

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN DOSIS TOKSIK**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**ARLIN FEBRIANTI**

**2118011078**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

Judul Skripsi

**: PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL  
96% DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus  
norvergicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI  
INDOMETASIN DOSIS TOKSIK**

Nama Mahasiswa

: **Arfin Febrianti**

No. Pokok Mahasiswa : 2118011078

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

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

**dr. Intan Kusumaningtyas, Sp. OG., MPH.**  
NIP. 198707242022032006

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

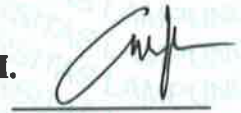
**MENGESAHKAN**

1. **Tim Penguji**

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



**Sekretaris : dr. Intan Kusumaningtyas, Sp.OG., MPH.**



**Penguji  
Bukan Pembimbing : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed.**



2. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
**NIP 197601202003122001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 30 Januari 2025**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Skripsi dengan judul ” **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN DOSIS TOKSIK ” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan pejiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.**
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 30 Januari 2025

Pembuat Pernyataan,



Anna rebrianti



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN DOSIS TOKSIK**

Oleh :

**ARLIN FEBRIANTI**

**Skripsi**

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

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

## RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Kotabumi pada tanggal 06 Februari 2003 sebagai anak kedua dari tiga saudara dari pasangan Bapak Abdul Roni dan Ibu Linda Utari. Penulis memiliki satu kakak laki-laki yang bernama Muhammad Andrian Pratama dan satu orang adik laki-laki bernama Abdurrahman Chudori.

Penulis menempuh pendidikan Taman kanak-kanan (TK) di TK Sribasuki, Way kanan, Sekolah Dasar (SD) di SDN 06 Tanjung Aman, Kotabumi. Penulis menempuh Pendidikan Madrasah Tsanawiyah (MTs) di Daarul Huffaz, Pesawaran, Lampung. Kemudian menempuh Pendidikan Madrasah Aliyah (MA) di Husnul Khotimah, Kuningan, Jawa Barat.

Penulis kemudian melanjutkan studi sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Semasa menjalani perkuliahan pre-klinik, penulis berkesempatan untuk aktif terlibat dalam beberapa kegiatan non-akademik. Penulis aktif mengikuti organisasi *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSA) ditingkat lokal maupun nasional sebagai *Local Public Health Officer* (LPO) dan *Supervising Council Official* pada tahun 2023-2025 dan organisasi BEM FK Unila sebagai Anggota Dinas Pendidikan dan Profesi 2022-2025.

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(QS : Al-Baqarah : 286)

“Ketika aku melibatkan Allah SWT dalam semua rencana dan impianku, dengan penuh keikhlasan dan keyakinan, aku percaya tidak ada yang tidak mungkin untuk diraih”

“Kita harus berarti untuk diri kita sendiri terlebih dahulu, sebelum kita menjadi orang yang berharga bagi orang lain”

(Ralph Waldo Emerson)

## SANWACANA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, beserta keluarganya, para sahabatnya, dan umatnya. Berkat anugerah-Nya, penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN DOSIS TOKSIK”** sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang baik secara langsung maupun tak langsung berperan dengan memberikan dukungan, bimbingan, kritik, dan saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., 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. dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, S.Ked., M.Kes., Sp.PK. sebagai Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



6. Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc., selaku Pembimbing I yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
7. dr. Intan Kusumaningtyas, Sp.OG., MPH., selaku Pembimbing II yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan - kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
8. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed., selaku Pembahas yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, nasihat, saran, kritik yang membangun, dan motivasi kepada penulis dalam proses skripsi ini;
9. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses pendidikan;
10. Tim Laboratorium Patologi Anatomi Balai Veteriner Lampung, Ibu lina, Mas Anggi yang sudah membantu penulis dalam proses penelitian.
11. Orang tua yang sangat penulis sayangi, Bapak Abdul Roni dan Ibu Linda Utari. Terima kasih banyak atas segala rasa cinta, motivasi, pengorbanan, dukungan, doa kepada Allah SWT yang berlimpah dan tiada henti dalam setiap proses kehidupan penulis.
12. Adin Muhammad Andrian Pratama dan Adek Abdurrahman Chudori yang selalu memberikan segala dukungan dan doa selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
13. Keluarga besar dan sepupu-sepupu penulis atas segala momen kebahagiaan, canda tawa untuk bercerita semua proses kehidupan hingga sekarang;
14. Nasyaira Tsaqihrafa, Mabhruka azzahra, Diah Ayuningtyas, Salma Alya, Marwah Aulia, Gadilla, Febri, Annisa Rahmah, Ncus, Fatimah atas segala waktu yang selalu ada dan segala kebaikan yang sangat tulus. Terima kasih sudah menemani penulis dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan pendidikan, serta mengajak penulis melakukan kegiatan menyenangkan serta bermanfaat;

15. Teman-teman jejama, adk, madani, halaqoh, isda sumatera, islam hk atas segala momen berbagi cerita, kebahagiaan, pengalaman dalam melakukan kegiatan menyenangkan serta bermanfaat selama proses pendidikan;
16. Sahabat cslay, uca, nabila, karina, raya, farin, kamila, cahya, nanda, dafa, ariq, rifqi. Terimakasih sudah menemani segala momen, berbagi cerita, saling memotivasi, saling mengingatkan, dan mengajak penulis melakukan kegiatan menyenangkan serta bermanfaat selama proses pendidikan di pre-klinik ini;
17. Teman-teman tutorial 18 yang sudah memberikan canda, tawa dan melakukan hal-hal bermanfaat dan menyenangkan
18. Teman-teman seperbimbingan, adilla, ara, nanda dan ariq, yang mau berbagi ilmu, membantu, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
19. Keluarga Pendidikan dan Profesi BEM FK Unila serta *Officials* CIMSA FK Unila 2023-2025 (Otentik dan Otter), SCOPH Cimsa Indonesia, yang telah memberikan warna dalam kehidupan pendidikan penulis dan senantiasa berbagi canda tawa. Terima kasih sudah kebersamaan penulis melewati hari-hari sibuk dan penuh tawa selama organisasi;
20. Keluarga DPA 15HIADICUS, terima kasih untuk semua dukungan, motivasi, dan sudah menjadi keluarga di FK Unila;
21. Seluruh teman angkatanku, PU21N PI21MIDIN, terimakasih untuk tahun-tahun yang sudah kita lewati bersama;
22. Dan untuk seseorang yang belum bisa ketulis dengan jelas namanya disini, namun sudah tertulis jelas jelas di *Luhul Mahfudz* untukku. Terimakasih sudah menjadi bagian dari motivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu bentuk penulis memantaskan diri. Meskipun saat ini penulis tidak tahu keberadaanmu namun aku selalu percaya, seperti perkataan BJ Habibie “Jika memang dia dilahirkan untukku, dia tidak akan melewatkan”.  
23. Seluruh pihak yang telah membantu selama proses penulisan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu.
24. Last but not least, Terimakasih untuk diri sendiri yang telah bekerja keras dan berjuang sejauh ini. Mampu mengendalikan diri dari berbagai tekanan diluar keadaan dan tak pernah memutuskan menyerah sesulit apapun proses dalam Pendidikan ini dan terimakasih sudah berusaha menyelesaikan sebaik dan semaksimal mungkin, mari terus mengudara.

Akhir kata, penulis sadar bahwa terdapat banyak hal yang masih bisa diperbaiki dari skripsi ini, oleh karena itu harapannya penulis bisa mendapat saran serta kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, 30 Januari 2025

Penulis

Arlin Febrianti

## ABSTARCT

### THE EFFECT OF GIVING 96% ETHANOL EXTRACT OF WATER APPLE LEAVES (*Syzygium aqueum*) ON THE KIDNEY HISTOPATHOLOGY OF WISTAR STRAIN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY TOXIC DOSE OF INDOMETACIN

By

ARLIN FEBRIANTI

**Background :** Water apple leaves (*Syzygium aqueum*) contain high antioxidants including flavonoids, phenols, tannins, saponins, steroids. High antioxidant content can prevent oxidative stress caused by free radicals. The purpose of this study was to determine the effect of 96% ethanol extract of water apple leaves (*Syzygium aqueum*) on the kidney histopathology of male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by indomethacin.

**Metthods :** This laboratory experimental study with post-test only control group design used 24 male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain divided into 6 groups given treatment for 14 days, namely the normal control group K (0), the negative control group K (-) given Indomethacin 30mg/kgBW, the positive control group K (+) given Indomethacin 30mg/kgBW and Vitamin C 9mg/kgBW, the treatment groups P (1), P (2), P (3) were given Indomethacin 30mg/kgBW and rose apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) in graded doses of 100mg/kgBW, 300mg/kgBW, 900mg/kgBW. Kidney histopathology was assessed using a microscope with 400x magnification in 5 fields of view. Data were analyzed using the *Kruskall-Wallis* test.

**Result :** The median score of kidney damage in group K(0) is 0.9, group K(-) was 5.0, group K(+) is 3.9, group P1 is 4.15, group P2 is 1.75, group P3 is 1.05. The results of the *Kruskal-Wallis* Test obtained a p value of 0.002.

**Conclusion :** There is an effect of administering water apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) on the histopathological picture of the kidneys of male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by Indomethacin.

**Keywords :** Ethanolic extract of *Water apple* leaves, Kidney, Indometachin.



## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 96% DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN DOSIS TOKSIK

Oleh

ARLIN FEBRIANTI

**Latar Belakang :** Daun jambu air (*Syzygium aqueum*) mengandung antioksidan yang tinggi diantaranya flavonoid, fenol, tanin, saponin, steroid. Kandungan antioksidan yang tinggi dapat mencegah terjadinya stress oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* yang diinduksi indometasin.

**Metode Penelitian :** Penelitian ekperimental laboratorium dengan desain *post-test only control group design* ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* yang terbagi dalam 6 kelompok yang diberikan perlakuan selama 14 hari, yaitu kelompok kontrol normal K(0), kelompok kontrol negatif K(-) diberikan Indometasin 30mg/kgBB, kelompok kontrol positif K(+) diberikan Indometasin 30mg/kgBB dan Vitamin C 9mg/kgBB, kelompok perlakuan P(1), P(2), P(3) diberikan Indometasin 30mg/kgBB dan Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dosis bertingkat 100mg/kgBB, 300mg/kgBB, 900mg/kgBB. Histopatologi ginjal dinilai menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400x dalam 5 lapang pandang. Data dianalisis menggunakan uji *Kruskall-Wallis*.

**Hasil Penelitian :** Median skor kerusakan ginjal pada kelompok K(0) sebesar 0,9, kelompok K(-) sebesar 5,0, kelompok K(+) sebesar 3,9, kelompok P1 sebesar 4,15, kelompok P2 sebesar 1,75, kelompok P3 sebesar 1,05. Hasil Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai p sebesar 0,002.

**Simpulan :** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* yang diinduksi indometasin.

**Kata Kunci :** Ekstrak etanol daun jambu air, Ginjal, Indometasin.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Bagi Peneliti .....	6
1.4.2. Bagi Institusi .....	7
1.4.3. Bagi Masyarakat.....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1. Ginjal.....	8
2.1.1. Anatomi Ginjal .....	8
2.1.2. Fisiologi Ginjal.....	10
2.1.3. Histologi Ginjal .....	11
2.1.4. Kelainan Ginjal .....	15
2.2. Indometasin .....	18
2.2.1. Farmakodinamik.....	20
2.2.2. Farmakokinetik.....	21
2.2.3. Efek Samping .....	21
2.3. Radikal Bebas dan Antioksidan .....	23
2.3.1. Radikal Bebas .....	24
2.3.2. Antioksidan .....	25
2.4. Tanaman Daun Jambu Air.....	23

2.5. Tikus Putih ( <i>Rattus novergicus</i> ).....	28
2.5.1. Taksonomi Tikus .....	28
2.5.1. Tikus Sebagai Hewan Coba .....	29
2.6. Kerangka Teori.....	31
2.7. Kerangka Konsep .....	33
2.8. Hipotesis.....	34
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
3.1. Jenis Penelitian.....	35
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	35
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	35
3.3.1. Populasi Penelitian .....	35
3.3.2. Sampel Penelitian .....	36
3.4. Rancangan Penelitian .....	38
3.5. Variabel Penelitian .....	39
3.5.1. Variabel Bebas .....	39
3.5.2. Variabel Terikat .....	39
3.6. Definisi Operasional.....	40
3.7. Alat dan Bahan .....	41
3.7.1. Alat.....	41
3.7.2. Bahan .....	42
3.8. Cara Kerja .....	42
3.8.1. Tahap Persiapan .....	42
3.8.2. Tahap Pengujian.....	45
3.8.3. Terminasi Tikus .....	50
3.8.4. Pembuatan Preparat Histologi.....	50
3.8.4. Pengamatan Sediaan Histopatologi.....	53
3.8.6. Pengolahan dan Analisis Data .....	54
3.9. Alur Penelitian.....	56
3.10. Etika Penelitian .....	57
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>58</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	58
4.1.1. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus .....	58

4.1.2. Analisis Histopatologi Ginjal Tikus .....	64
4.1.3. Hasil Determinasi Tanaman .....	67
4.1.4. Hasil Rendemen Ekstrak.....	67
4.1.5. Uji Fitokimia.....	68
4.1.6. Uji Statistika.....	69
4.2. Pembahasan .....	71
4.2.1. Kerusakan Histopatologi Ginjal.....	71
4.2.3. Keterbatasan Penelitian.....	76
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>77</b>
5.1. Kesimpulan.....	77
5.2. Saran.....	77
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>78</b>



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Skoring Kerusakan Ginjal .....	16
Tabel 2. Klasifikasi Taksonomi Tanaman Jambu Air .....	26
Tabel 3. Klasifikasi Taksonomi Tikus Putih Jantan .....	29
Tabel 4. Definisi Operasional .....	40
Tabel 5. Randemen Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) .....	44
Tabel 5. Skoring Kerusakan Ginjal .....	54
Tabel 6. Skoring Kerusakan Ginjal .....	65
Tabel 7. Data Skoring Kerusakan Ginjal .....	65
Tabel 8. Rata-rata Total Skor Kerusakan Glomerulus dan Tubulus Ginjal.....	66
Tabel 9. Uji Fitokimia Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	68
Tabel 10. Hasil Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i> .....	69
Tabel 11. Hasil Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk Transformasi</i> .....	69
Tabel 12. Hasil Uji Bivariat <i>Kruskal-Wallis</i> .....	70
Tabel 13. Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> terhadap Skor Kerusakan Ginjal.....	71

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Anatomi Ginjal Potongan Koronal.....	9
Gambar 2. Histologi Ginjal .....	11
Gambar 3. Penampang Histologi Normal Ginjal .....	14
Gambar 4. Histologi Ginjal Tikus Normal.....	15
Gambar 5. Gambaran Histopatologi Ginjal .....	16
Gambar 6. Gambaran Histopatologi Ginjal .....	17
Gambar 7. Gambaran Histopatologi Ginjal .....	18
Gambar 8. Indometasin .....	21
Gambar 9. Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	26
Gambar 10. Flavonoid.....	27
Gambar 11. <i>Rattus Novergicus</i> galur Wistar.....	30
Gambar 12. Kerangka Teori.....	29
Gambar 13. Kerangka Konsep .....	33
Gambar 14. Alur Penelitian.....	56
Gambar 15. Gambaran Histopatologi Kontrol Normal.....	59
Gambar 16. Gambaran Histopatologi Kontrol Negatif .....	60
Gambar 17. Gambaran Histopatologi Kontrol Positif .....	61
Gambar 18. Gambaran Histopatologi Kontrol Perlakuan 1 .....	62
Gambar 19. Gambaran Histopatologi Kontrol Perlakuan 2 .....	63
Gambar 20. Gambaran Histopatologi Kontrol Perlakuan 3 .....	64
Gambar 21. Grafik Perbandingan Rata Rata Kerusakan Ginjal.....	66

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Ginjal adalah organ vital penting yang berperan dalam menjaga keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam basa melalui proses filtrasi darah, reabsorpsi selektif air, elektrolit, dan nonelektrolit dan berfungsi mengeluarkan zat-zat beracun atau yang sudah tidak diperlukan metabolisme seperti urea, kreatinin, dan asam urat, serta zat kimia asing dari tubuh. Organ ginjal yang paling sering terpapar oleh zat-zat nefrositik karena menerima 25% aliran darah yang dipompa oleh jantung. Salah satu penyebab utama kerentanan terhadap kerusakan ginjal pada banyak individu adalah nefrotoksisitas yang dipicu oleh penggunaan obat-obatan tertentu (Pusmarani *et al.*, 2023), karena setiap obat atau racun yang masuk ke dalam tubuh akan melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (Muhartono *et al.*, 2017). Sehingga penggunaan obat yang tidak tepat dapat menyebabkan gangguan dari fungsi ginjal, menyebabkan penumpukan dan peningkatan konsentrasi obat dalam cairan glomerulus dan tubulus. Serta, pengeluaran zat-zat beracun di ginjal dapat memicu kondisi seperti nekrosis tubular akut, nefritis interstisial, dan glomerulonefritis membranosa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian obat golongan *Anti-Inflamasi Non-Steroid Drugs* (NSAID) menjadi faktor akumulasi, toksisitas, dan reaksi zat nefrotoksik yang berperan dalam menyebabkan cedera signifikan pada glomerulus dan tubulus ginjal (Wiguna, 2016).

Obat *Anti Inflamasi Non Steroid Drugs* (NSAID) merupakan salah satu kelas obat yang paling umum digunakan di seluruh dunia dengan perkiraan penggunaan lebih dari 30 juta orang setiap harinya (Atlanta, 2019). Sekitar 5-10% Obat NSAID diresepkan di seluruh dunia diberikan sebagai obat antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik dengan menghambat sintesis prostaglandin melalui

penekanan enzim siklooksigenase (Sohail, 2023). Obat NSAID berguna mengatasi masalah kesehatan kronis seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan lupus. Penggunaan NSAID selektif maupun non selektif dalam waktu yang lama akan memberikan efek samping yang merugikan (Soleha *et al.*, 2018). efek *Adverse Drug Reactions* (ADR) adalah efek samping yang tidak diinginkan yang terjadi selama penggunaan klinis (Komagamine & Kobayashi, 2019).

Ginjal adalah area utama yang berisiko mengalami efek samping terkait penggunaan NSAID. Obat NSAID non-selektif menghambat kedua isoenzim siklooksigenase yang berperan penting dalam produksi prostaglandin, yaitu COX-1 dan COX-2. Isoenzim COX-1 diekspresikan secara konstitutif di ginjal dan berfungsi dalam mengontrol hemodinamik ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Sedangkan, COX-2 diatur sebagai respons terhadap perubahan volume intravaskular dan diinduksi di berbagai jaringan sebagai reaksi terhadap cedera atau peradangan dan berperan dalam ekskresi garam dan air (Soleha *et al.*, 2018). Prostaglandin ini memiliki fungsi menjaga aliran darah ke ginjal dengan merelaksasi pembuluh darah. Ketika produksi prostaglandin terganggu akibat penggunaan NSAID, terjadi vasokonstriksi atau penyempitan pembuluh darah ginjal. Hal ini mengurangi aliran darah ke ginjal, sehingga mempengaruhi kemampuannya dalam mengatur ekskresi garam dan air. Penghambatan salah satu atau kedua enzim ini dapat berdampak berbeda pada fungsi ginjal. Penggunaan NSAID dapat meningkatkan risiko ginjal akut dan memperburuk kondisi pada pasien dengan gagal ginjal kronis dan berpotensi menyebabkan penurunan aliran darah ginjal lebih lanjut, retensi natrium, edema, peningkatan tekanan darah, hiperkalemia (Lefebvre *et al.*, 2020).

Tiga jenis obat golongan NSAID yang sering digunakan sehari-hari adalah ibuprofen, asam mefenamat, natrium diklofenak. Selain dari tiga jenis obat tersebut, Indometasin juga sering digunakan dalam pengobatan gout yang memiliki efektifitas yang sama. Namun, Indometasin merupakan obat yang menimbulkan efek samping lebih besar dibanding NSAID lain (Niesa *et al.*, 2021). Indometasin adalah Obat NSAID yang dapat meningkatkan risiko perdarahan dan berkaitan erat dengan prostaglandin dalam mengatur fungsi



ginjal. Pada orang yang sehat dan dengan keseimbangan cairan yang normal, Indometasin tidak memengaruhi laju filtrasi glomerulus. Namun, pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pada lansia, Indometasin dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Hal tersebut menjelaskan mengapa kasus gagal ginjal akut dan kronis sering terjadi setelah penggunaan Indometasin (Idachyati *et al.*, 2019). Indometasin yang diberikan sebagai dosis tunggal 20 mg/kgBB menunjukkan dosis toksik yang menyebabkan kerusakan pada ginjal, yang ditandai dengan glomerulus yang abnormal, spatium bowman yang membengkak, distorsi glomerulus, adanya sel radang, dan fibrosis perdarahan (Almayali *et al.*, 2019) Sejumlah penelitian mengindikasikan bahwa penggunaan NSAID secara umum berhubungan dengan peningkatan risiko gagal ginjal akut, glomerulonefritis, gangguan fungsi hemodinamik ginjal, serta dapat menyebabkan retensi natrium dan kalium (Lefebvre *et al.*, 2020).

Prevalensi gagal ginjal akut di Indonesia diperkirakan mencapai 4.084.631 kasus (Fitriani *et al.*, 2023). Menurut data dari United States Renal Data System, kasus penyakit gagal ginjal kronis meningkat sekitar 20-25% setiap tahun. Indonesia juga merupakan salah satu negara dengan jumlah penderita gagal ginjal yang cukup tinggi (Pusmarani *et al.*, 2023). Angka tertinggi berada di Jawa Barat dengan jumlah 131.846 penderita, angka terendah berada di Kalimantan Utara dengan 1.838 penderita. Sedangkan di Provinsi Lampung insiden gagal ginjal kronik yaitu 22.171 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Indometasin tidak hanya dapat mengurangi peradangan, tetapi juga dapat mempengaruhi alur yang terkait dengan produksi radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi ketika produksi radikal bebas tidak seimbang dengan kemampuan tubuh untuk menetralsirnya dengan antioksidan, yang mengakibatkan kerusakan pada sel dan jaringan tubuh (Katzung, 2018). Radikal bebas sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan oksidatif yang terkait dengan penuaan, penyakit, dan kerusakan membran dan sel (Liu *et al.*, 2018).

Indonesia merupakan salah satu negara yang kaya akan bahan alam. Sekitar 30.000 jenis tumbuhan, di Indonesia dan 7000 diantaranya dapat digunakan

sebagai bahan obat. Pemanfaatan bahan alam yang memiliki khasiat obat dan digunakan masyarakat sebagai obat tradisional, salah satu bahan alam yang digunakan sebagai obat tradisional adalah Genus *Syzygium* dari famili *Myrtaceae* yang menjadi salah satu genus terbesar di Indonesia. Beberapa spesies lainnya yang termasuk dalam genus ini dan berasal dari jambu-jambuan adalah jambu air (*Syzygium aqueum*), jambu bol (*Syzygium malaccense*), dan jamblang (*Syzygium cumini*), yang semuanya memiliki aktivitas antioksidan alami. Daun, batang, dan akar dianggap sebagai kategori yang kuat untuk pengujian flavonoid. Daun dinilai memiliki nilai flavonoid yang lebih tinggi, sedangkan batang dan akar memiliki kadar flavonoid yang lebih rendah (Tommy *et al.*, 2022). Dan daun jambu air (*Syzygium aqueum*) mengandung flavonoid yang kaya akan antioksidan (Zaen & Eka, 2022). Flavonoid dapat meningkatkan aktivitas enzim endogen, seperti superoksida dismutase yang berfungsi sebagai *free radical scavenging* dan membantu melindungi tubuh dari stres oksidatif yang meningkat. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang dapat melindungi komponen seluler dari kerusakan yang disebabkan oleh reaksi kimia yang melibatkan radikal bebas (Husna *et al.*, 2022).

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau mengurangi efek negatif oksidan dalam tubuh. Penggunaan antioksidan dalam makanan dan pengobatan terus berkembang seiring dengan peningkatan pengetahuan tentang radikal bebas. Antioksidan sintetis berpotensi menimbulkan efek toksik dan karsinogenik pada tubuh manusia, sementara antioksidan alami mampu menstabilkan radikal bebas dengan cepat memberikan atom hidrogen kepada radikal bebas. Antioksidan eksogen dari bahan alami bisa diperoleh dari makanan yang kaya senyawa fenolik, flavonoid,  $\beta$ -karoten, vitamin E, vitamin C, seng (Zn), dan selenium (Se). Para peneliti memilih menggunakan vitamin C karena sifatnya sebagai antioksidan standar dan senyawa yang larut dalam air, sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh. Sebaliknya, vitamin E yang larut dalam lemak lebih sulit untuk dikeluarkan oleh tubuh (Mustofa & Akbar, 2024). Berdasarkan penelitian, dibandingkan dengan vitamin A dan E. Vitamin C lebih

sering dipilih sebagai pembanding pada uji hewan coba karena lebih mudah didapatkan oleh masyarakat dan harganya lebih terjangkau (Rantung *et al.*, 2021). Penelitian lainnya, menunjukkan bahwa daun jambu air memiliki potensi sumber antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan biji anggur. Dan Daun jambu air (*Syzygium aqueum*) adalah salah satu contoh antioksidan alami karena kaya akan senyawa flavonoid (Auliasari *et al.*, 2019). Senyawa flavonoid merupakan senyawa antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas dan memiliki kemampuan untuk menghambat mekanisme sitotoksik yang disebabkan oleh stres oksidatif, sehingga memberikan efek perlindungan pada ginjal dalam melawan berbagai senyawa oksidatif reaktif (Pusmarani *et al.*, 2023)

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin. Penelitian ini dikatakan perlu dilakukan agar memudahkan peneliti maupun pembaca untuk mengumpulkan informasi terkait efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, didapatkan rumusan masalah yaitu ;

1. Apakah terdapat pengaruh efek nefroprotektif ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik?
2. Berapa dosis efektif dari pemberian dosis bertingkat pada pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik?

3. Bagaimana perbandingan pengaruh efek protektif pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan Vitamin C terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui pengaruh efek nefroprotektif ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik.
2. Untuk mengetahui dosis efektif dari pemberian dosis bertingkat pada ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik
3. Untuk mengetahui perbandingan pengaruh efek protektif pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan Vitamin C terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Bagi Peneliti**

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

**1.4.2. Bagi Institusi**

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi mengenai manfaat ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kesehatan.

**1.4.3. Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan masyarakat mengenai pemanfaatan pengaruh pemberian ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kesehatan khususnya kesehatan pada ginjal.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Ginjal**

##### **2.1.1. Anatomi Ginjal**

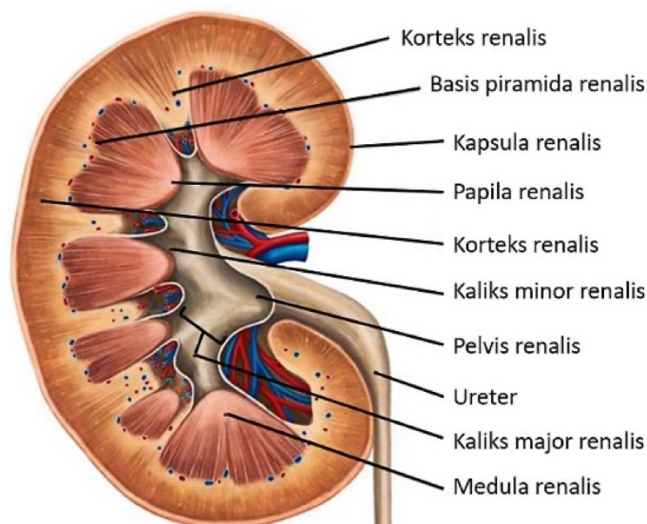
Ginjal adalah sepasang organ yang ukurannya diperkirakan sebesar kepalan tangan dan menyumbang sekitar 1% dari total berat badan (Safrida, 2020). Ginjal kanan terletak lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri karena adanya lobus hepatis dekstra yang berukuran lebih besar. Ginjal berada setinggi kolumna vertebralis T12-L3. Setiap ginjal panjangnya 6 sampai 7,5 sentimeter, dan tebal 1,5 – 2,5 sentimeter. Besar dan berat ginjal sangat bervariasi antara 120 – 170 gram, tergantung jenis kelamin dan umur. Pada orang dewasa, ginjal memiliki berat sekitar 200 gram, dan umumnya ginjal pria lebih panjang daripada ginjal wanita (Nuari & Widayati, 2017).

Ginjal dan kelenjar adrenal merupakan organ retroperitoneal yang terletak di bagian depan otot psoas major dan otot quadratus lumborum. Keduanya terletak dalam kapsul jaringan adiposa dan dikelilingi oleh jaringan ikat yang disebut fascia renalis dan fascia gerota. Permukaan ginjal dilapisi oleh kapsul fibrosa, sementara ginjal dan kelenjar adrenal dibungkus oleh kapsul adiposa. Kapsul ini dikelilingi oleh fascia renalis, yang terbuka di sisi medial inferior sebagai jalur neurovaskular dan ureter. Pada bagian belakang, ginjal berada di depan dinding abdomen dorsal (Paulsen & Waschke, 2019).

Ginjal terdiri dari dua bagian utama, yaitu korteks (korteks renalis) dan medula (medula renalis) seperti yang terlihat pada Gambar 1. Medula terdiri dari beberapa struktur yang disebut piramida ginjal (*pyramides*

*renales*). Di antara piramida ginjal terdapat *columna renalis*. Satu piramida bersama kolom ginjal disebut *lobus renalis*. Terdapat 14 batas lobus ginjal yang tidak terlihat pada permukaan ginjal orang dewasa. Puncak piramida mengalirkan urin melalui kaliks ginjal, yang terbagi menjadi kaliks mayor dan minor. Pelvis ginjal terletak pada lekukan atau sinus parenkim ginjal (Paulsen & Waschke, 2019).

Setiap ginjal memiliki sekitar satu juta nefron yang berfungsi sebagai unit dasar dari ginjal. Nefron ini terdiri dari beberapa komponen utama, yaitu glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, tubulus kontortus distalis, dan tubulus kolektivus. Glomerulus merupakan jaringan kapiler yang diselubungi oleh kapsula Bowman, dan setiap glomerulus dilengkapi dengan pembuluh darah arteriola afferen yang membawa darah masuk ke dalam glomerulus serta arteriola efferen yang mengalirkan darah keluar dari glomerulus. Arteriola efferen kemudian bercabang menjadi kapiler peritubulus yang mengelilingi tubulus ginjal. Di sekitar tubulus ini, terdapat pembuluh kapiler yang berperan membawa darah dari dan ke glomerulus, serta kapiler peritubulus yang mengalirkan darah di dalam jaringan ginjal (Verdiansah, 2016)



Sumber : *Sobotta Atlas Anatomi Manusia*, 2019

**Gambar 1.** Anatomi Ginjal Potongan Coronal

### 2.1.2. Fisiologi Ginjal

Ginjal menerima 25 hingga 30 persen dari sirkulasi darah untuk disaring. Ginjal sangat rentan terhadap zat-zat kimia dan memungkinkan terjadinya kerusakan patologis (Gelis *et al.*, 2020). Ginjal memiliki dua fungsi utama, yaitu ekskresi dan non-ekskresi. Fungsi ekskresi termasuk menjaga osmolitas plasma dan mengeluarkan senyawa asing dan produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan oleh tubuh seperti urea, asam urat, dan kreatinin, apabila produk sisa ini dibiarkan menumpuk dapat menjadi toksik bagi sel di sekitarnya. Serta mengurangi jalur ekskresi untuk obat-obatan tertentu. Fungsi non-ekskresi termasuk sintesis dan aktivasi hormon, mengeluarkan renin, yang penting untuk mengontrol tekanan darah, dan menghasilkan prostaglandin dan eritopoetin yaitu hormon yang merangsang sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah. Hal ini berperan dalam menjaga homeostasis dengan memastikan kadar O<sub>2</sub> dalam darah tetap optimal. Ginjal juga merupakan organ yang memiliki peran dalam melakukan pertahanan homeostatis tubuh, mengatur volume tubuh, pH lingkungan internal, memproduksi renin yaitu hormon yang memicu jalur *renin-angiotensin-aldosteron* untuk mengontrol reabsorpsi natrium di tubulus ginjal. Proses ini penting untuk pemeliharaan jangka panjang volume plasma dan tekanan darah arteri (Sherwood, 2018).

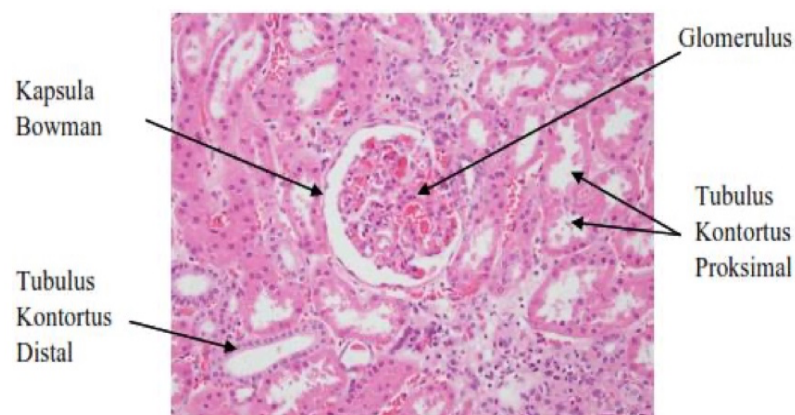
Ginjal terdiri dari jutaan nefron yang melakukan ultrafiltrasi untuk memisahkan plasma darah dari sebagian besar air, ion, dan molekul. Hasil ultrafiltrasi ini kemudian dialirkan ke tubulus proksimal, di mana proses reabsorpsi berlangsung melalui brush border, menyerap zat-zat penting seperti gula, asam amino, vitamin, dan lainnya. Zat-zat yang tidak diperlukan dialirkan ke penampung dan akhirnya diekskresikan sebagai urine. Proses ini melibatkan filtrasi plasma darah melalui glomerulus, diikuti dengan reabsorpsi sepanjang tubulus ginjal (Sherwood, 2018).



Ginjal menjalankan fungsinya melalui tiga proses utama : filtrasi yang dilakukan oleh glomerulus, serta reabsorpsi dan sekresi yang terjadi di tubulus. Filtrasi darah di korpuskulum ginjal difasilitasi oleh endotel glomerulus. Selanjutnya, reabsorpsi di tubulus melibatkan perpindahan konstituen tertentu dari lumen tubulus ke kapiler peritubulus, kemudian menuju sistem vena untuk kembali ke jantung dan disirkulasikan. Setelah reabsorpsi, proses sekresi terjadi di tubulus, di mana bahan-bahan tertentu berpindah dari darah kapiler peritubulus ke dalam cairan tubulus secara spesifik (Sherwood, 2018).

### 2.1.3. Histologi Ginjal

Korteks dan medula adalah dua bagian utama ginjal. Korteks terletak di dalam, sedangkan medula terletak di luar. Medula ginjal manusia terdiri dari piramida ginjal (8–15), yang dipisahkan oleh *columna renalis*, penjururan korteks. Lobus ginjal terdiri dari setiap piramida medula dan jaringan korteks di dasar dan di sepanjang sisinya. Nefron adalah ribuan unit fungsional terkecil yang terdiri dari setiap ginjal. Tiap nefron dimulai di korteks, yang terdiri dari korpuskel ginjal yang memanjang ke tubulus kontortus proksimal, kemudian lengkung Henle yang memanjang ke medula dan kembali ke korteks sebelum mencapai tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus seperti yang terlihat pada Gambar 2. Kecuali lengkung Henle pars medulla, hampir seluruh nefron berada dalam korteks (Mescher, 2016).



Sumber : Mescher, 2016

**Gambar 2.** Histologi Ginjal

**a. Korpuskel Ginjal**

Pada bagian awal setiap nefron terdapat seberkas kapiler yang disebut glomerulus, yang dikelilingi oleh simpai epitel berdinding ganda yang dikenal sebagai simpai (Bowman) glomerular. Kapilar glomerulus ditutupi oleh lapisan internal, atau lapisan viseral, simpai. Permukaan luar simpai tersebut terdiri dari lapisan parietal eksternal. Setiap korpuskel ginjal memiliki kutub vaskular di mana arteriol aferen masuk dan keluar, serta kutub tubular atau perkemihan di mana tubulus kontortus proksimal muncul. Lapisan parietal simpai glomerular terdiri dari selapis tipis serat rentikular di luar dan selapis epitel skuamosa yang menunjang lamina basal. Di kutub tubular, epitel berubah menjadi epitel selapis kuboid, yang merupakan karakteristik tubulus proksimal (Mescher, 2016).

**b. Tubulus Kontortus Proksimal**

Epitel skuamosa pada lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel kuboid tubulus kontortus proksimal di kutub tubular korpuskel ginjal. Sel tubulus proksimal mereabsorpsi hampir semua nutrien, ion, vitamin, dan protein plasma kecil, serta 60-65% air yang disaring dalam korpuskel ginjal. Kapiler peritubular segera mengambil air dan zat terlarutnya setelah melalui dinding tubulus secara langsung. Karena banyaknya mitokondria di sel-sel tubulus proksimal, sitoplasmanya asidofilik. Apex sel mengandung banyak mikrovili panjang yang membentuk batas brush untuk reabsorpsi. Dalam kebanyakan kasus, hanya ada tiga atau lima inti bulat dalam setiap potongan melintang tubulus proksimal. Jika sediaan histologis rutin digunakan, tepi brush menjadi tidak teratur dan lumennya mungkin terisi serabut. Jaringan ikat sekitar banyak mengandung kapiler dan komponen mikrovaskular lainnya (Mescher, 2016).

**c. Ansa Henle**

Tubulus kontortus proksimal berkembang menjadi tubulus lurus yang lebih pendek sebelum memasuki medula dan membentuk gelung

nefron. Gelung ini berbentuk U dan memiliki segmen asendens dan desendens yang terdiri dari epitel skuamosa di dalam medula. Bagian lurus tubulus proksimal menyempit di medula luar dan berakhir sebagai segmen tipis desendens tipis gelung nefron. Segmentasi nefron ini memiliki lumen yang lebar dan dindingnya terdiri dari sel epitel skuamosa dengan inti yang menonjol sedikit ke dalam lumen. Sebagian besar nefron, yang dikenal sebagai nefron jukstamedular, terletak dekat perbatasan korteks-medula. Ini sangat penting untuk proses yang memungkinkan ginjal menghasilkan urine yang hipertonik yang pekat (Oktaria, 2017). Biasanya, nefron jukstamedular memiliki gelung yang sangat panjang dan masuk jauh ke dalam medula. Di proksimal, mereka memiliki segmen lurus yang tebal, segmen asendens dan desendens tipis yang panjang, dan segmen asendens yang tebal. Sel kuboid segmen asendens tebal gelung mengangkut natrium klorida keluar dari tubulus dengan melawan gradien konsentrasi ke dalam jaringan ikat interstisial yang kaya hialuronat. Hal ini menyebabkan kompartemen tersebut menjadi hiperosmotik. Segmentasi desendens tipis gelung sel skuamosa bersifat permeabel terhadap garam tetapi tidak terhadap air, sedangkan segmentasi asendens tipis gelung bersifat impermiabel terhadap air. Gradien osmolaritas diciptakan pada interstisium piramida medula oleh aliran filtrat yang mengalir dengan arah berlawanan dalam dua segmen paralel gelung nefron, pada aliran darah balik di gelung vasa recta membantu mempertahankan gradien tersebut. Osmolaritas tinggi di cairan interstisial menarik air secara pasif dari duktus koligenis di piramida medula, yang menyebabkan konsentrasi urin. Permeabilitas air di duktus ini ditingkatkan oleh hormon antidiuretik (Mescher, 2016).

**d. Tubulus Kontortus Distal**

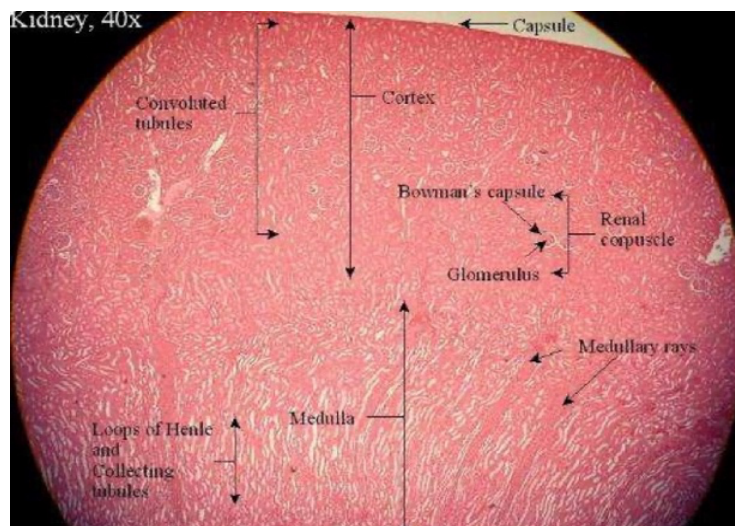
Setelah memasuki korteks, segmen tebal asendens gelung nefron menjadi lurus dan kemudian berkelok-kelok seperti tubulus kontortus distal. Bagian awal tubulus kontortus distal berkontak dengan kutub vaskular di korpuskel ginjal nefron induknya dan membentuk apparatus jukstaglomerulus. Lapisan sel kuboid tubulus tersebut berbeda dari sel

kuboid tubulus kontortus proksimal karena lebih kecil dan tidak memiliki *border brush*. Mekanisme umpan balik yang dibuat oleh sel struktur ini memungkinkan ginjal untuk mengontrol sendiri aliran darah mereka dan menjaga laju filtrasi relatif konstan (Mescher, 2016).

**e. Tubulus Koligentes**

Epitel kuboid melapisi tubulus koligentes yang lebih kecil. Tubulus dan duktus koligentes terdiri dari sel-sel yang tampak pucat. Epitel duktus koligentes menunjukkan reaksi terhadap hormon antidiuretik atau vasopresin arginin, yang keduanya disekresi oleh hipofisis posterior. Hormon antidiuretik dilepaskan dan epitel ductus koligentes mudah dilewati oleh air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus jika jumlah air yang diberikan terbatas (Mescher, 2016).

Pada Gambar 3. Memuat mengenai gambaran histologi normal struktur nefron, mulai dari korpuskel ginjal hingga tubulus koligentes. Setiap komponen memainkan peran kritis dalam proses penyaringan, reabsorpsi, dan ekskresi zat yang tak dibutuhkan tubuh.

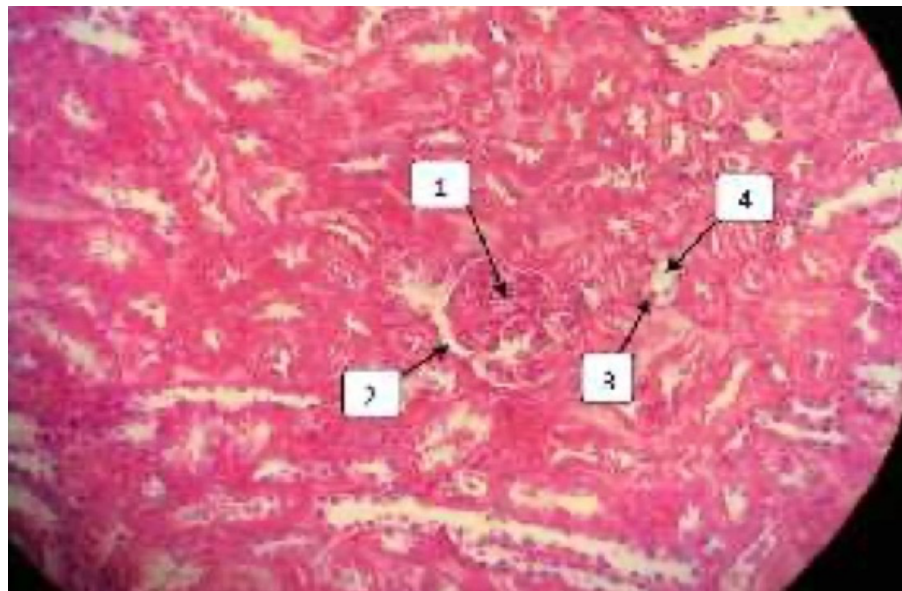


Sumber : Oktaria, 2017

**Gambar 3.** Penampang Histologi Normal Ginjal

#### 2.1.4. Kelainan Ginjal

Gangguan ginjal dapat terjadi akibat hambatan biosintesis prostaglandin ginjal, PGE1 dan PGE2 yang merupakan vasodilator kuat yang diproduksi di medula dan glomerulus dan berperan dalam mengatur aliran darah ke ginjal serta ekskresi garam dan air. Inhibisi prostaglandin ini dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal, seperti ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, penurunan fungsi ginjal akut, sindrom nefrotik dengan nefritis interstitial, dan nekrosis papila. Oleh karena itu, mekanisme kerja indometasin yang menghambat biosintesis prostaglandin melalui inhibisi siklooksigenase (COX) dapat menyebabkan nekrosis papila ginjal dan peradangan (Bele, 2022). Kerusakan pada ginjal ditandai dengan pembengkakan tubulus ginjal sitoplasma yang membengkak dan lumen yang menyempit (Noventi, 2017). Histologi normal pada ginjal tikus yang normal terlihat pada Gambar 4. Perbesaran 400x dengan keterangan yang didapatkan adanya : 1. Glomerulus, 2. Spatium bowman, 3. Inti sel tubulus, 4. Lumen Tubulus (Noventi, 2017).



Sumber : Noventi, 2017

**Gambar 4.** Histologi ginjal tikus normal

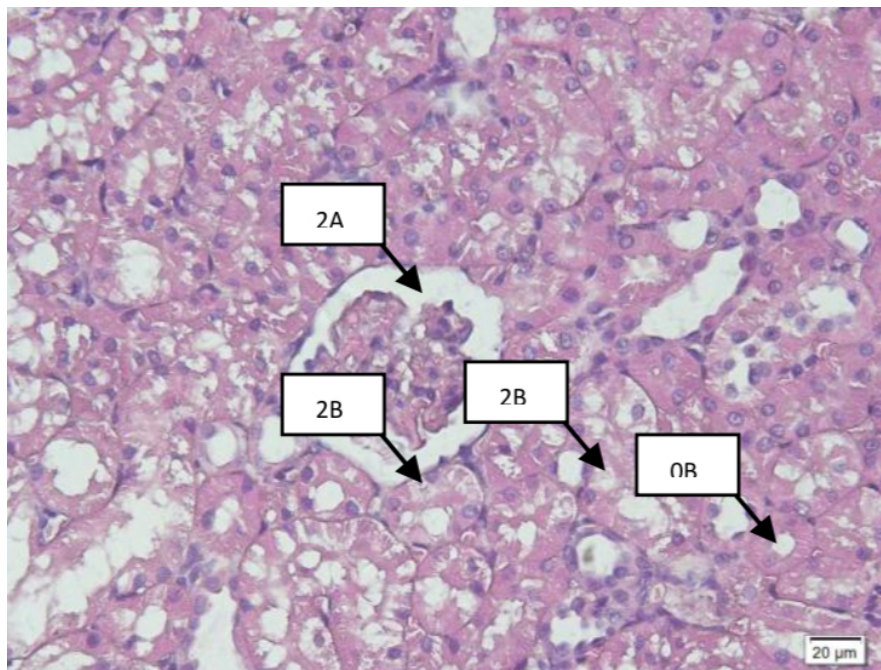
Kerusakan ginjal yang paling sering dan mudah diamati secara histopatologi adalah pada glomerulus dan tubulus, sehingga penilaian kerusakan ginjal sering didasarkan pada skor kerusakan glomerulus dan tubulus. Skor kerusakan glomerulus dan tubulus terlihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Skoring Kerusakan Ginjal

Skoring Histopatologi Kerusakan Ginjal				
Skor	Glomerulus		Tubulus	
	Kriteria kerusakan	Skor	Kriteria kerusakan	Skor
0	Normal	0	Normal	0
1	Infiltrasi Sel Radang	1	Infiltrasi Sel Radang	1
2	Edema Spatium Bowman	2	Degenerasi Tubulus	2
		3	Atrofi epitel atau dilatasi epitel tubulus	3
		4	Nekrosis Tubulus	4
3	Nekrosis Glomerulus	5	Fibrosis Tubulus	5

Choirunnisa, H., & Sutarto, R. (2020)

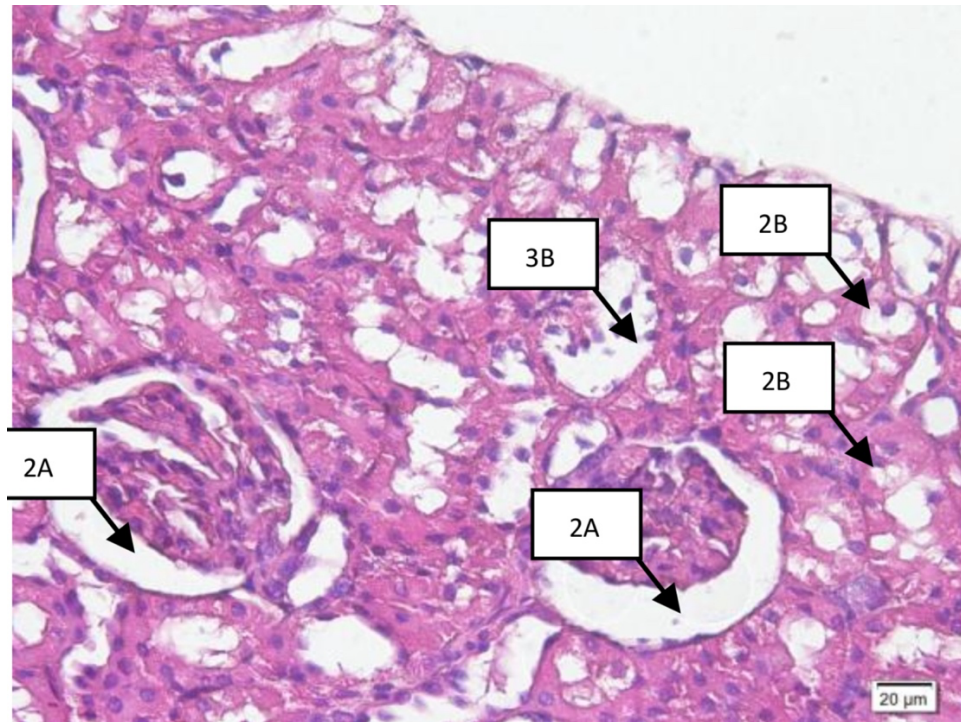
Pada Gambar 5. Menunjukkan beberapa tanda kerusakan, yaitu 2A : Edema Spatium Bowman, 2B : Degenerasi Hidropik Sedangkan OB menunjukan Tubulus normal.



**Gambar 5.** Histopatologi ginjal tikus, pewarnaan HE, perbesaran 400x

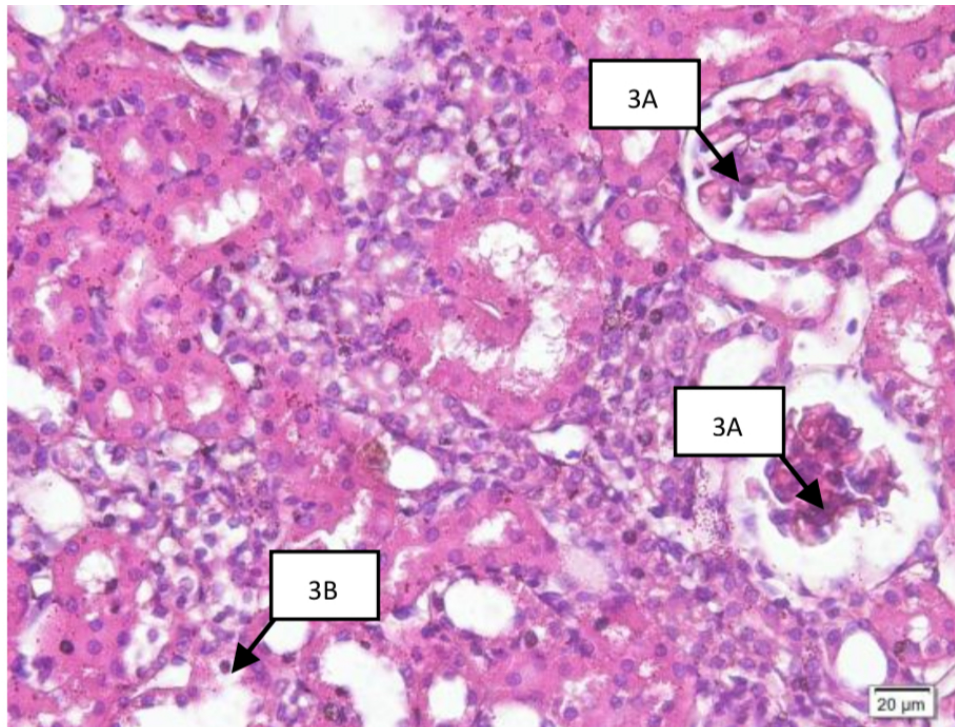


Pada Gambar 6. Menunjukkan beberapa tanda kerusakan, yaitu 2A : Edema Spatium Bowman, 3B : Tubulus ginjal yang terjadi atrofi epitel dan/atau dilatasi lumen tubulus, beberapa terlihat *brush border* yang telah terlepas dari tubulus.



**Gambar 6.** Histopatologi ginjal tikus, pewarnaan HE, perbesaran 400x

Pada Gambar 7. Menunjukkan beberapa tanda kerusakan, yaitu 3A : Nekrosis, 3B : Tubulus ginjal yang terjadi atrofi epitel dan/atau dilatasi lumen tubulus, beberapa terlihat *brush border* yang telah terlepas dari tubulus.



Sumber : Choirunnisa, H., & Sutarto, R. (2020)

**Gambar 7.** Histopatologi ginjal tikus, pewarnaan HE, perbesaran 400x

Gambaran kerusakan ginjal diidentifikasi melalui pengamatan mikroskopis menggunakan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop pada seluruh lapang pandang. Jenis kerusakan ginjal yang paling sering dan mudah diidentifikasi secara histopatologi adalah kerusakan pada glomerulus dan tubulus, sehingga penilaian kerusakan ginjal lebih mudah dilakukan berdasarkan skor kerusakan glomerulus dan tubulus. Skor kerusakan histopatologi ginjal diperoleh dari nilai tertinggi pada lima lapang pandang untuk masing-masing tubulus dan glomerulus dengan total kerusakan yaitu 0-8 (Choirunnisa, H., & Sutarto, R. 2020 & Muhartono *et al.*, 2016)

## 2.2. Indometasin

Obat *Anti-Inflamasi Non-Steroid* (NSAID) dapat menyebabkan berbagai kelainan ginjal, terutama jika digunakan dalam jangka panjang atau pada dosis tinggi. Penggunaan NSAID dapat menyebabkan efek samping dan



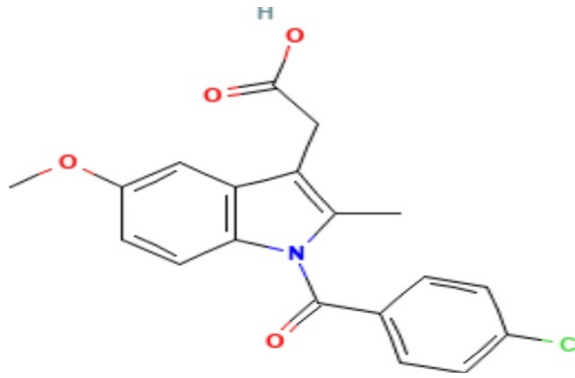
komplikasi seperti gangguan fungsi ginjal, edema, hipertensi, kardiovaskular, dan pendarahan gastrointestinal (Lovell & Ernst, 2017). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan NSAID umum dikaitkan dengan risiko gagal ginjal akut, glomerulonefritis, dan penurunan fungsi hemodinamik ginjal, dan menyebabkan retensi natrium dan kalium pada penghambatan selektif COX-2. Bagi penderita gagal ginjal akut, penurunan lebih lanjut volume aliran darah ginjal akibat penurunan sintesis prostaglandin dapat menyebabkan retensi natrium, edema, hipertensi, dan hiperkalemia (Lefebvre *et al.*, 2020). Obat-obat NSAID berfungsi sebagai analgesik dan antipiretik yang sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari. Obat NSAID bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase secara reversibel menyebabkan efek samping yang merugikan *Adverse Drug Reactions* (ADRs) termasuk gangguan fungsi pada ginjal, perdarahan gastrointestinal, dan efek pada jantung (Ramatillah, 2020).

Indometasin termasuk golongan obat NSAID yang umum dan banyak diresepkan, Obat ini merupakan salah satu terapi umum yang digunakan untuk mengatasi arthritis, peradangan, serta memberikan perlindungan kardiovaskular. Indometasin berperan sebagai penghambat enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2, serta menurunkan aktivitas motilitas leukosit polimorfonuklear dan dapat menurunkan pembentukan prekursor prostaglandin (Katzung *et al.*, 2018). Indometasin efektif sebagai penghambat sintesis prostaglandin dibandingkan dengan ibuprofen (Gunawan, 2016). Indometasin dan Ibuprofen diketahui memiliki sifat nefrotoksik. Indometasin dapat menyebabkan gagal ginjal. Ibuprofen dianggap kurang toksik terhadap ginjal dibandingkan Indometasin. Namun, efektivitasnya dalam menutup duktus arteriosus paten tetap sama. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa Indometasin, sebagai inhibitor selektif COX-2, memengaruhi proses glomerulogenesis, yang menyebabkan penurunan jumlah dan ukuran glomeruli. Demikian pula, pada cedera tubulus yang disebabkan oleh indometasin memengaruhi tubulus distal, menyebabkan hilangnya mikrovili, perubahan pada mitokondria, serta beberapa sel inflamasi di atas membran basal tubulus. Peradangan adalah

respons perlindungan yang melibatkan pembuluh darah, sel, protein, serta mediator lainnya, dengan tujuan mengatasi penyebab cedera sel, membersihkan sel serta jaringan yang mengalami nekrosis, dan memulai proses pemulihan jaringan (Mustofa *et al.*, 2023).

### 2.2.1. Farmakodinamik

Indometasin adalah senyawa kimia turunan asam indol-asetat dengan nama kimia 1-(p-klorobenzoil)-2,5-metoksi-2-metilindol-3-asam asetat seperti yang terlihat pada Gambar 8. Meskipun efek farmakologis Indometasin belum sepenuhnya dipahami, diduga efek tersebut terjadi melalui penghambatan kuat dan non selektif terhadap enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX adalah kunci yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin dan tromboksan melalui jalur asam arakidonat. Prostaglandin yang diproduksi terutama oleh COX berperan penting dalam peradangan, demam, dan nyeri, serta menjaga fungsi ginjal, mukosa saluran pencernaan, dan aktivitas trombosit. Penghambatan COX oleh NSAID mungkin menjelaskan beberapa efek samping dari obat ini. Indometasin dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam sel. Kelebihan ROS mengaktifkan NF- $\kappa$ B dan menyebabkan fosforilasi inhibitor NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B), yang kemudian didegradasi oleh sistem proteasom. Degradasi I $\kappa$ B menghilangkan hambatan pada NF- $\kappa$ B, memungkinkan NF- $\kappa$ B berpindah ke inti sel dan memicu ekspresi sitokin dan kemokin, seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$ . Produksi TNF- $\alpha$  yang berlebihan dalam sel dapat menyebabkan agregasi dan aktivasi neutrofil, serta pelepasan enzim protease yang dapat merusak jaringan (Lucas *et al.*, 2016).



Sumber : National Center for Biotechnology Information, 2024.

**Gambar 8.** Struktur kimia indometasin

### 2.2.2. Farmakokinetik

Indometasin absorpsi dengan baik dan mencapai konsentrasi puncak dalam plasma dalam waktu 2 jam. Karena kelarutannya yang tinggi dalam lemak, indometasin dapat dengan mudah menembus sawar darah otak dan obat ini terdistribusi secara efektif dan mencapai konsentrasi tinggi dalam cairan sinovial yang mampu membantu mengurangi peradangan sendi. Indometasin dan dimetabolisme melalui sirkulasi enterohepatik dan melalui proses demetilasi dan deasilasi, menghasilkan metabolit utama seperti O-desmetilindometasin, O-deschlorobenzoyl-indometasin, dan konjugatnya dengan glukuronida. Sebagian besar indometasin sekitar 60% diekskresikan melalui urin melalui sekresi tubulus ginjal, sementara sisanya diekskresikan melalui feses setelah sekresi empedu. Waktu paruh eliminasi obat ini bervariasi antara 1,5 hingga 16 jam, dengan rata-rata sekitar 7 jam, dipengaruhi oleh sirkulasi enterohepatik (Lucas *et al.*, 2016).

### 2.2.3. Efek samping

Obat-obatan diketahui dapat merusak ginjal melalui berbagai mekanisme. Efek toksik yang muncul akibat reaksi langsung dari obat dapat memicu peningkatan respons inflamasi dalam tubuh (Anindyaguna *et al.*, 2022). Efek NSAID pada ginjal dengan perkiraan sekitar 1%

populasi mengalami gangguan ginjal setelah penggunaan NSAID. Bentuk kerusakan yang paling sering ditemukan adalah nefritis interstitial dan glomerulonefritis (Bele, 2022). Penggunaan NSAID dalam jangka panjang, seperti indometasin, dapat menyebabkan nefropati analgesik, yang berpotensi berkembang menjadi nekrosis papila ginjal dan gagal ginjal kronis. Selain itu, reaksi imun yang disebabkan oleh indometasin dapat memicu nefritis interstisial akut, dan penghambatan prostaglandin dapat mengakibatkan gagal ginjal akut (Krisna, 2018).

Indometasin mengurangi peradangan dengan menghentikan produksi prostaglandin, tetapi juga dapat mempengaruhi jalur lain yang terkait dengan produksi radikal bebas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan NSAID seperti indometasin dapat menyebabkan stres oksidatif dan meningkatkan produksi radikal bebas. Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk menetralsirnya dengan antioksidan, yang dapat merusak jaringan dan sel tubuh (Katzung *et al.*, 2018). Radikal bebas adalah atom atau gugus dengan elektron tidak berpasangan yang biasanya tidak stabil dan sangat reaktif. Kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh penuaan, penyakit, dan kerusakan membran dapat dikaitkan dengan radikal bebas (Liu *et al.*, 2018).

Penghambatan enzim siklooksigenase, berupa enzim yang bekerja mengkatalis prostaglandin dan prostanoid lainnya pada proses sintesis yang menjadi perantara timbulnya demam, nyeri, dan peradangan (Wongrakpanich *et al.*, 2018). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa indometasin dapat menyebabkan cedera pada tubulus, terutama pada tubulus distal, yang ditandai dengan hilangnya mikrovili, perubahan mitokondria, dan adanya beberapa sel inflamasi di atas membran basal tubulus (Mayangsari *et al.*, 2020). Beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan efek pemberian indometasin pada ginjal melalui penelitian hewan uji. Beberapa diantaranya, Indometasin yang

diberikan sebagai dosis tunggal 20 mg/kgBB melalui oral, dan hasilnya menunjukkan bahwa pada dosis ini, kerusakan tubulus dan glomerulus (Edward *et al.*, 2020). Pada penelitian ini dosis akan ditingkatkan 10 mg/kgBB untuk melihat tingkat kerusakan pada ginjal yang kemudian akan diberikan efek nefroprotektif dari daun jambu air (*Syzygium aqueum*).

## 2.3. Radikal Bebas dan Antioksidan

### 2.3.1. Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh berupa atom atau gugus yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Elektron ini cenderung untuk mencari pasangan dengan cara menerima (reduksi) atau melepaskan elektron (oksidasi). Reduksi melibatkan penerimaan elektron dari sumber lain, sedangkan oksidasi berarti memberikan elektron tersebut kepada molekul lain. Karena itu, radikal bebas sangat reaktif dan tidak stabil, berusaha untuk mendapatkan elektron agar lebih stabil (Sitorus & Hidayat, 2017). Radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel. Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan, dengan jumlah prooksidan yang lebih banyak dalam jaringan. Jika tidak ada tambahan antioksidan yang diperoleh, seperti dari komponen bioaktif tanaman, stres oksidatif ini dapat berlanjut dan memperburuk kerusakan sel (Ersa *et al.*, 2024).

Di dalam tubuh, radikal bebas dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid. Di dalam tubuh, radikal bebas yang paling signifikan adalah yang berasal dari oksigen, dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS) (Sitorus & Hidayat, 2017). Kelompok oksigen ini dapat mengakibatkan fibrosis pada sel-sel epitel organ ginjal. Fibrosis ginjal terjadi karena inflamasi pada epitel tubulus dan glomerulus. Senyawa ROS mengandung O<sub>2</sub>, termasuk ke dalam radikal bebas yang penilaian derajat kerusakan ginjal diambil dari kerusakan sangat reaktif atau senyawa yang

siap dikonversi menjadi tertinggi kemudian dihitung dari total kerusakan radikal bebas dalam sel (Muhartono *et al.*, 2016). Senyawa antioksidan mampu menstabilkan dan menetralkan stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas, sehingga mengurangi risiko kerusakan pada sel tubuh (Arnanda & Nuwarda, 2019)

### 2.3.2. Antioksidan

Senyawa yang dapat menghilangkan, menetralkan, atau menghambat efek radikal bebas dikenal sebagai antioksidan. Antioksidan berperan dalam menghambat radikal bebas, sehingga dapat mencegah timbulnya stres oksidatif sehingga dapat mencegah penyakit degeneratif (Mustofa & Paleva). Antioksidan diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan pada sel normal, protein, dan lemak. Struktur molekul antioksidan memungkinkan untuk memberikan elektron kepada radikal bebas tanpa kehilangan fungsinya, serta dapat memutus reaksi berantai radikal bebas. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektronnya, sehingga menghambat reaksi berantai pembentukan radikal bebas. Selain itu, antioksidan juga mencegah oksidasi berkelanjutan dalam tubuh, menjadikannya penting untuk menjaga sistem imun agar tetap kuat (Hasanudin, 2023)

Penggunaan antioksidan semakin berkembang, baik dalam makanan maupun pengobatan, seiring dengan meningkatnya pemahaman tentang aktivitas radikal bebas. Antioksidan dapat berupa molekul kompleks seperti superoksida dismutase, katalase, dan peroksiredoksin, serta senyawa sederhana seperti glutathion, vitamin (A, C, E, dan  $\beta$ -karoten), dan senyawa lain seperti flavonoid, albumin, bilirubin, dan seruplasmin. Selain antioksidan enzimatis, ada juga antioksidan non-enzimatis yang bisa berupa senyawa nutrisi atau non-nutrisi. Antioksidan non-enzimatis dapat ditemukan dalam sayuran, buah-buahan, biji-bijian, dan kacang-

kacangan. Senyawa kimia yang termasuk dalam kelompok antioksidan dan dapat ditemukan pada tanaman meliputi polifenol, bioflavonoid, asam askorbat, vitamin E, betakaroten, katekin, dan lainnya. Antioksidan dapat melawan radikal bebas, dan antioksidan alami memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan antioksidan sintetik yang cenderung karsinogenik (Yamin *et al.*, 2021).

## 2.4. Tanaman Daun Jambu Air

### 2.4.1. Definisi

Tanaman obat adalah tumbuhan yang memiliki manfaat atau kegunaan sebagai obat dan digunakan untuk mengobati serta mencegah berbagai penyakit. Berbagai bagian tanaman, seperti daun, batang, dan akar, dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai pengobatan tradisional atau alternatif. Pemanfaatan tanaman obat ini telah berkembang secara turun-temurun, dengan pengetahuan yang diwariskan dari generasi ke generasi (Mustofa & Namdes). Jambu air (*Syzygium aqueum*) yang termasuk dalam famili *Myrtaceae*, umumnya ditemukan di wilayah tropis Indonesia, India, dan Malaysia. Sekitar 144 genus dan 5.500 spesies tanaman *Myrtaceae* termasuk *Syzygium*, genus tanaman berbunga terbesar ke-16 dalam famili ini dengan keragaman spesies sekitar 1.200. (Aung *et al.*, 2020). Beberapa spesies yang sama termasuk dalam Genus *Syzygium* berasal dari jambu-jambuan adalah jambu air (*Syzygium aqueum*), jambu bol (*Syzygium malaccense*), dan jamblang (*Syzygium cumini*), yang semuanya memiliki aktivitas antioksidan alami (Zaen & Eka, 2022). Salah satu bahan alami yang sering dipakai dalam pengobatan tradisional adalah daun jambu air (*Syzygium aqueum*) Gambar 9. (Tandi, 2017). Seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 2, klasifikasi daun jambu air mencakup berbagai aspek taksonomi.

**Tabel 2.** Klasifikasi Taksonomi Tanaman Jambu Air

Klasifikasi	Tanaman Jambu Air
Kingdom	Plantae
Divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledoneae
Ordo	Myrtales
Famili	Myrtaceae
Genus	Syzygium
Spesies	Syzygium aqueum

Sumber : Auliasari *et al.*, 2019



Sumber : Auliasari *et al.*, 2019

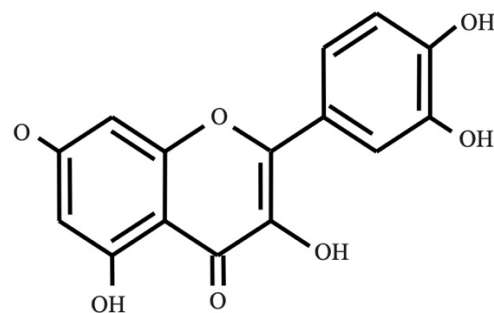
**Gambar 9.** jambu air (*Syzygium aqueum*).

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut dan subkronis pada hewan uji, ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) tidak memperlihatkan tanda-tanda toksisitas, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak tersebut aman dari risiko toksik. Antioksidan pada flavonoid yang diberikan secara terus-menerus selama 12 hari berpotensi mencegah kerusakan organ yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan (karamase *et al.*, 2020)



### 2.4.2. Flavonoid

*Syzygium* memiliki aktivitas farmakologis yang terbukti melalui berbagai penelitian, seperti antibakteri, antijamur, antidiabetik, antikolesterol, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan aktivitas kardiovaskular. Daun jambu air (*Syzygium aqueum*) mengandung fitokimia seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, kuinon, steroid/triterpenoid, dan polifenol (Tandi, 2017). Senyawa polifenol seperti flavonoid, asam fenolat, dan tanin dianggap sebagai kontributor utama aktivitas antioksidan dalam tumbuhan obat, buah, dan sayuran (Fauziah *et al.*, 2019). Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Zaen & Eka, 2022) yang menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu air memiliki kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan yang tinggi.



Sumber : Noer, 2018

**Gambar 10.** Flavonoid

Senyawa flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6 seperti yang terlihat pada Gambar 10. adalah senyawa yang dapat menangkal dampak negatif oksidan dalam tubuh dengan mendonorkan satu elektron kepada senyawa oksidan, sehingga menghambat aktivitasnya. Penelitian oleh (Auliasari *et al.*, 2019) mendukung hal ini, menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) berfungsi sebagai Antioksidan. Semakin tinggi kandungan flavonoid dalam ekstrak, semakin tinggi pula aktivitas antioksidannya (Liu *et al.*, 2018). Aktivitas antioksidan dari ekstrak

tanaman dapat ditingkatkan dengan menggunakan pelarut etanol (Rusdi *et al.*, 2022). Antioksidan menetralkan radikal bebas dan mampu menangkap *reactive oxygen species* (ROS) sehingga membantu melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Mayangsari *et al.*, 2020). Berdasarkan mekanisme kerja ini, dapat dikatakan bahwa senyawa flavonoid berfungsi sebagai antioksidan alami pada tumbuhan dan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) berfungsi sebagai antioksidan (Auliasari *et al.*, 2019).

## 2.5. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan yang ditanak dan dipelihara sebagai model untuk pengamatan laboratorium dalam berbagai penelitian disebut hewan coba atau hewan laboratorium. Penggunaan hewan coba bertujuan untuk memperkirakan dampak patologis, toksikologis, atau fisiologis pada manusia, sehingga dapat dimanfaatkan dalam terapi dan diagnosis medis. Tikus sering dijadikan hewan uji karena anatomi dan genomnya memiliki banyak kesamaan dengan manusia. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa karakteristik yang menguntungkan, seperti reproduksi yang cepat, ukuran tubuh yang lebih besar dibandingkan mencit, memiliki populasi yang banyak, berkembang biak dengan pesat dan kemudahan dalam pemeliharaan dalam jumlah besar (Widiartini *et al.*, 2015).

### 2.5.1. Taksonomi Tikus

Hewan coba penelitian yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* jantan galur *wistar*, pada Tabel 3. Klasifikasi tikus putih jantan mencakup berbagai aspek taksonomi, yaitu:

**Tabel 3.** Klasifikasi Taksonomi Tikus Putih Jantan

Klasifikasi	Tikus Putih Jantan
Kingdom	Animalia
Phylum	Chordata
Kelas	Mammalia
Ordo	Rodentia
Famili	Muridae
Genus	Rattus
Spesies	Rattus norvegicus
Galur	Wistar

Sumber : Al-Hajj, 2016

### 2.5.2. Tikus Sebagai Hewan Coba

Secara umum, tikus adalah hewan yang sangat dominan di bumi setelah manusia, dengan lebih dari 40% dari total spesies mamalia, menunjukkan keragaman spesies yang sangat tinggi. Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* seperti pada Gambar 9. sering digunakan sebagai subjek dalam berbagai penelitian eksperimental. Terdapat tiga galur tikus putih yang sering digunakan sebagai hewan percobaan, yaitu *wistar*, *long evans*, dan *sprague dawley*. Penggunaan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan biasanya dilakukan untuk menguji kelayakan atau keamanan obat, serta untuk studi terkait penyakit tertentu (Frianto, 2015). Tikus jantan galur *wistar* dengan rentang umur 6-8 minggu memiliki kemampuan metabolisme obat yang relatif cepat, sehingga lebih sensitif untuk digunakan dalam penelitian. Sementara itu, tikus betina bisa dipengaruhi oleh kehamilan dan hormon, terutama estrogen, yang memiliki reseptor pada sel beta pankreas dan merangsang pelepasan insulin, sehingga hasil penelitian dengan tikus betina bisa kurang akurat karena estrogen dapat memberikan efek penyembuhan (Fitriya *et al.*, 2021).

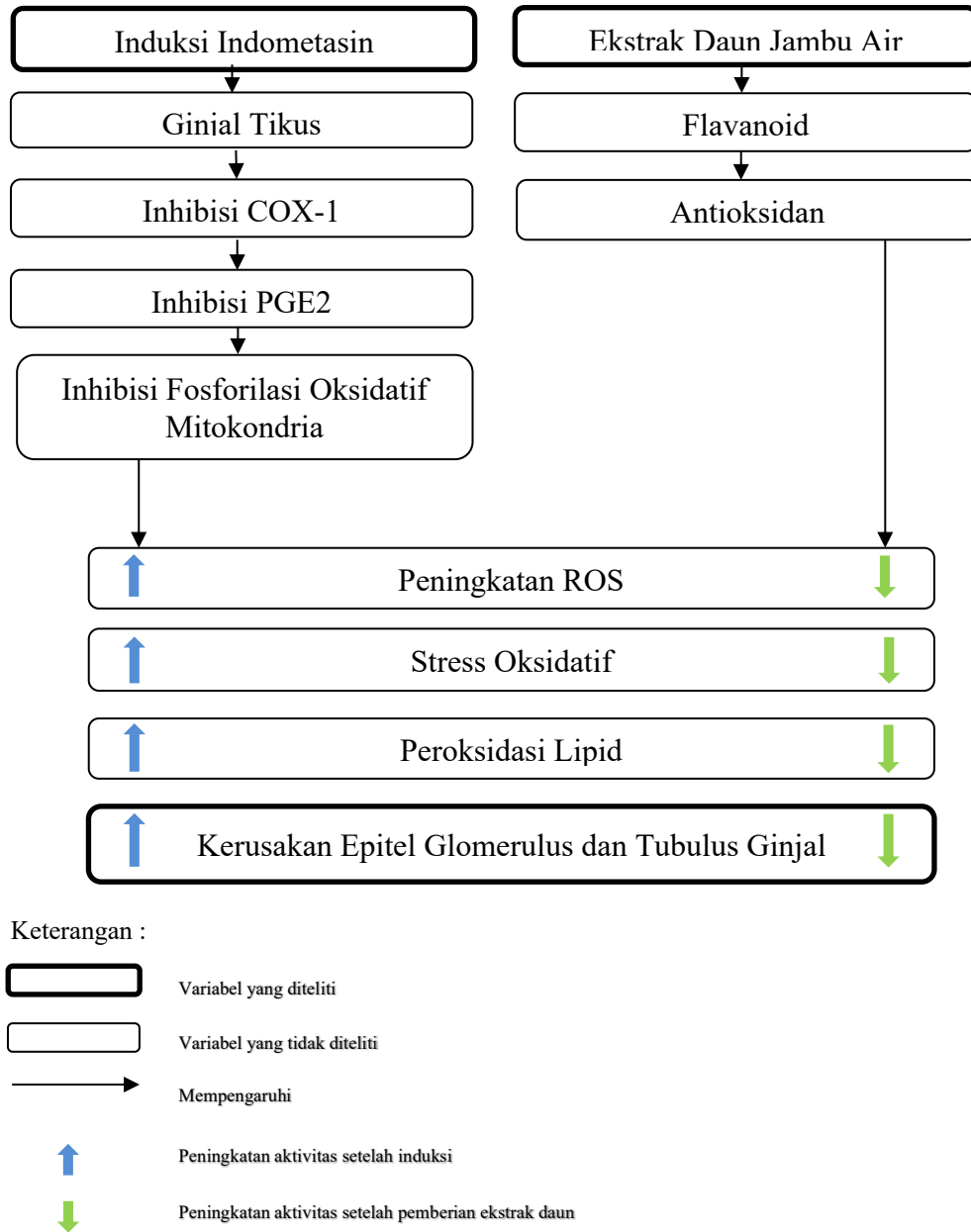


**Gambar 11.** *Rattus Novergicus* Galur Wistar sebagai hewan coba penelitian

Selama penelitian, penting untuk menjaga kondisi optimal tikus sebagai hewan coba. Tikus harus ditempatkan dalam kandang dengan populasi yang tidak terlalu padat dan di lingkungan yang sesuai, memperhatikan faktor-faktor seperti cahaya, suara, suhu, dan getaran. Kandang sebaiknya memiliki luas 1500-1800 cm<sup>2</sup> dengan ketinggian 22 cm. Suhu ruangan yang disarankan adalah 20-26°C dengan kelembaban 40-70%. Selain itu, pemberian pakan dan air minum harus dilakukan secara *ad libitum*, dengan pakan tidak hanya disediakan di tempat makan tetapi juga ditaburkan di lantai kandang tikus (Kementerian Pertanian, 2016).

## 2.6. Kerangka Teori

Kerangka teori pada penelitian ini seperti yang dilihat pada Gambar 12.



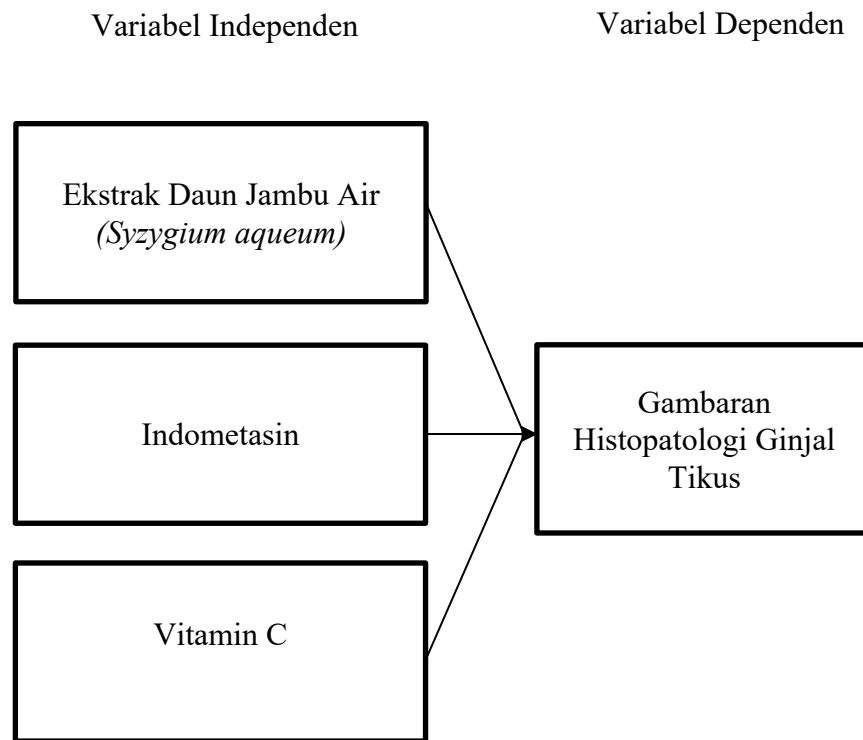
**Gambar 12.** Kerangka Teori

Kerusakan pada epitel tubulus dan glomerulus ginjal sering disebabkan akibat obat golongan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) salah satunya yaitu, Indometasin. Indometasin berperan sebagai penghambat enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2, serta menurunkan aktivitas motilitas leukosit polimorfonuklear dan dapat menurunkan pembentukan prekursor prostaglandin (Katzung *et al.*, 2014). Bila siklooksigenase terhambat maka akan meningkatkan aktivasi sel sitotoksik. Penghambatan COX-1 pada prostaglandin akan menyebabkan Inhibisi Fosforilasi Oksidatif Mitokondria melibatkan rantai transpor electron. Ketika adanya inhibisi, akan terjadi penumpukan pada rantai elektron sehingga akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang muncul sebagai reaksi terhadap faktor stress oksidatif terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh dalam sel sehingga dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada berbagai molukul seluler, termasuk lipid, protein dan DNA. Dampak buruk dari ROS dapat merusak berbagai komponen sel di tubuh, termasuk sel nefron di ginjal (Mustofa & Dewi, 2023).

Flavonoid adalah senyawa antioksidan polifenol alami yang bisa didapatkan pada tumbuhan yang kaya akan antioksidan (Mustofa & Soleha, 2022). Daun jambu air (*Syzygium aqueum*) merupakan salah satu bagian dari tanaman yang telah banyak diteliti dan memiliki banyak kegunaan. Pada daunnya diketahui juga mengandung flavonoid dengan antioksidan yang tinggi. Beberapa penelitian telah menunjukkan hasil tentang efek dari ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum*) sebagai proteksi terhadap ginjal yang induksi obat-obatan tertentu. Hal inilah yang membuat daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki sifat nefroprotektif. Antioksidan yang terkandung didalam daun jambu air (*Syzygium aqueum*) menetralkan radikal bebas dan mampu menangkap *reactive oxygen species* (ROS) sehingga membantu melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Mayangsari *et al.*, 2020). Kerangka teori pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 12.

## 2.7. Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini seperti yang dilihat pada Gambar 13.



**Gambar 13.** Kerangka Konsep

Kerangka konsep diatas menggambarkan pengaruh efek ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*), Indometasin, dan Vitamin C terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

## 2.8. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, didapatkan hipotesis penelitian ini sebagai berikut :

Ho :

1. Tidak terdapat pengaruh efek nefroprotektif ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.
2. Tidak terdapat dosis efektif dari pemberian dosis bertingkat pada ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.
3. Tidak terdapat perbandingan pengaruh efek protektif pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan Vitamin C terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.

H1 :

1. Terdapat pengaruh efek nefroprotektif ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.
2. Terdapat dosis efektif dari pemberian dosis bertingkat pada ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.
3. Terdapat perbandingan pengaruh efek protektif pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan Vitamin C terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan *post test only group design* untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi indometasin dosis toksik.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian akan dimulai pada bulan September sampai 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 (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pengamatan preparat ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung.

#### **3.3. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.3.1. Populasi Penelitian**

Populasi dalam penelitian ini adalah 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 yang digunakan dalam pemilihan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* pada penelitian ini adalah :

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

#### **b. Kriteria Eksklusi**

Adapun kriteria eksklusi yang digunakan 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, rontok dan botak) terdapat penurunan berat badan secara drastis lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.
- b) Mati selama masa perlakuan.

### **3.3.2. Sampel Penelitian**

Pada penelitian ini sampel dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, satu kelompok adalah *control groups* dan yang lainnya adalah *experimental group*.

#### **a. Besar Sampel**

Untuk menghitung besar sampel pada penelitian ini di gunakan rumus frederer (frederer 1967, dalam annisah 2018), yaitu  $(n-1)(t-1) \geq 15$ , dimana t adalah jumlah sampel setiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan sehingga  $t = 6$  yang terdiri dari :

- 1) Kelompok kontrol normal (K0) yang tidak diberi perlakuan apapun hanya diberikan makanan dan minuman setiap hari.
- 2) Kelompok kontrol negatif (K-) hanya diinduksi indometasin 30 mg/kgBB per oral selama 14 hari.
- 3) Kelompok kontrol positif (K+) diinduksi indometasin 30mg/kgBB dan vitamin C 9 mg/kgBB per oral dalam satu hari

selama 14 hari.

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

Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus frederer (frederer 1967, dalam annisah, 2018), maka didapatkan nilai n, yaitu :

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

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

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

$$5n-5 \geq$$

$$n \geq 4$$

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%, maka besar sampel dengan koreksi *drop out* adalah :

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

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

n : Besar sampel awal

f : Perkiraan *drop out* sebesar 10%

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

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

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

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

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

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

Berdasarkan hasil perhitungan di atas, penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 4 ekor tikus per kelompok dan ditambahkan 1 ekor tikus setiap kelompok sebagai cadangan, sehingga didapatkan sampel sebanyak 6 ekor tikus per kelompok. Apabila dikalikan dengan banyak kelompok ( $t=6$ ), maka penelitian ini memerlukan total 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

#### **b. Teknik Sampling**

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *simple random sampling* dimana pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana karena anggota populasi tikus putih jantan disediakan dengan cara yang sama dan memiliki karakteristik yang homogen (Komang *et al.*, 2023).

### **3.4. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian ekperimental laboratorium dengan menggunakan hewan uji coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar sebanyak 30 ekor sebagai objek penelitian. Penelitian ini dilakukan dengan metode rancangan penelitian *randomize only control group*.

Dengan rancangan ini memungkinkan peneliti untuk mengukur pengaruh perlakuan intervensi pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol. Pada objek diamati perubahan histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin tanpa diberikan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan dengan pemberian ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*).

### **3.5. Variabel Penelitian**

#### **3.5.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian Ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*), Indometasin, dan Vitamin C terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

#### **3.5.2. Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi kerusakan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik.

### 3.6. Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini tertera pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> )	Sediaan yang didapat dari ekstraksi daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) dari Laboratorium Botani FMIPA Unila	Neraca Analitik	Ditimbang sesuai dosis yang akan diberikan pada tikus yaitu : Ekstrak daun jambu air ( <i>Syzygium aqueum</i> ) diberikan dengan dosis bertingkat sebanyak 100mg/kgBB/hari, 300mg/kgBB/hari, 900mg/kgBB/hari.	Dosis efektif untuk ekstrak daun jambu air ( <i>Syzygium aqueum</i> )	Numerik
Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Kerusakan jaringan yang terjadi akibat pemberian Indometasin ditandai dengan Infiltrasi sel radang, pembengkakan sel epitel tubulus, nekrosis, pelebaran spatium bowman	Mikroskop cahaya	Gambaran kerusakan ginjal tikus putih jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> ) dilihat dengan cara mengamati sediaan histopatologi menggunakan mikroskop pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 400x dimana setiap lapang pandang dinilai kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjalnya. Jumlah skor kerusakan diperoleh dari penjumlahan skor yang paling tinggi dari kerusakan glomerulus dan tubulus berkisar di angka 0-8, kemudian dirata-ratakan (Choirunnisa, H., & Sutarto, R. 2020)	Kerusakan glomerulus  0 = Gambaran Normal 1 = Infiltrasi sel radang 2 = Pelebaran spatium Bowman 3 = Nekrosis  Kerusakan Tubulus  0 = Gambaran normal 1 = Infiltrasi sel radang 2 = Degenerasi tubulus 3 = Atrofi epitel atau dilatasi epitel 4 = Nekrosis 5 = Fibrosis	Kategorik

Indometasin	Diberikan selama 14 hari dengan sediaan dosis 30mg/kgBB pada kelompok perlakuan.	Neraca Analitik	Ditimbang sesuai dosis yang akan diberikan pada tikus yaitu 30mg/KgBB	Terdapat pengaruh pada ginjal tikus putih jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Numerik
Vitamin C	Diberikan vitamin C IPI® dengan sediaan sediaan tablet berisi 50 mg. Dosis yang diberikan dengan dosis 9 mg/kgBB perhari selama 14 hari.	Neraca Analitik	Ditimbang sesuai dosis yang akan diberikan pada tikus yaitu 9mg/kgBB (Mustofa & Tarigan, 2023).	Terdapat pengaruh pada ginjal tikus putih jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Numerik

### 3.7. Alat dan Bahan

#### 3.7.1. Alat

- a. Kandang hewan coba.
- 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. Pisau skalpel steril.
- h. *Handschoen* dan masker
- i. Gelas ukur.
- j. *Urine pot*.
- k. Kertas filtrasi
- l. Mikropipet dan tipnya.
- m. *Rotary Evaporator*.
- n. Mikroskop.
- o. *Object glass*.
- p. *Coverglass*.
- q. *Tissue cassette*
- r. *Waterbath*
- s. *Automatic tissue processor*

t. *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 Hematoxylin* dan *Eosin* (HE)
- j. Alkohol

## 3.8. Cara Kerja

### 3.8.1. Tahap Persiapan

#### a. Determinasi Tanaman

Bibit Jambu air (*Syzygium aqueum*) didapatkan dari unit Pengelolaan Benih (UPB) Tanaman Buah Pekalongan, Lampung Timur. Sebelum di ekstrak, tanaman dilakukan determinasi dahulu di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung. Determinasi dilakukan untuk menentukan klasifikasi spesifik dari tumbuhan tersebut. Hasil determinasi tanaman terlampir pada lampiran.

#### b. Pembuatan Simplisia

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

- 1) Daun jambu air dicuci bersih dengan air.



- 2) Daun jambu air dikeringkan dengan dijemur tanpa terkena matahari langsung selama 4 hari.
- 3) Kemudian setelah kering, daun dipotong menjadi bagian kecil kemudian digiling menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan 20 mesh sampai didapatkan hasil simplisia 1000 gr dari daun jambu air (*Syzygium aqueum*).

### c. Pembuatan Ekstrak Daun Jambu Air

Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diproduksi di Laboratorium Kimia Organik FMIPA Universitas Lampung dengan langkah - langkah berikut :

- 1) Simplisia ditimbang sejumlah 1000 gr dan dimasukkan kedalam gelas baca besar.
- 2) Kemudian dimasukkan Etanol *food grade* 96% sejumlah 10 L untuk dilakukan perendaman dengan rasio 1 : 10 (1 kg simplisia dalam 10 L etanol *food grade* 96%) (Mustofa *et al.*, 2024).
- 3) Pada 6 jam pertama, dilakukan pengadukan. Kemudian didiamkan selama 18 jam.
- 4) Proses perendaman dilakukan selama 3 x 24 jam, dan dilakukan pengadukan pada setiap harinya.
- 5) Setelah itu, hasil ekstrak disaring dengan kertas filtrasi untuk mendapatkan filtrat ekstrak dan dipadatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga etanol terevaporasi (Mustofa & Ananta, 2022).

Kemudian untuk mengetahui massa jenis dari ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*). Dilakukan pengambilan 1 ml ekstrak kental menggunakan pipet dan dituangkan diatas gelas objek, kemudian didiamkan selama 24 jam dalam suhu ruang. Kemudian jika ekstrak sudah mengering, dilakukan penimbangan untuk

mendapatkan massa jenis menggunakan neraca analitik. Prinsip kerja neraca analitik dengan cara menimbang massa dengan tanpa adanya pengaruh dari udara bebas, sehingga bisa didapatkan pengukuran secara akurat (Rahmah & Salsabila, 2022). Setelah evaporasi, ekstrak kental diencerkan dengan akuades dengan perbandingan 1: 100 untuk pemberian ekstrak ke tikus secara per oral menggunakan sonde yang dibagi menjadi beberapa dosis, yaitu dosis 100mg/kgBB, 300mg/kgBB, 900mg/kgBB.

Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) kemudian di timbang menggunakan neraca analitik untuk menentukan rendemen dengan menggunakan rumus berikut :

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Berat Ekstrak (gram)}}{\text{Berat Simplisia (gram)}} \times 100\%$$

Hasil perhitungan rendemen ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) tertera pada tabel 4.

**Tabel 4.** Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

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

Pada tabel 4. Didapatkan rendemen ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*). Rendemen ekstrak etanol daun jambu air memenuhi syarat kelayakan yaitu nilai rendemen harus lebih dari 10% (Ramdhini, 2023).

#### d. Aklimatisasi Hewan Uji

Aklimatisasi adalah suatu proses penyesuaian diri dengan iklim, lingkungan, kondisi, atau suasana baru. Sebelum diberi perlakuan pada tikus percobaan, dilakukan pengadaptasian pada semua tikus di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama

7 hari. diadaptasikan dengan tempat tinggal dan lingkungan baru lalu setelahnya baru diberikan perlakuan. Tikus diberikan makan dan minum standar yang diletakkan dikandang tikus dan sudah diberikan sekam padi. Kesehatan tikus diperhatikan setiap hari.

**e. Randomisasi Hewan Uji**

Randomisasi hewan uji bertujuan untuk mengelompokkan hewan uji sesuai kelompok perlakuan. Tikus dikelompokkan kedalam 6 kandang secara acak dan setiap kandang diberi nama kelompok perlakuan. Hal ini bertujuan untuk menghindari kesalahan pengukuran pada setiap hewan uji.

**3.8.2. Tahap Pengujian**

**a. Prosedur Pemberian Indometasin**

Bentuk sediaan Indometasin berupa kapsul dan diberikan dengan dosis 30 mg/KgBB secara per oral pada hari ke 1 sampai hari ke 14 pada sore hari, diberikan kepada kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Tikus dengan berat badan 200 gram membutuhkan dosis sebagai berikut:

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

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

$$Dosis\ pemberian = 6\ mg$$

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

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

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

$$\text{Dosis pemberian} = 11,4 \text{ mg}$$

Didapatkan massa obat dalam sekali pemberian adalah 11,4 mg. Selanjutnya Indometasin disuspensikan menggunakan *aquadest* hingga volumenya 2 ml dan indometasin kemudian diberikan kepada tikus menggunakan sonde lambung dengan spuit 3cc.

#### b. Prosedur Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jambu Air

Penelitian yang dilakukan oleh Tandi (2017) menyebutkan Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dengan diberikan dosis 100 mg/KgBB yang efektif sebagai nefroprotektor. Ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diberikan secara peroral dengan dosis bertingkat yaitu 100mg/kgBB pada Perlakuan 1 (P1), 300mg/kgBB pada Perlakuan 2 (P2), 900mg/kgBB pada Perlakuan 3 (P3). Volume cairan maksimal yang dapat diberikan per oral pada tikus adalah 5mL/200g (Legoh *et al.*, 2021). Pemberian dilakukan selama 14 hari secara peroral yang diberikan di pagi hari.

Dosis Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) harus terlebih dahulu dikonversi ke berat badan tikus dengan rumus sebagai berikut:

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

Berdasarkan rumus tersebut, didapatkan dosis pemberian pada tikus adalah 20mg pada pagi hari secara peroral untuk kelompok :

1) Dosis untuk tiap tikus P1 :

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

$$\text{P1} = 100 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 20 \text{ mg/sekali pemberian}$$

2) Dosis untuk tiap tikus P2 :

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

$$P1 = 300 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 60 \text{ mg/sekali pemberian}$$

3) Dosis untuk tiap tikus P3 :

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

$$P1 = 900 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 180 \text{ mg/sekali pemberian}$$

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

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

Keterangan :

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

m = massa (mg)

V = volume (ml)

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

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

$$\rho = \frac{920,9 \text{ mg}}{1 \text{ ml}}$$

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

Diketahui

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

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

$$\text{Massa dosis P2} = 60 \text{ mg}$$

$$\text{Massa dosis P3} = 180 \text{ mg}$$

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

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

1) Volume untuk kelompok perlakuan 1 (P1)

$$\text{Volume (ml)} = \frac{20 \text{ mg}}{920,9 \text{ mg/ml}}$$

$$V1 = 0,022 \text{ ml/sekali pemberian}$$

2) Volume untuk kelompok perlakuan 2 (P2)

$$\text{Volume (ml)} = \frac{60 \text{ mg}}{920,9 \text{ mg/ml}}$$

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

3) Volume untuk kelompok perlakuan 3 (P3)

$$\text{Volume (ml)} = \frac{180 \text{ mg}}{920,9 \text{ mg/ml}}$$

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

Didapatkan volume ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) sekali pemberian untuk satu tikus pada kelompok P1 sebesar 0,022 ml, kelompok P2 sebesar 0,065 ml, dan kelompok P3 sebesar 0,195 ml. Selanjutnya masing-masing volume Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diencerkan menggunakan aquadest hingga volumenya 2 ml sebelum diberikan kepada tikus menggunakan sonde lambung dengan spuit 3cc.

### c. Prosedur Pemberian Vitamin C

Vitamin C yang digunakan adalah vitamin C IPI® dengan sediaan sediaan tablet berisi Vitamin C 50 mg. Dosis yang diberikan dengan dosis 9 mg/kgBB perhari (Mustofa & Tarigan, 2023). Vitamin C akan menetralkan radikal bebas berperan sebagai kofaktor dalam sejumlah reaksi hidroksilasi dan mudah larut dalam air karena sifat kepolarannya yang tinggi (Mustofa & Fahmi, 2021). Vitamin C diberikan secara per-oral pada kelompok kontrol positif (K+) selama 14 hari. Sebelumnya Vitamin C digerus sampai berbentuk serbuk. Kemudian, dilarutkan dengan aquades sebanyak 1 ml. Kemudian diberikan ke Tikus secara hati-hati melalui per oral menggunakan spuit 3cc dan sonde lambung.

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

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

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

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

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

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

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

Didapatkan massa vitamin c dalam sekali pemberian adalah 2,778 mg. Selanjutnya, vitamin c dilarutkan menggunakan *aquadest* hingga volumenya 2 ml dan vitamin C, kemudian diberikan kepada tikus menggunakan sonde lambung dengan spuit 3 cc.

### 3.8.3. Terminasi Tikus

Pada hari ke 15, tikus diterminasi dengan anastesi terlebih dahulu menggunakan kloroform, kemudian dilakukan *euthanasia*. *Euthanasia* dapat dilakukan dengan menggunakan kloroform (Mutiarahmi *et al.*, 2021). *Euthanasia* dilakukan 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 dibasahi dengan kloroform sebanyak 10 ml (Putih, 2022). Sedangkan *exsanguination* termasuk *euthanasia* metode fisik yang dilakukan pada tikus dengan kondisi tidak sadar atau sudah diberi anastesi 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 ginjalnya. Setelah itu, karkas tikus akan dibakar menggunakan *incinerator* di Balai Veteriner Provinsi Lampung.

### 3.8.4. Pembuatan Preparat Histologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung. Metode pembuatan preparat histopatologi, yaitu (Ningrum, 2019) :

#### a. *Fixation*

Spesimen berupa potongan organ ginjal yang telah dipilih secara representatif. Selanjutnya, segera difiksasi menggunakan larutan formalin 10% selama 3 jam, kemudian dibilas dengan air mengalir



sebanyak 3-5 kali. Prosedur ini bertujuan untuk mempertahankan struktur jaringan agar tetap seperti kondisi aslinya saat masih hidup.

b. *Trimming/sampling*

Potongan organ ginjal diperkecil hingga berukuran sekitar  $\pm 3$  mm, kemudian dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

c. *Dehydration*

Proses penghilangan air dilakukan dengan meletakkan *tissue cassette* di atas kertas tisu. Dehidrasi organ ginjal dilakukan menggunakan alkohol 70%, 96%, serta alkohol absolut I, II, dan III, masing-masing selama 1 jam.

d. *Clearing*

Untuk menghilangkan sisa alkohol, dilakukan proses *clearing* menggunakan *xylol* I, II, dan III, masing-masing selama 1 jam.

e. *Impregnation*

Proses impregnasi dilakukan dengan *paraffin* I, II, dan III, masing-masing selama 2 jam.

f. *Embeding*

Sisa *paraffin* pada pan dibersihkan dengan cara dipanaskan di atas api dan diusap menggunakan kapas. *paraffin* cair disiapkan dengan memasukkan *paraffin* ke dalam cangkir logam, kemudian dipanaskan dalam oven pada suhu di atas  $58^{\circ}\text{C}$ . *paraffin* cair tersebut kemudian dituangkan ke dalam pan. Potongan jaringan dalam *tissue cassette* dipindahkan satu per satu ke dasar pan dengan mengatur jaraknya agar tidak saling bersentuhan. Selanjutnya, pan dimasukkan ke dalam air. Setelah itu, *paraffin* yang berisi potongan ginjal dilepaskan dari pan dengan mendinginkannya pada suhu 4-

6°C selama beberapa saat. *paraffin* yang telah membeku dipotong sesuai dengan letak jaringan menggunakan skalpel atau pisau hangat. Potongan tersebut kemudian ditempatkan pada balok kayu, dirapikan di bagian pinggirnya, serta dibuat sedikit meruncing di ujungnya. Terakhir, blok *paraffin* dipotong menggunakan mikrotom.

g. *Cutting*

Pemotongan dilakukan di ruangan bersuhu dingin. Sebelum proses pemotongan, blok *paraffin* didinginkan terlebih dahulu di dalam lemari es. Pemotongan diawali dengan pemotongan kasar, kemudian dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron menggunakan *rotary microtome* yang dilengkapi pisau sekali pakai (*disposable knife*). Lembaran potongan terbaik dipilih, kemudian diapungkan di atas air. Untuk menghilangkan kerutan, salah satu sisi lembaran jaringan ditekan dengan ujung jarum, sementara sisi lainnya ditarik menggunakan kuas runcing. Selanjutnya, lembaran jaringan dipindahkan ke dalam *water bath* bersuhu 60°C selama beberapa detik hingga mengembang sempurna. Dengan gerakan menyendok, lembaran jaringan diambil menggunakan *slide* bersih dan ditempatkan di tengah atau pada sepertiga bagian atas atau bawah *slide*. *Slide* yang telah berisi jaringan kemudian ditempatkan dalam inkubator bersuhu 37°C selama 24 jam hingga jaringan melekat dengan sempurna.

h. *Staining*

Setelah jaringan melekat sempurna pada *slide*, dipilih *slide* terbaik untuk diproses lebih lanjut. Selanjutnya, *slide* secara berurutan dimasukkan ke dalam zat kimia berikut dengan waktu yang telah ditentukan. Proses deparafinisasi dilakukan dalam larutan *xylol* I selama 5 menit, diikuti dengan *xylol* II selama 5 menit, dan etanol absolut 47% selama 1 jam. Kemudian, dilakukan hidrasi menggunakan alkohol 96% selama 2 menit, dilanjutkan dengan alkohol 70% selama 2 menit, dan dibilas dengan air selama 10 menit.

Pewarnaan inti jaringan dilakukan menggunakan *Harris Hematoxylin* selama 15 menit, kemudian dibilas dengan air mengalir. Setelah itu, jaringan diwarnai dengan eosin selama maksimal 1 menit. Proses dehidrasi dilakukan secara bertahap menggunakan alkohol 70% selama 2 menit, alkohol 96% selama 2 menit, dan alkohol absolut selama 2 menit. Terakhir, dilakukan proses penjernihan menggunakan *xylol* I selama 2 menit, diikuti dengan *xylol* II selama 2 menit.

i. *Mounting*

Setelah proses pewarnaan selesai, *slide* diletakkan di atas kertas tisu pada permukaan datar. Selanjutnya, ditetesi dengan bahan *mounting* berupa *entellan*, kemudian ditutup dengan *cover glass*, dengan memastikan tidak ada gelembung udara yang terbentuk.

j. Pembacaan *slide*

*Slide* diperiksa menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Preparat histopatologi kemudian dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk dikonsultasikan dengan ahli patologi anatomi.

### 3.8.5. Pengamatan sediaan histopatologi

Pengamatan sediaan histopatologi dilakukan menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Penilaian kerusakan ginjal umumnya dilakukan dengan mempertimbangkan skor kerusakan glomerulus dan tubulus. Tingkat kerusakan ginjal ditentukan berdasarkan skor tertinggi, kemudian hitung total kerusakan masing-masing sampel dengan rentang skor antara 0-8 kemudian dirata-ratakan. Adapun skor yang digunakan untuk melihat tingkat kerusakan glomerulus dan tubulus ginjal seperti pada Tabel 6.

**Tabel 6.** Skoring Kerusakan Ginjal

Skoring Histopatologi Kerusakan Ginjal				
Skor	Glomerulus		Tubulus	
	Kriteria kerusakan	Skor	Kriteria kerusakan	
0	Normal	0	Normal	
1	Infiltrasi Sel Radang	1	Infiltrasi Sel Radang	
2	Edema Spatium Bowman	2	Degenerasi Tubulus	
		3	Atrofi epitel atau dilatasi epitel tubulus	
		4	Nekrosis Tubulus	
3	Nekrosis Glomerulus	5	Fibrosis Tubulus	

Choirunnisa, H., & Sutarto, R. (2020)

### 3.8.6. Pengelolaan dan Analisis Data

#### 3.8.6.1. Pengelolaan Data

Data yang diperoleh dari proses pengumpulan akan diubah ke dalam format tabel untuk selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak pengolahan data statistik. Pengolahan data dengan komputer ini melibatkan beberapa tahapan (Dahlan, 2015) :

##### a. *Editing*

Melakukan pengecekan terhadap kelengkapan data hasil dari pembacaan preparat.

##### b. *Coding*

Merupakan proses konversi data yang dikumpulkan dari pembacaan preparat ginjal tikus ke dalam kerusakan ginjal.

##### c. *Data entry*

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

##### d. *Cleaning*

Pengecekan ulang data dari setiap setiap pembacaan preparat untuk melihat kemungkinan kesalahan pada skoring kerusakan ginjal, dan selanjutnya menggunakan analisis data untuk koreksi.

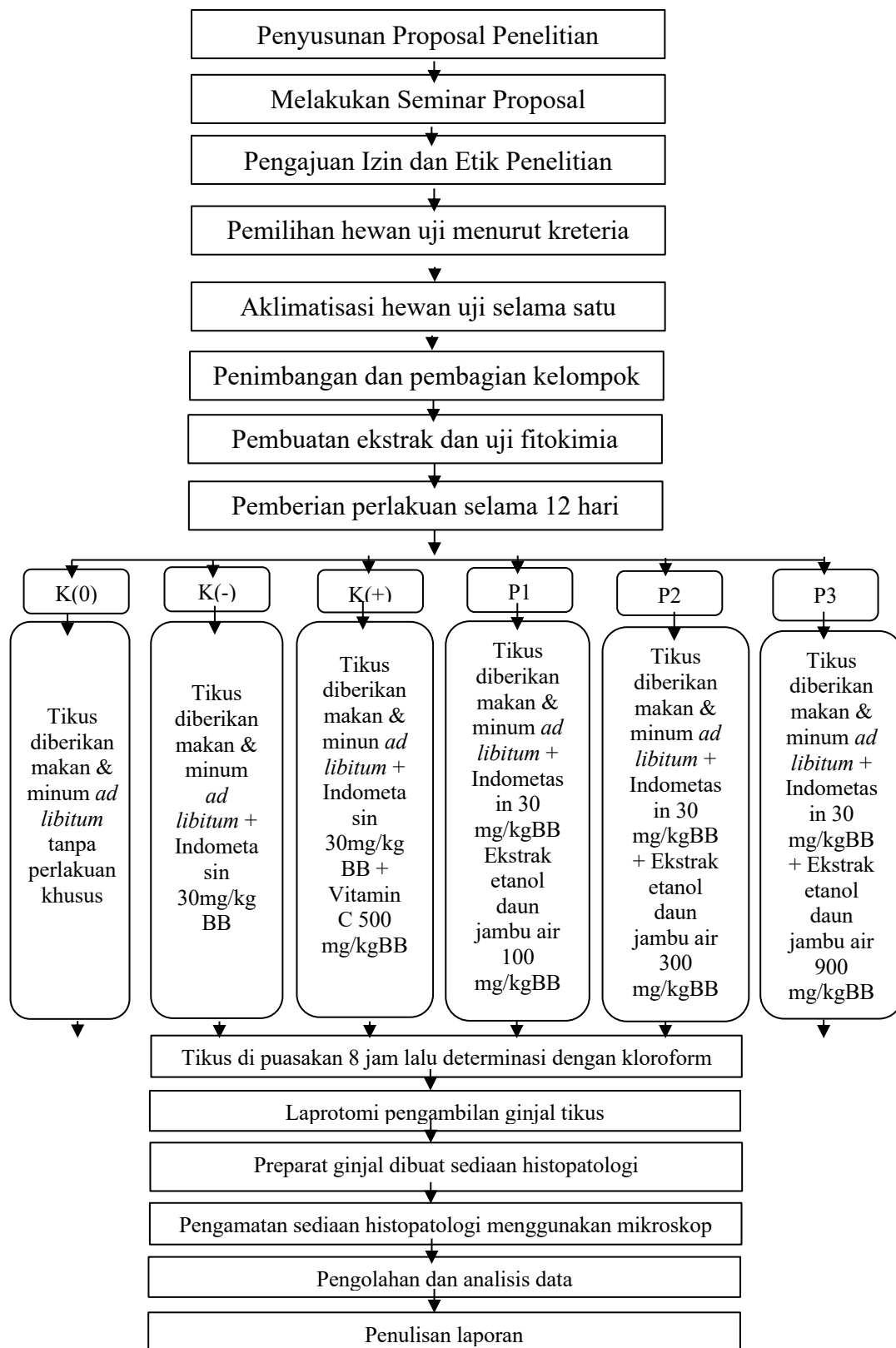
### 3.8.6.2 Analisis Data

Dalam penelitian ini akan dilakukan analisis bivariat. Penelitian ini terdiri dari variabel dependen dan independen. Variabel bebas pada penelitian ini merupakan data dengan skala numerik dan variabel terikatnya merupakan skala kategorik. Data hasil penelitian dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu untuk melihat distribusi data penelitian. Lalu dilakukan transformasi ketika sebaran data tidak terdistribusi normal. Dalam penelitian ini total sampel yang digunakan pada semua kelompok penelitian adalah 30 sampel, sehingga uji normalitas data yang digunakan adalah uji *Saphiro-Wilk* untuk jumlah data  $<50$  (Dahlan, 2015). Dan ketika didapatkan  $P > 0,05$  maka data terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas dengan *Levenne test* dan jika didapatkan  $P > 0,05$  maka artinya data dengan varian sama atau homogen. Data normal dan homogen maka akan diuji dengan *One Way ANOVA* dan hasil akhirnya menunjukkan perbedaan maka dapat dilakukan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui kelompok yang menunjukkan perbedaan.

Untuk data yang tidak terdistribusi akan diuji dengan uji *Kruskal Waliss* dan hasilnya menunjukkan  $P < 0,05$  maka dilakukan analisis menggunakan *Mann Whitney* untuk mengetahui tingkatan perbedaan pengaruh dari masing-masing sampel. Data statistik pada penelitian ini menggunakan perangkat lunak SPSS edisi 29 tahun 2023 pada komputer.

### 3.9. Alur Penelitian

Alur penelitian pada penelitian ini tertera pada Gambar 14.



Gambar 14. Alur Penelitian

### 3.10. Etika Penelitian

*Ethical Clearance* penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 4678/UN26.18/PP.05.02.00/2024. Proses pelaksanaannya terkait hal-hal penelitian meliputi prinsip 3R yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (Fitria *et al.*, 2019)

*Replacement* adalah keperluan memanfaatkan hewan coba sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun untuk literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan. Dalam hal ini, peneliti menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dan tidak digantikan dengan hewan coba lainnya.

*Reduction* memiliki arti pengurangan jumlah hewan coba yang digunakan untuk memperoleh informasi terkait perlakuan yang diberikan. Peneliti menghitung jumlah minimum menggunakan rumus frederer (frederer 1967, dalam Annisah, 2018), yaitu :

$$(n-1) - (t1) > 15$$

dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.

*Refinement* adalah mengurangi tingkat keparahan dari prosedur yang tidak manusiawi pada hewan percobaan. Tindakan yang dapat dilakukan seperti membuat hewan coba bebas dari rasa lapar dan haus, dengan memberikan akses makanan dan air minum yang sesuai dengan jumlah memadai antara jumlah dan komposisi nutrisi untuk kesehatannya.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa :

1. Terdapat pengaruh pengaruh efek nefroprotektif ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik.
2. Terdapat dosis efektif sebagai nefroprotektor dari pemberian dosis bertingkat pada ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) pada dosis 300mg/kgBB dan 900mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik
3. Terdapat perbandingan pengaruh efek protektif pemberian ekstrak etanol 96% daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan Vitamin C terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dosis toksik.

#### **5.2. Saran**

Adapun saran yang dapat disampaikan dari penelitian ini adalah :

1. Disarankan bagi peneliti selanjutnya untuk melakukan uji fitokimia ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) secara kuantitatif sehingga dapat diketahui banyaknya kandungan senyawa metabolit dan kandungan tertinggi senyawa metabolit yang dimiliki ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*).
2. Disarankan bagi peneliti selanjutnya untuk meneliti bagian lain dari tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) yang memiliki potensi sebagai nefroprotektor.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adiansyah EEPS, Ariyani H, Hendera H. 2021. Studi literatur efek penggunaan non-steroidal anti inflammatory drugs (nsaid) pada sistem gastrointestinal. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*. 5(1): 418-428.
- Al-Mayali ZK, Jaffat HS, Mohammed JA. 2019. effect of the indomethacin drug on kidney histology in male Albino Rats. *Int. J. Pharm. Qual. Assur*, 10(3).10-25258.
- Anindyaguna A, Mustofa S, Anggraini DI, Oktarlina RZ. 2022. Drug-Induced Liver Injury Akibat Penyalahgunaan Parasetamol. *Medical Profession Journal of Lampung*, 12(3) : 500-507.
- Annisah R, Batubara DE, Roslina A. 2018. Uji Efektivitas Ekstrak Kencur (*Kaempferia Galanga L.*) Terhadap Pertumbuhan *Candida Albicans* Secara In Vitro. *Jurnal Ibnu Sina Biomedika*. 2(2) :124-128.
- Armita IP, Maria M, Justitia B. 2021. Gambaran Histopatologi Ginjal pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Setelah Pemberian Madu Intraperitoneal Post Laparotomi. *Journal of Medical Studies*.1(2):68-75.
- Arlandi, CB, Rahmawati, S. Wulan, AJ. Susianti, S. 2023. Uji Toksisitas Akut Oral Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Lampung Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague-Dawley Berdasarkan Guideline Uji OECD No. 423. *Medical Profession Journal of Lampung*, 13(5) : 870-877.
- Aliah, FN. 2017. Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Dengan Pemberian Bisphenol – A (BPA) Dosis Bertingkat Akut Secara Peroral. Skripsi. Makasar : Universitas Hasanudin. 1–88.
- Arnanda QP & Nuwarda RF. 2019. Penggunaan radiofarmaka teknesium-99m dari senyawa glutation dan senyawa flavonoid sebagai deteksi dini radikal bebas pemicu kanker. *Journal of Farmaka*. 17(2): 236-243.
- Atlanta. 2019. *NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs)*. Communicatuons and Marketing Committee American College of Rheumatology : American College of Rheumatology
- Auliasari N, Gozali D, Santiani A. 2019. Formulasi Emulgel Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm. f.) Alston) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 7(2) : 1-11.
- Bele AJL. 2022. Gambaran Histopatologi Ginjal yang Diberikan Ekstrak Daun

Widuri (*Calotropis gigantea*) dan Diinduksi Aspirin terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Histopathological Overview of Kidney Given Extract of Thistle Leaf (*Calotropis gigantea*) and Aspirin Inducted to White Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Basic Medical Veterinary*. 11(2) : 64-74.

Dahlan MS. 2015. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Salemba Medika : Jakarta.

Dewi NP, Afifah AS, Tandi J, Yusriadi Y. 2018. Efek Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm. f.) Alston) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih. *Farmakologika : Jurnal Farmasi*. 15(1):18-26.

Edwards J, Kowal M, Van Dreel A, Lamar P, Prozialeck W. 2020. A Method for the Evaluation of Site-Specific Nephrotoxic Injury in the Intact Rat Kidney Toxics. 20(8):1-4.

Ersa RC, Susianti S, Kurniawaty E, Mustofa S. 2024. Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah 1, 5 mL per hari selama 14 Hari Terhadap Histopatologi Hepar *Rattus norvegicus* Jantan. *Medical Profession Journal of Lampung*. 14(5) : 901-906.

Fauziah N, Noviyanti N, Musthapa I. 2019. Pemanfaatan kayu batang jambu bol (*Syzygium malaccense* (L). Merr. dan Perry) sebagai sumber antioksidan baru. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 10(1) : 33-41.

Fitria L, Lukitowati F, Kristiawati D. 2019. Nilai rujukan untuk evaluasi fungsi hati dan ginjal pada tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*. 10(2):243-258.

Fitriani MPM, Pebriani EPE, Meri M. 2023. edukasi kesehatan berbasis family support pada asuhan keperawatan pasien gagal ginjal kronik dengan pendekatan teori orem di ruang rawat inap rsud kabupaten curup tahun 2022. *journal of midwifery and nursing studies*. 5(1).

Fitrya F, Novita RP, Caniago D. 2021. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol akar kabau (*Archidendron bubalinum* (Jack) IC Nielsen) terhadap tikus putih jantan yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*. 23(2):102-109.

Frianto & Frengki. 2015. "Evaluasi faktor yang mempengaruhi jumlah perkawinan tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara kualitatif." *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Untan*. 3(1).

Gelis TN, Erwin E, Nazaruddin N, Zainuddin Z, Muttaqie M. 2020. Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) setelah Implan Wire Material Logam (Histopathology Of Rats (*Rattus norvegicus*) Kidney after

- Metal Material Wire Implantation. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*. 4(4).
- Gunawan SG. 2016. *Farmakologi dan terapi*. edisi 6. Jakarta : departemen farmakologi dan terapeutik FKUI.
- Hasanuddin AP. 2023. Analisis Kadar Antioksidan Pada Ekstrak Daun Binahong Hijau (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Bioma : Jurnal Biologi Makassar*. 8(2):66-74.
- Hartanto & Bobi Kurnia. 2016. Pengaruh Madu Bee Pollen Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan *Rattus Novergiccus* Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Ibuprofen. Lampung : Universitas Lampung.
- Husna PAU, Kairupan CF, Lintong PM. 2022. Tinjauan mengenai manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *EBiomedik*. 10 (1) : 76–83.
- Isnenia I. 2020. Penggunaan Non-Steroid Antiinflammatory Drug dan Potensi Interaksi Obatnya Pada Pasien Muskuloskeletal. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 6(1):47-55.
- Idacahyati K, Nofianti T, Aswa GA, Nurfatwa M. 2019. Hubungan tingkat kejadian efek samping antiinflamasi non steroid dengan usia dan jenis kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 6(2) : 56-61.
- Karamese M, Aydin H, Gelen V, Sengul E, Karamese SA. 2020. The anti-inflammatory, anti-oxidant and protective effects of a probiotic mixture on organ toxicity in a rat model. *Future Microbiology*. 15(6) : 401-412.
- Katzung BG. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*. 1th edn. McGraw-Hill Education.
- Krisna DNP. 2018. Faktor Risiko Penyakit Batu Ginjal. Kemas : *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 7(1):51-62.
- Kemendes RI. 2019. *Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementerian Pertanian. 2016. Penggunaan dan Penanganan Hewan Coba Rodensia dalam Penelitian Sesuai dengan Kesejahteraan Hewan. Edisi 1. Bogor : Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan.
- Khalish, M. Wulandari, LY. 2020. The Vitamin C Berpengaruh dalam Memperbaiki Kerusakan Hepar Akibat Pemberian Monosodium

Glutamat. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(2):125-130.

- Kołodziejaska J, Kołodziejczyk M. 2018. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 56(3):174–183.
- Komagamine J, & Kobayashi M. 2019. Prevalence of Hospitalisation Caused by Adverse Drug Reactions at An Internal Medicine Ward of a Single Centre in Japan: A Cross-sectional Study. *BMJ Open*. (9)1–7.
- Legoh DI, Runtuwene MR, Yamlean PV. 2021. Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Soyogik (*Sauriauia Bracteosa Dc*) pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Pharmacon*. 10(2) : 868-872.
- Lefebvre C, Hindie J, Zappitelli M, Platt RW, Filion KB. 2020. Obat antiinflamasi nonsteroid pada penyakit ginjal kronis: Tinjauan sistematis praktik resep dan penggunaan dalam perawatan primer. *Jurnal Ginjal Klinis*. 13(1) : 63–71
- Liu X, Jia J, Jing X, Li G. 2018. Antioxidant Activities of Extracts from *Sarcocarp of Cotoneaster multiflorus*. *J Chemistr*. 18(1):1–7.
- Lovell AR & Ernst MF. 2017. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Current Hypertension Reports*. 19(39).
- Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB. 2019. Aspek patofisiologi nefropati yang disebabkan oleh obat antiinflamasi nonsteroid. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: Orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 41(1):124–130.
- Mayangsari E, Kalsum U, Pragiwaksana RGA. 2020. Efek ekstrak daun kencana ungu (*Ruellia tuberosa*) terhadap kadar malondialdehida (MDA) usus tikus yang diinduksi indometasin. *Majalah Kesehatan*. 7(2):97-101.
- Mescher AL. 2016. *Histologi Dasar Junqueira's* : Teks dan Atlas Edisi 15, Mc Graw Hill. Edited by H. Hartanto. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Muhartono S, Indri W, Diah S, Susianti. 2016. Risiko herbisida diklorida terhadap ginjal tikus putih Sprague dawley. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 29(1) : 43-6.
- Mustofa S, Adjeng ANT, Kurniawaty E, Ramadhita L, Tamara T. 2024. Influence of *Rhizophora apiculata* barks extract on Cholesterol, Triglyceride, LDL, and HDL Levels of *Rattus norvegicus* (Sprague Dawley) fed high-cholesterol diet. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(1) : 396-400.

- Mustofa S, Akbar MY. 2024. Comparison of Histology of The Kidneys of Rats Exposed To Cigarette Smoke After Administration of Ethanol Extract Methanol and N-Hexane Rhizophora apiculata Bark. In *International Conference on Medical Science and Health (ICOMESH 2024)*.183-189. Atlantis Press.
- Mustofa S, Ananta GAPYV. 2022. Oral Administration of Moringa Leaf Ethanol Extract (Moringa Oleifera) for 14 Days Protects The Liver of Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) from Acute Damage Caused by High Doses of Paracetamol. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 5(3): 142-149.
- Mustofa S, Dewi SN. 2023. Rhizophora apiculata Bark Ethanolic Extracts Prevent Kidney Damage Caused by Cigarette Smoke in Male Rats. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 6(1) :17-23.
- Mustofa S, Fahmi ZY. 2021. Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak Rhizophora apiculata Berbagai Pelarut pada Tikus yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 5(1) : 7-15.
- Mustofa S, Hutami IP, Sarwindah D. 2023. Acute toxicity test of Rhizophora apiculata bark extract on rat liver and kidney histology using fixed dose method. *Acta Biochimica Indonesiana*, 6(2) : 144-144.
- Mustofa S, Namdes FC. 2024. Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit: Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit. *Medical Profession Journal of Lampung*, 14(1) : 106-112.
- Mustofa S, Paleva R. 2023. A Subacute Toxicity Test of Rhizophora apiculata Stem Bark Ethanol Extract on the Number, Motility, and Morphology of Male *Rattus Norvegicus* Spermatozoa. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 6(2) : 72-78.
- Mustofa S, Tarigan CY. 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Bakau Rhizophora apiculata terhadap Kerusakan Histologi Paru *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Asap Rokok. *Jurnal Kesehatan*. 14(2) : 241-250.
- Mustofa S, Soleha TU. 2022. Perbandingan Efek Jus Buah Pare (*Momordica charanti* L), Jus Biji Petai (*Parkia speciosa* Hassk) Dan Kombinasi Keduanya Terhadap Kadar HDL (High Density Lipoprotein) Dan Kadar LDL (Low Density Lipoprotein) Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *Medical Profession Journal of Lampung*. 12(4) : 683 -693.

- Mutiarahmi, Citra Nur, Tyagita Hartady, and Ronny Lesmana. 2021. "Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: A Literature Review." *Indonesia Medicus Veterinus* 10(1):134–45
- National Center for Biotechnology Information. 2024. PubChem Compound Summary for CID 3715, Indomethacin. Retrieved August 22, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin>
- Noer S, Rosa DP, Efri G. 2018. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin Dan Flavonoid Sebagai Kuersetin) Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia*L.). *Jurnal Eksata*. ISSN : 1411-1047. 24
- Noventi W. 2017. Pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan galur sprague dawley.
- Niesa Y, Mulyani R, Mulyani T. 2021. Studi Literatur : Evaluasi Penggunaan Obat Indometachin Pada Pasien Gout. Prosiding SEMNAS Farmasi UAD. 1 (1) : 182-206.
- Ningrum, AP. 2019. Pengaruh Injeksi Intramuskular Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia Terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Terpapar Asap Rokok. Lampung: Universitas Lampung
- Nuari NA, Widayati D. 2017. Gangguan Pada Sistem Perkemihan & Penatalaksanaan Keperawatan. Yogyakarta.
- Oktaria R. 2017. Efek Protektif Thymoquinone Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Rifampisin.
- Paulsen F & Waschke J. 2019. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia : Organ-Organ Dalam*. Edisi 23. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Pusmarani J, Ashar, LON, Ifaya M, Khalid NHA. 2023. Efek nefroprotektif kulit pisang raja (*Musa paradisiaca var. sapientum*) terhadap kadar kreatinin tikus yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 9(1) : 119-124.
- Putih, AEM. 2022. Penggunaan Ekstrak Buah Kecubung Sebagai Agen Eutanasia Mencit Putih (*Mus Musculus*). *Jurnal Pengelolaan Laboratorium Sains dan Teknologi*, 2(1).
- Rahmah F, Salsabila FF. 2022. Uji Kalibrasi Alat Ukur Massa pada Neraca Analitik Menggunakan Metode Perbandingan Langsung. *STRING (Satuan Tulisan Riset dan Inovasi Teknologi)*, 7(1):24-32.

- Rahimah S, Awaluddin A, Wahyuddin N. 2022. Pengaruh Fraksi Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*.155-162.
- Ramatillah DL. 2020. *Buku Ajar Interaksi Obat*. Fakultas Farmasi : Universitas 17 Agustus Jakarta. 46-47.
- Ramdhini RN. 2023. Standarisasi Mutu Simplisia dan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). *Jurnal Kesehatan : Jurnal Ilmiah Multi Sciences*. 6(1) : 32-38.
- Rantung O, Korua AI, Datau H. 2021. Perbandingan ekstraksi vitamin c dari 10 jenis buah-buahan menggunakan sonikasi dan homogenisasi. *Indonesian Journal of Laboratory*, 4(3):124-133.
- Rivandi J, Yonata A. 2015. Hubungan diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik. *Jurnal Majority*, 4(9):27-34.
- Rusdi SH, Indrawati T, Djamil R. 2022. Formulasi Spray Gel Antioksidan Kombinasi Ekstrak Daun Jambu Air dan Ekstrak Daun Mangga.
- Sherwood L. 2018. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Edisi 9. Jakarta : EGC.
- Siahaan, G.S., Lintong, P.M. and Loho, L.L., 2016. Gambaran histopatologik ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi gentamisin dan diberikan ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L. Poir). *eBiomedik*, 4(1).
- Sohail R *et al.* 2023. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: A narrative review. *Cureus* :15(4).
- Soleha M, Isnawati A, Fitri N, Adelina R, Soblia HT, Winarsih W. 2018. Profil penggunaan obat antiinflamasi nonstreoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*.109-117.
- Stephanie, TA. David, OO. Farombi, EO. 2022. Thymol Reduces Hepatorenal Oxidative Stress, Inflammation and Caspase-3# xd; Activation in Rats Exposed to Indomethacin. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 9(1)136-150.
- Tandi J. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm f.) Alston) terhadap Glukosa Darah, Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 4(2):43-51.
- Tommy M, Pratama NP, Sari KRP. 2022. Perbandingan Kadar Total Fenolik dan Flavonoid Ekstrak Etanol Daun, batang, dan Akar Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Menggunakan Metode

Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*. 1(5):217-231.

- Verdiansyah, 2016. Pemeriksaan Laboratorium Fungsi Ginjal : Bandung.
- Vaccaro A, *et al.*, 2020. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut. *Cell*, 181(6)1307-1328.
- Widiartini W, Siswati E, Setiyawati A, Rohmah IM, Prastyo E. 2015. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi Dalam Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. *Jurnal Ilmiah*. 2(3) : 1-8.
- Wiguna A, Hadi H, Amarwati S. 2016. Pengaruh pemberian merkuri per oral terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus Wistar. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 5(4):403-411.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. 2018. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and Disease*. 9(1), 143.
- Yamin R, Mistriyani S, Ihsan S, Armadany FI, Sahumen MH, Fatimah WON. 2021. Determination of total phenolic and flavonoid contents of jackfruit peel and in vitro antiradical test. *Food Research*, 5(1):84-90.
- Zaen DM, Ekayanti. 2022. Penetapan Flavonoid Total Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Dari Daun Jambu Air (*Syzygium Aqueum*), Daun Jambu Bol (*Syzygium Malaccense*) Dan Daun Jamblang (*Syzygium Cumini*). *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*. 10(2):15-18.
- Zhu YB, Zhang YP, Zhang J. Zhang YB. 2016. Evaluation of vitamin C supplementation on kidney function and vascular reactivity following renal ischemic injury in mice. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(4) : 460-470.