium.
- b. Tikus mati ditengah waktu penelitian.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dengan 3 kelompok merupakan *control group* dan 3 kelompok lainnya adalah *experimental group*.

a. Besar Sampel

Untuk menghitung besar sampel pada penelitian ini digunakan rumus Federer (1967), yaitu $(n-1)(t-1) \geq 15$, dimana t adalah jumlah kelompok perlakuan dan n adalah jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan sehingga $t = 6$ yang terdiri dari:

- 1) Kelompok kontrol normal (K0) yang tidak diberikan perlakuan apapun hanya diberikan makan dan minum selama 14 hari
- 2) Kelompok kontrol negatif (K-) yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB per oral (p.o) selama 14 hari
- 3) Kelompok kontrol positif (K+) yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB p.o dan vitamin C 9 mg/kgBB p.o bersamaan selama 14 hari

- 4) Kelompok perlakuan 1 (P1) yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB p.o dan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) 100 mg/kgBB bersamaan selama 14 hari
- 5) Kelompok perlakuan 2 (P2) yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB p.o dan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) 300 mg/kgBB p.o bersamaan selama 14 hari
- 6) Kelompok perlakuan 3 (P3) yang diinduksi indometasin 30 mg/kgBB p.o dan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) 900 mg/kgBB p.o bersamaan selama 14 hari

Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus Federer (1967), maka didapatkan nilai n, yaitu:

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

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

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$n \geq 4$$

Jadi, jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok adalah 4 ekor tikus. Dalam penelitian eksperimental, dapat terjadi *drop out* pada hewan uji sebelum penelitian selesai dilakukan. *Drop out* diperkirakan sebesar 10% ($do=0,1$), maka besar sampel dengan koreksi *drop out* adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{1-do} = \frac{4}{1-0,1} = 4,44 \approx 5$$

Dapat disimpulkan bahwa penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 4 ekor tikus per kelompok dan ditambahkan 1 ekor tikus setiap kelompok sebagai cadangan, sehingga didapatkan sampel sebanyak 5 ekor tikus per kelompok. Apabila dikalikan dengan banyak kelompok ($t=6$), maka penelitian ini memerlukan setidaknya total 30 ekor tikus putih jantan galur wistar.

Pada penelitian ini peneliti menggunakan 42 ekor tikus yang dibagi ke dalam 6 kelompok perlakuan secara acak. Selama masa penelitian, terjadi *drop out* hewan uji sebanyak 8 ekor tikus yang terdiri dari 2 ekor kelompok K(-), 1 ekor kelompok K(+), 2 ekor kelompok P1, 2 ekor kelompok P2, dan 1 ekor kelompok P3.

b. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *simple random sampling* dimana pengambilan anggota sampel dilakukan secara acak sederhana karena anggota populasi hewan uji disediakan dengan cara yang sama dan memiliki karakteristik yang homogen.

3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebanyak 42 ekor yang akan pilih secara acak dan dibagi menjadi 6 kelompok sebagai objek penelitian. Penelitian ini dilakukan dengan metode rancangan *randomized post-test only control group design*. Dengan rancangan ini, memungkinkan peneliti untuk mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol. Pada objek penelitian diamati perubahan histologi lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberikan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*).

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*).

3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar akibat indometasin.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala Ukur
Ekstrak daun jambu air (<i>Syzygium aqueum</i>) dari Laboratorium Botani FMIPA UNILA	Pemberian ekstrak daun jambu air (<i>Syzygium aqueum</i>) dari Laboratorium Botani FMIPA UNILA	Neraca Analitik	Ekstrak ditimbang sesuai dosis yang akan diberikan pada tikus, yaitu 100 mg, 300 mg, dan 900 mg per kilogram berat badan.	Dosis efektif untuk ekstrak daun jambu air	Numerik
Gambaran Histo-patologi Lambung Tikus	Kerusakan mikroskopis jaringan lambung yang terjadi akibat pemberian indometasin yang ditandai dengan adanya deskuamasi, erosi, dan ulserasi epitel lambung	Mikroskop	Setiap preparat diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x pada lima lapang pandang. Dihitung disetiap lapang pandang, kerusakan lambung ditandai adanya sel yang mengalami deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulserasi epitel. Hasil skor dengan menggunakan skoring <i>Barthel Manja</i> pada masing-masing kelompok dijumlahkan, dicari reratanya dan didapatkan skor kerusakan <i>Barthel Manja</i> untuk satu ekor tikus.	Menggunakan skoring tingkat kerusakan mukosa lambung oleh Barthel Manja (2003), yaitu : 0. Tidak ada perubahan patologis 1. Deskuamasi epitel Jika terjadi kerusakan atau pengangkatan sedikit pada sel epitel mukosa lambung, diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random pada perbesaran mikroskop 40x. 2. Erosi permukaan epitel Jika terdapat gap 1-10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang, diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random pada perbesaran mikroskop 40x. 3. Ulserasi epitel Jika terdapat gap >10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang, diamati sebanyak 5 lapang pandang secara random pada perbesaran mikroskop 40x.	Kategorik

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat

- a. Kandang hewan uji
- b. Tempat makan dan minum hewan uji
- c. Neraca analitik
- d. Sonde lambung hewan uji
- e. Spuit 1 cc, 3 cc, dan 10 cc
- f. Alat bedah minor
- g. *Handschoon* dan masker
- h. Gelas ukur
- i. *Urine pot*
- j. Kertas filtrasi
- k. Mikropipet dan tipnya
- l. *Rotary evaporator*
- m. Mikroskop
- n. *Object glass*
- o. *Cover glass*
- p. *Tissue cassette*
- q. *Waterbath*
- r. *Automatic tissue processor*
- s. *Parafin dispenser*

3.7.2 Bahan

- a. Pakan dan minum tikus
- b. Sekam
- c. Indometasin
- d. Vitamin C
- e. Akuades
- f. Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)
- g. Etanol *food grade* 96%
- h. Kloroform
- i. Larutan Mayers Hematoksilin dan Eosin (HE)
- j. Alkohol

3.8 Cara Kerja

3.8.1 Tahap Persiapan

a. Aklimatisasi Hewan Uji

Aklimatisasi hewan uji terlebih dahulu dilakukan selama 7 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Tikus diadaptasikan dengan tempat tinggal dan lingkungan baru, lalu setelahnya baru diberikan perlakuan. Tikus diberikan makan dan minum standar yang diletakkan di dalam kandang. Kandang ditutup dengan penutup yang terbuat dari kawat dan diberi sekam padi. Kesehatan tikus seperti pergerakan yang aktif dan kerontokan pada rambut tikus diperhatikan setiap hari.

b. Randomisasi Hewan Uji

Randomisasi hewan uji bertujuan untuk mengelompokkan hewan uji sesuai dengan kelompok perlakuan. Tikus dikelompokkan ke dalam 6 kandang secara acak, kemudian tiap kandang diberi label nama kelompok perlakuan.

c. Pembuatan Simplisia

Daun jambu air sejumlah 5,5 kg diambil dari pohon jambu air yang terletak di Unit Pengolahan Benih (UPB) Tanaman Buah, Pekalongan, Lampung Timur.

- 1) Daun jambu air dicuci bersih dengan air
- 2) Daun jambu air dikeringkan dengan proses penjemuran tanpa terkena matahari langsung selama 4 hari
- 3) Setelah kering, daun jambu air dipotong kecil-kecil untuk digiling menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan 20 mesh sehingga terbentuk simplisia

d. Pembuatan Ekstrak Daun Jambu Air

Ekstrak daun jambu air diproduksi di Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

- 1) Simplisia ditimbang sejumlah 1000 gram dan dimasukkan ke dalam gelas kaca besar
- 2) Masukkan etanol *food grade* 96% sejumlah 10 L untuk melakukan perendaman dengan rasio 1 : 10 (1 kg simplisia dalam 10 L etanol)
- 3) Dalam 6 jam pertama perendaman, dilakukan pengadukan sesekali kemudian diamkan selama 18 jam
- 4) Proses maserasi dilakukan selama 3 x 24 jam dengan sesekali pengadukan di setiap harinya
- 5) Dilanjutkan dengan proses remaserasi selama 2 x 24 jam dengan sesekali pengadukan di setiap harinya
- 6) Campuran simplisia dan etanol 96% disaring menggunakan kertas filtrasi untuk memperoleh filtrat ekstrak dan kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C sampai etanol sepenuhnya terevaporasi (Rasydy *et al.*, 2019).

Untuk mengetahui massa jenis ekstrak, 1 ml ekstrak kental diambil menggunakan pipet dan diamkan diatas gelas objek selama 24 jam dalam suhu ruang. Bila hasil sudah mengering, filtrat kering ditimbang menggunakan neraca analitik untuk mendapatkan massa jenis (Angraini *et al.*, 2023). Ekstrak kental yang didapatkan setelah melalui proses evaporasi, diencerkan menggunakan akuades dengan perbandingan 1:100 untuk pemberian ekstrak ke tikus secara per oral sesuai dengan dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 900 mg/kgBB.

3.8.2 Tahap Pengujian

a. Prosedur Pemberian Indometasin

Bentuk sediaan indometasin adalah kapsul dan dengan dosis pemberian sejumlah 30 mg/kgBB pada tikus dapat menghasilkan senyawa radikal bebas yang berpotensi menyebabkan kerusakan atau disfungsi mitokondria (Mayangsari *et al.*, 2020).

Indometasin 30 mg/kgBB diberikan secara per oral selama 14 hari ke kelompok kontrol negatif (K-), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2) dan kelompok perlakuan 3 (P3). Tikus dengan berat badan 200 gram membutuhkan dosis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\text{Indometasin} &= 30 \text{ mg} \times 0,2 \text{ kg} \\ &= 6 \text{ mg/sekali pemberian}\end{aligned}$$

b. Prosedur Pemberian Ekstrak Daun Jambu Air

Ekstrak daun jambu air diberikan selama 14 hari. Dosis pertama ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diambil dari sepertiga dosis efektif, dosis kedua diambil dari dosis efektif (300 mg/kgBB), dan dosis ketiga diambil dari hasil pengalihan tiga kali dosis efektif.

1) Dosis untuk tiap tikus pada P1

$$\frac{1}{3} \times 300 \text{ mg} = 100 \text{ mg/kgBB}$$

$$P1 = 100 \text{ mg} \times 0.2 \text{ kg} = 20 \text{ mg/sekali pemberian}$$

2) Dosis untuk tiap tikus pada P2

$$1 \times 300 \text{ mg} = 300 \text{ mg/kgBB}$$

$$P2 = 300 \text{ mg} \times 0.2 \text{ kg} = 60 \text{ mg/sekali pemberian}$$

3) Dosis untuk tiap tikus pada P3

$$3 \times 300 \text{ mg} = 900 \text{ mg/kgBB}$$

$$P3 = 900 \text{ mg} \times 0.2 \text{ kg} = 180 \text{ mg/sekali pemberian}$$

Untuk menentukan volume ekstrak yang diberikan terhadap setiap jenis kelompok perlakuan, maka digunakan rumus masa jenis sebagai berikut:

$$\rho(\text{mg/ml}) = \frac{\text{massa (mg)}}{\text{volume (ml)}}$$

$$\begin{aligned}\rho(\text{mg/ml}) &= \frac{920,9 \text{ mg}}{1 \text{ ml}} \\ &= 920,9 \text{ mg/ml}\end{aligned}$$

Diketahui:

$$\rho = 920 \text{ mg/ml atau } 0,92 \text{ gr/ml}$$

$$\text{Massa dosis P1} = 20 \text{ mg}$$

$$\text{Massa dosis P1} = 60 \text{ mg}$$

$$\text{Massa dosis P1} = 180 \text{ mg}$$

Maka, volume pemberian untuk masing masing kelompok perlakuan sebagai berikut:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{massa (mg)}}{\rho \text{ (mg/ml)}}$$

1) Volume untuk P1

$$V1 = \frac{20 \text{ mg}}{920 \text{ mg/ml}}$$

$$V1 = 0,021 \text{ ml/sekali pemberian}$$

2) Volume untuk P2

$$V2 = \frac{60 \text{ mg}}{920 \text{ mg/ml}}$$

$$V2 = 0,065 \text{ ml/sekali pemberian}$$

3) Volume untuk P3

$$V3 = \frac{180 \text{ mg}}{920 \text{ mg/ml}}$$

$$V3 = 0,195 \text{ ml/sekali pemberian}$$

Ekstrak kental akan diencerkan menggunakan akuades dengan perbandingan 1:100. Pemberian ekstrak menggunakan spuit 3cc dan sonde lambung.

c. Prosedur Pemberian Vitamin C

Vitamin C pada kelompok kontrol positif (K+) diberikan dengan dosis 9 mg/kgBB per oral selama 14 hari di pagi hari.

$$\text{Vitamin c} = 9 \text{ mg} \times 0,2 \text{ kg}$$

$$= 1,8 \text{ mg/sekali pemberian}$$

3.8.3 Terminasi Tikus

Pada hari ke-15, dilakukan terminasi pada tikus dengan prosedur anestesi menggunakan kloroform, selanjutnya dilakukan euthanasia dengan metode pengeluaran darah atau *exsanguination*. Pemberian kloroform termasuk dalam euthanasia metode inhalasi dan biasanya digunakan sebagai langkah pertama dari metode euthanasia dua langkah. Tikus dimasukkan ke dalam toples kaca/*killing bottle* yang berisi kapas yang sudah diberi kloroform sebanyak 10 ml.

Sedangkan *exsanguination* termasuk euthanasia metode fisik yang dilakukan pada tikus dengan kondisi tidak sadar atau sudah diberi anestesi sebelumnya. Metode ini lebih murah, rasa sakit dan penderitaan yang cepat jika dilakukan dengan benar, serta tidak meninggalkan residu obat pada hewan. Cara melakukan *exsanguination* pada tikus bisa dengan beberapa cara yaitu dengan diseksi vena cava, aorta abdominalis, vena jugular atau arteri karotis. Pastikan tikus sudah mati dengan melihat pernapasan dan denyut nadinya, setelah itu tikus dibedah untuk diambil lambungnya.

3.8.4 Pembuatan Preparat Histopatologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung. Metode pembuatan preparat histopatologi adalah sebagai berikut:

a. Fiksasi

Spesimen potongan organ lambung yang telah dipotong secara representatif segera difiksasi dengan larutan pengawet formalin 10% selama 3 jam dan dibersihkan dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali. Tujuan fiksasi ini adalah untuk mempertahankan struktur jaringan agar sesuai dengan kondisi hewan saat hidup.

b. *Trimming/sampling*

Potongan lambung dibuat irisan dengan ketebalan sekitar ± 3 mm. Kemudian irisan potongan organ lambung tersebut dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

c. *Dehydration*

Proses penghilangan air dilakukan dengan meletakkan *tissue cassette* diatas kertas tisu. Organ lambung didehidrasi dengan alkohol 70%, 96% dan alkohol absolut I,II,dan III dengan waktu masing-masing selama 1 jam.

d. *Clearing*

Untuk menghilangkan sisa alkohol dari jaringan yang telah melewati tahap dehidrasi, dilakukan *clearing* menggunakan xilol I, II, III dengan waktu masing-masing selama 1 jam.

e. *Impregnation*

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

f. *Embedding*

Sisa parafin pada *pan* dibersihkan dengan memanaskan sebentar di atas api dan usapkan dengan kapas. Parafin cair disiapkan dengan menempatkan parafin ke dalam cangkir logam dan masukkan ke dalam oven dengan suhu di atas 58°C. Parafin cair dituangkan ke dalam *pan* dan satu per satu pindahkan dari *tissue cassette* ke dasar *pan* dengan menjaga jarak yang satu dengan lainnya. *Pan* dimasukkan ke dalam air. Parafin yang memuat potongan lambung dilepaskan dari *pan* dengan dimasukkan ke dalam suhu 4-6°C untuk beberapa saat. Potong parafin sesuai dengan letak jaringan yang ada menggunakan skalpel atau pisau yang dihangatkan. Letakkan potongan parafin pada balok kayu, ratakan pinggirnya,

dan buat ujungnya sedikit meruncing. Blok parafin yang sudah dipersiapkan dapat dipotong menggunakan mikrotom.

g. *Cutting*

Lakukan pemotongan di area yang dingin. Sebelum proses pemotongan dimulai, dinginkan blok di dalam lemari es. Lakukan pemotongan kasar, diikuti dengan pemotongan yang lebih halus dengan ketebalan sekitar 4-5 mikron. Dengan menggunakan *rotary microtome* dan *disposable knife* lakukan pemotongan jaringan. Pilih lembaran potongan yang berkualitas tinggi dan apungkan di atas air. Untuk menghilangkan kerutan, tekan salah satu sisi dengan ujung jarum dan tarik sisi lainnya dengan kuas runcing. Kemudian, masukkan lembaran jaringan ke dalam *water bath* yang dipanaskan pada suhu 60°C selama beberapa detik hingga pita parafin mengembang sepenuhnya. Ambil lembaran jaringan dengan menggunakan gerakan menyendok dan *slide* yang bersih, lalu tempatkan di tengah atau pada sepertiga bagian atas atau bawah *slide*. Langkah ini bertujuan untuk mencegah adanya gelembung udara di bawah jaringan. *Slide* yang berisi jaringan diletakkan di inkubator (suhu 37°C) selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

h. *Staining* (pewarnaan) dengan Hematoksilin Eosin

Setelah jaringan melekat sempurna pada *slide*, pilih *slide* yang terbaik dan masukkan ke dalam zat kimia di bawah ini secara berurutan dengan waktu yang sesuai pula. Lakukan proses deparafinisasi dengan merendam dalam larutan xilol I dan II masing-masing selama 5 menit, lalu ke dalam etanol absolut 47% selama 1 jam. Selanjutnya, lakukan hidrasi dengan merendam dalam alkohol 96% dan alkohol 70% masing-masing selama 2 menit. Rendam dalam air atau akuades selama 10 menit. Lakukan pewarnaan inti dengan menggunakan zat warna Harris

Hematoksilin selama 15 menit, kemudian bilas dengan air mengalir. Lanjutkan dengan pewarnaan eosin selama maksimal 1 menit. Selanjutnya lakukan proses dehidrasi dengan merendam dalam alkohol 70%, alkohol 96%, dan alkohol absolut masing-masing selama 2 menit. Lalu, lakukan penjernihan dengan merendam dalam larutan *xylol* I dan II, masing-masing selama 2 menit.

i. *Mounting*

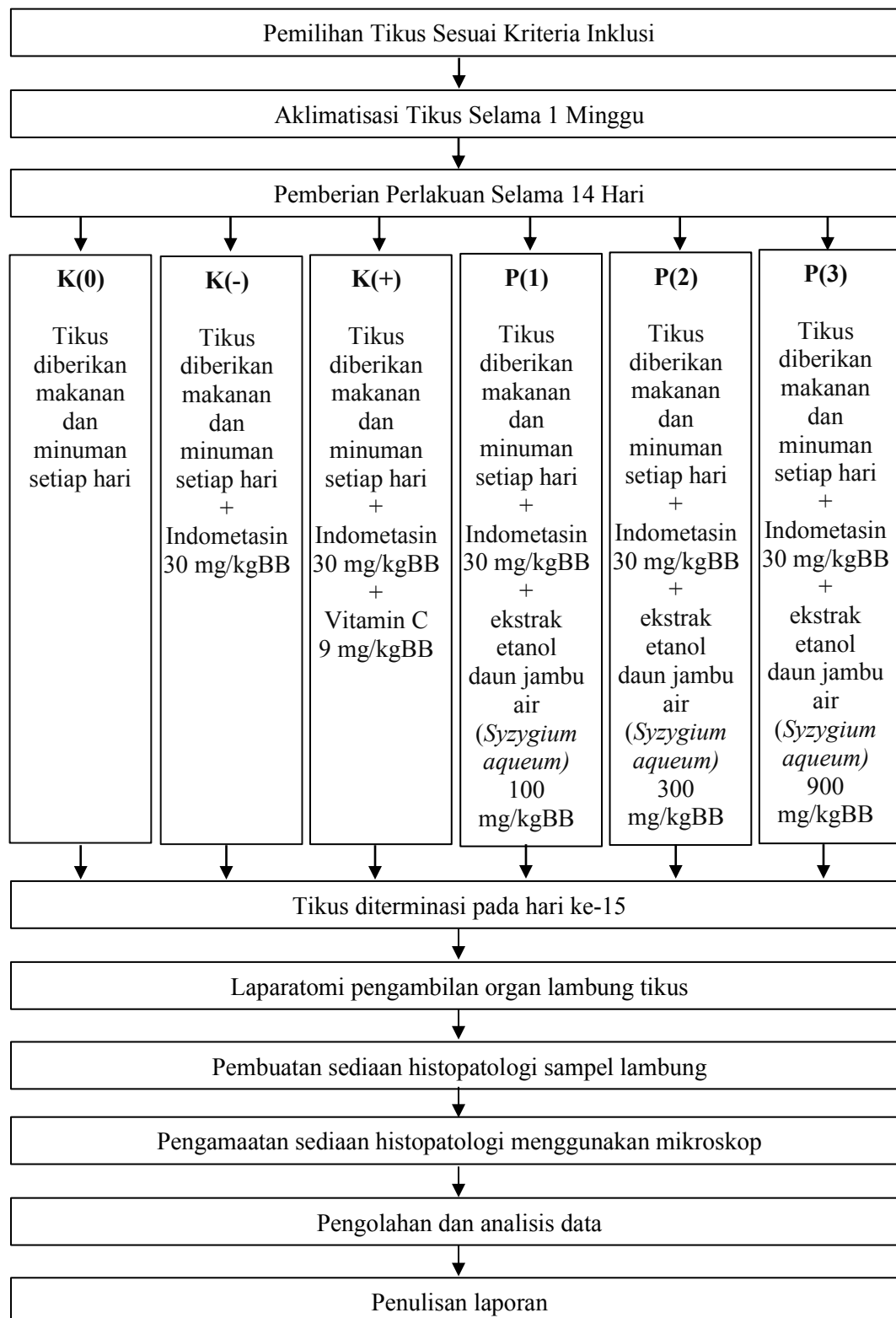
Tempatkan *slide* di atas kertas tisu pada tempat datar, tetesi dengan bahan *mounting* yaitu *entellan* dan tutup dengan *cover glass*. Cegah jangan sampai terbentuk gelembung udara.

j. Pembacaan *slide*

Slide diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Kirim preparat histopatologi ke Laboratorium Patologi Anatomi untuk dikonsultasikan dengan ahli patologi anatomi.

3.9 Alur Penelitian

Alur penelitian pada penelitian ini tertera pada Gambar 10.



Gambar 10. Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1 Pengolahan Data

Data yang didapatkan dari proses pengumpulan data akan diubah ke dalam bentuk tabel untuk kemudian diolah menggunakan program pengolahan data statistik. Proses pengolahan data menggunakan program statistik ini memiliki langkah-langkah:

a. *Editing*

Melakukan pengecekan terhadap kelengkapan data hasil dari pembacaan preparat.

b. *Coding*

Dilakukan proses konversi data yang didapatkan dari pembacaan preparat lambung tikus ke dalam skoring kerusakan mukosa.

c. *Data Entry*

Memasukkan data hasil skoring preparat ke dalam program statistik pada komputer.

d. *Cleaning*

Pengecekan ulang data dari hasil pembacaan preparat untuk melihat kemungkinan kesalahan pada skoring kerusakan lambung, ketidaklengkapan data, dan dilakukan koreksi untuk selanjutnya akan dilakukan analisa data.

3.10.2 Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan analisis bivariat. Penelitian ini terdiri dari satu variabel bebas dan satu variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini merupakan data dengan skala numerik dan variabel terikatnya merupakan data dengan skala kategorik. Data hasil penelitian dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu untuk melihat distribusi data penelitian. Dalam penelitian ini total sampel yang digunakan adalah 24 sampel, sehingga uji normalitas data yang digunakan adalah uji *Saphiro-Wilk* untuk jumlah data ≤ 50 dan didapatkan hasil nilai $p < 0,05$. Oleh karena data tidak berdistribusi normal, maka dilakukan

transformasi data menggunakan bentuk transformasi *square root* (SQRT) dan dilakukan uji normalitas data kembali menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Didapatkan hasil nilai $p < 0,05$ maka data tetap tidak berdistribusi normal.

Oleh karena data tidak berdistribusi normal (tidak memenuhi syarat parametrik), maka diuji dengan uji *Kruskal Wallis* dan hasilnya menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan. Kemudian, dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc* menggunakan *Mann-Whitney* untuk mengetahui tingkatan perbedaan pengaruh dari masing-masing sampel. Data statistik pada penelitian ini diolah menggunakan aplikasi pengolah data statistik.

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan pengujian etik kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 5117/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki efek protektif terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin berdasarkan hasil uji analisis statistik *Kruskal-Wallis* dengan $p\text{-value}=0.010$.

5.2 Saran

Berikut adalah beberapa saran dari penelitian ini:

1. Disarankan bagi peneliti lain untuk menggunakan NSAID non-selektif lain yang umum digunakan masyarakat, melakukan uji fitokimia ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) secara kuantitatif, serta meneliti bagian lain dari tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) yang memiliki potensi sebagai gastroprotektor.
2. Disarankan bagi institusi untuk mendukung pengembangan penelitian eksperimental dengan meningkatkan fasilitas yang dapat menunjang penelitian.
3. Disarankan bagi masyarakat untuk memahami manfaat daun jambu air bagi kesehatan dengan melibatkan diri membaca literatur ilmiah atau artikel dari sumber terpercaya.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Adinortey MB, Ansah C, Aboagye B, Sarfo JK, Martey O, Nyarko AK. 2020. Flavonoid-rich extract of *Dioscorea rotundifolia* whole plant protects against ethanol-induced gastric mucosal damage. *Biochemistry Research International*. 2020:1-9.
- Agustina E, Andiarna F, Lusiana N, Purnamasari R, Hadi MI. 2018. Identifikasi senyawa aktif dari ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dengan perbandingan beberapa pelarut pada metode maserasi. *Biotropic: The Journal of Tropical Biology*. 2(2): 108–18.
- Agustina S, Ruslan R, Wiraningtyas A. 2016. Skrining fitokimia tanaman obat di kabupaten bima. *Cakra Kimia Indonesian E-Journal Of Applied Chemistry*. 4(1):71-6.
- Aisyah S, Gumelar AS, Maulana MS, Amalia RHAT. 2023. Identifikasi karakteristik hewan vertebrata mamalia tikus putih (*Rattus norvegicus*) berdasarkan morfologi dan anatominya. *Jurnal Farmasi Galenika*. 3(2):93–102.
- Alwi I, Salim S, Hisayat R, Kurniawan J, Tahapary DL. 2015. *Penatalaksanaan Di Bidang Ilmu Penyakit Dalam Panduan Praktik Klinis*. Edisi ke-1. Interna Publishing.
- Amrulloh FM, Utami N. 2016. Hubungan konsumsi OAINS terhadap gastritis. *Majority*. 5(5): 18–21.
- Anggrawati PS, Ramadhania ZM. 2018. Review artikel: kandungan senyawa kimia dan bioaktivitas dari jambu air (*Syzygium aqueum* Burm. f. Alston). *Farmaka*. 14(2):331–4.
- Angraini N, Husna N, Tosani N. 2023. Pembuatan Sampel Ekstrak Mangrove *Rhizophora apiculata* dengan Variasi Suhu Evaporasi Guna Pengayaan Praktikum Bioteknologi Laut. *Jurnal Penelitian Sains*. 25(1): 19-23.
- Ansory HM, Binugraheni R, Anas AK. 2016. Penentuan kadar vitamin c dan aktivitas antioksidan buah carica (*Vasconcellea cundinamarcensis*) wonosobo. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 13(1):58–63.

- Aprillia JZ, Wisanti, Putri EK. 2021. Kajian taksonomi numerik tiga jenis syzygium berdasarkan karakter morfologi. *Lentera Bio*. 10(1): 40–50.
- Auliasari N, Gozali D, Santiani A. 2016. Formulasi Emulgel ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum* (burm. f.) alston) sebagai antioksidan. *Jurnal Farmako Bahari*. 7(2): 1–11.
- Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martínez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M. 2003. Pretreatment of mice with streptomycin provides a salmonella enterica serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. *Infection and Immunity*. 71(5):2839–58.
- Bratovcic A. 2020. Antioxidant enzymes and their role in preventing cell damage. *Acta Scientifci Nutritional Health*. 4(3):1-7.
- Campbell KJ, Perkins ND. 2006. *Regulation of NF- κ B Function in Biochemical Society Symposia*. Portland Press Ltd. (73):165–80.
- Darmadi, Nasution SA. 2024. Perdarahan saluran cerna atas. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*. 2(1): 193–207.
- Dewi, NP, Afifah AS, Tandi J, Yusriadi. 2018. Efek ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum* (Burm. F.) Alston) terhadap histopatologi pankreas tikus putih. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*. 15(1): 18–26.
- Dianatasya A, Khanifah F, Dewi RS. 2020. Analisa kadar vitamin c infused water bunga telang (*Clitoria ternatea*) dan lemon (*Citrus limon*). *Karya Tulis Ilmiah*.
- Dorland. 2020. *Kamus Saku Kedokteran Dorland*. Edisi ke-30. Elsevier: Singapore. hlm 413.
- Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. 2019. *Gray Dasar-Dasar Anatomi*. Edisi ke-2. Elsevier. hlm 153-4.
- Drini M. 2017. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti - inflammatory drugs. *Australian Prescriber*. 40(3): 91–3.
- Eroschenko VP. 2017. *Atlas Histologi Diflore : Dengan Korelasi Fungsional (Kedokteran Umum)*. Edisi ke-11. EGC : Jakarta. hlm 284-99.
- Federer WT. 1967. *Experimental Design: Theory and Application*. Oxford & IBH Publishing Company.
- Frianto F, Fajriaty I, Riza H. 2015. Evaluasi faktor yang mempengaruhi jumlah perkawinan tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara kualitatif. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 3(1).

- Gliszczyńska A, Nowaczyk M. 2021. Lipid formulations and bioconjugation strategies for indomethacin therapeutic advances. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 26(6).
- Gunawan SG, Setiabudy R, Nafri, Instiaty. 2016. *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. FK UI: Jakarta. hlm 207-19.
- Handajani F. 2019. *Oksidan dan Anti Oksidan Pada Beberapa Penyakit dan Proses Penuaan*. Sidoarjo: Zifatama Jawara. hlm 53.
- Hartanto BA, Carolia N, Maulana M. 2018. pengaruh ekstrak etanol 96% biji jengkol (*Pithecollobium jiringa*) terhadap gambaran histopatologi gaster dan berat gaster tikus putih. *Majority*. 7(3): 49–55.
- Husna PAU, Kairupan CF, Lintong PM. 2022. Tinjauan mengenai manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *eBiomedik*. 10(1): 76–83.
- Idrus HRA, Iswahyudi I, Wahdaningsih S. 2016. Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun bawang mekah (*Eleutherine americana merr.*) terhadap gambaran histopatologi paru tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan pasca paparan asap rokok. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 1(2): 51-60.
- Irramah M. 2017. Pengaruh uncaria gambir roxb terhadap ulkus gaster dan kadar malondialdehid hewan coba yang diinduksi etanol. *Majalah Kedokteran Andalas*. 40(1):1.
- Katzung BG. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Education. Edisi ke-14. hlm 636-41.
- Lase F, Lubis N, Harahap AS. 2023. Ekoenzim dan pengaruhnya terhadap pertumbuhan stek jambu air madu deli hijau (*Syzygium aqueum*). *Tahta Media Group*. hlm 1-2.
- Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V. 2015. *Comfortable Quarters for Laboratory Animals*. Edisi ke-10. Washington DC: Animal Welfare Institute. hlm 20-32.
- Loeffeld R, Liberov B, Dekkers P. 2016. Peptic ulcer disease: a vanishing disease. *Journal of Gastric Disorders and Therapy*. 2(4): 15–7.
- Lucas, S. 2016. The pharmacology of indomethacin. *Headache*. 56(2): 436–46.
- Makmun D. 2021. Ulkus peptikum. Jakarta: PIPInterna. hlm 1-8.
- Mansouri MRM, Abbasian S, Khazaie M. 2018. Melatonin and exercise: their effects on malondialdehyde and lipid peroxidation. *Melatonin*. Rijeka: IntechOpen.

- 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.
- Mehreen T, Aamir S, Shah NA, Shahid M, Javed I, Roghani M, et al. 2022. Effect of the flavonoid 6-aminoflavone in aspirin-induced gastric ulcer in sprague-dawely rats: a histomorphological study. *Journal of Ayub Medical College*. 34(4):940–3.
- Murray K, David AB, Kathleen MB, Peter J. K, Victor WR, Anthony W. 2015. *Harper's illustrated biochemistry 30th edition*. The McGraw-Hill Companies. hlm 958-63
- Musdja MY, Rahman HA, Hasan D. 2018. Antioxidant activity of catechins isolate of *uncaria gambier roxb* in male rats. *LIFE: International Journal of Health and Life-Sciences*. 4(2):34–46.
- Mustaqim A, AsriA, Almurdi A. 2018. Pengaruh pemberian gel lidah buaya (*Aloe vera*) terhadap gambaran histopatologi gaster tikus wistar yang diinduksi indometasin. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 6(3): 641.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. 2016. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*. 5(e47):1-15.
- Parhan, Gulo AY. 2019. Pengaruh kecepatan pembentukan tukak lambung terhadap pemberian berbagai golongan nsaid pada tikus jantan. *Jurnal Farmasimed (Jfm)*. 1(2): 8-17.
- Paulsen F, Waschke J. 2019. *Atlas Sobotta: Organ-Organ Dalam*. Edisi ke-24. EGC : Jakarta. hlm 75-8.
- Popovic LM, Mitic NR, Miric D, Bisevac B, Miric M, Popovic B. 2015. Influence of vitamin C supplementation on oxidative stress and neutrophil inflammatory response in acute and regular exercise. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015:1-7.
- Pratama H. 2016. Eradikasi *Helicobacter pylori*. *Cermin Dunia Kedokteran*. 43(8):1–3.
- Raehana NS. 2021. Efek gastroprotektif pemberian rimpang kunyit (*Curcuma domestica val.*) dari ulkus lambung yang diinduksi oleh NSAID. *Jurnal Medika Hutama*. 2(4): 1053–9.
- Rasydy LOA, Supriyanta J, Novita D. 2019. Formulasi ekstrak etanol 96% daun sirih hijau (*Piper betle l.*) dalam bedak tabur anti jerawat dan uji aktivitas antiacne terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmagazine*. 6(2): 18-26.
- Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. 2015. *Biokimia Harper*. Edisi ke-30. EGC: Jakarta. hlm 564-8.

- Serafim C, Araruna ME, Júnior EA, Diniz M, Hiruma-Lima C, Batista L. 2020. A review of the role of flavonoids in peptic ulcer (2010–2020). *Molecules*. 25(22): 1–32.
- Setiati S, Alwi I, Sudoyono AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1*. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. hlm 513-22.
- Shay H, Sun C. 1963. *Aetiology and Pathology of Gastric and Duodenal Ulcer*. Bockus Gastroenterology. Edisi ke-2.
- Sherwood L. 2018. *Introduction to Human Physiologi 8th edition*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. hlm 624-37.
- Shofiatun M, Wulandari RL. 2021. Efek gastroprotektif ekstrak etanol buah labu kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir) pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aspirin. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. 17(2): 79-86.
- Silvia D, Katharina K, Hartono SA, Anastasia V, Susanto Y. 2016. Pengumpulan data base sumber antioksidan alami alternatif berbasis pangan lokal di indonesia. *Surya Octagon Interdisciplinary Journal of Science and Technology*. 1(2):181-98.
- Simanjuntak SGU, Siahaan JM. 2018. Patofisiologi gastropati NSAID. *Majalah Ilmiah Methoda*. 8(2): 73–82.
- Sinaga FA. 2016. Stress oksidatif dan status antioksidan pada aktivitas fisik maksimal. *Jurnal Generasi Kampus*. 9(2): 176–89.
- Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, et al. 2023. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and gastroprotective nsaid on the gastrointestinal tract: a narrative review. *Cureus*. 15(4):e37080.
- Subaryanti S, Meianti DSD, Manalu RT. 2022. Potensi antimikroba ekstrak etanol daun gatal (*Urticastrum decumanum* (roxb.) kuntze) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans* antimicrobial. *Sainstech Farma*. 15(2): 93–102.
- Sylviana N, Gunawan H, Lesmana R, Purba A, Akbar IB. 2017. The effect of astaxanthin and regular training on dynamic pattern of oxidative stress on male under strenuous exercise. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 6(1): 46–54.
- Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G, Rahmawati LD. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-2. Airlangga University Press (AUP). hlm 214-16.

- Tripathy S, Afrin, R. 2016. Herbal treatment alternatives for peptic ulcer disease. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*.
- Ulucan A. 2020. Etiopathogenesis of peptic ulcers and prostaglandin relationship. *Van Medical Journal*. 27(2): 238-45.
- Valentine PF, Tina R. 2016. Pengaruh polimorfisme cyp2c9*2 dan cyp2c9*3 terhadap resiko pendarahan saluran gastrointestinal terapi NSAID. *Farmaka Suplemen*. 14(1): 1–15.
- Villar-Martínez M, Moreno-Ajona D, Chan C, Goadsby PJ. 2021. Indomethacin responsive headaches: A narrative review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 61(5): 700–14.
- Warren J, Marshall B. 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*. 321(8336):1273–5.
- Wibawa JC, Arifin MZ, Herawati L. 2020. Mekanisme vitamin c menurunkan stres oksidatif setelah aktivitas fisik. *JOSSAE : Journal of Sport Science and Education*. 5(1): 57–63.
- Yimcharoen M, Kittikunnathum S, Suknikorn C, Nak-On W, Yeethong P, Anthony TG, et al. 2019. Effects of ascorbic acid supplementation on immune status in healthy women. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 16(2):1–9.
- Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. 2016. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 21(5):559.