

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM  
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvergicus*)  
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI  
INDOMETASIN**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**AULIA JANNATUZ ZAHRA  
2118011134**



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

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN**

Nama Mahasiswa : **Aulia Jannatuz Zahra**

No. Pokok Mahasiswa : **2118011134**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**



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

**NIP 197808052005012003**

**Terza Aflika Happy, S.Keb., Bd.,  
M.Ked., Trop**

**NIP 198501222023212021**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

**MENGESAHKAN**

1. **Tim Penguji  
Ketua**

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



**Sekretaris**

: **Terza Aflika Happy, S.Keb., Bd.,  
M.Ked., Trop**



**Penguji  
Bukan  
Pembimbing**

: **dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes**



2. **Dekan Fakultas Kedokteran**



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

• **Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 24 Januari 2025**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

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

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

Bandar Lampung, Februari 2025

Pembuat Pernyataan



Aulia Jannatuz Zahra  
NPM.2118011134

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM  
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvergicus*)  
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI  
INDOMETASIN**

**Oleh:**

**AULIA JANNATUZ ZAHRA  
2118011134**

**SKRIPSI**

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

**Pada**

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



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

**2025**

## RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di sebuah desa yang bernama Hargopancuran yang terletak dibawah kaki Gunung Rajabasa pada tanggal 17 Desember 2002. Penulis merupakan anak kedua dari 4 bersaudara dan merupakan putri satu-satunya dari pasangan Ahmad Dairobi dan Erda Wardana.

Penulis tidak pernah mengenyam bangku Taman Kanak-Kanak (TK) dan langsung menduduki sekolah dasar di SDN Hargopancuran yang lulus pada tahun 2013. Kemudian pada tahun 2013-2016 penulis mengenyam sekolah menengah pertamanya di SMP IT Baitul Muslim yang berlokasi di Kecamatan Way Jepara, Kabupaten Lampung Timur. Penulis Menamatkan Sekolah Menengah Atas (SMA) pada tahun 2020 di sebuah sekolah bernama MA Husnul Khotimah yang berada di bawah kaki Gunung Ciremai, Kecamatan Jalaksana, Kabupaten Kuningan, Provinsi Jawa Barat.

Pada tahun 2021, masuk melalui jalur SBMPTN, penulis akhirnya memulai perjalanannya sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung setelah *gap-year* 1 tahun. Selama menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung penulis banyak belajar baik di dalam kelas maupun di luar kelas. Penulis juga mengikuti organisasi PMPATD Pakis *Rescue Team* sebagai wadah untuk berkembang dan mengasah skill yang tidak didapatkan di dalam kelas.

*Persembahkan sederhana untuk Orang  
Tuaku, Keluargaku, dan semua orang  
baik yang datang dihidupku*

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ  
إِذَا دَعَانِ فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا بِي لَعَلَّهُمْ  
يُرْشَدُونَ ﴿١٨٦﴾

*Apabila hamba-hamba-Ku bertanya kepadamu (Nabi Muhammad)  
tentang Aku, sesungguhnya Aku dekat. Aku mengabulkan  
permohonan orang yang berdoa apabila dia berdoa kepada-Ku.  
Maka, hendaklah mereka memenuti (perintah)-Ku dan beriman  
kepada-Ku agar mereka selalu berada dalam kebenaran {Qs.  
Al Baqarah : 186}*

## SANWACANA

Alhamdulillah rabbil 'alamin, syukur yang tiada habisnya penulis panjatkan kepada Allah SWT yang selalu memberikan kasih sayang dan uluran tangannya kepada penulis sehingga penulis dapat bertahan dan berada dititik ini. Shalawat dan salam penulis haturkan kepada uswah hasanah Nabi Muhammad SAW, yang dengan kisah perjuangannya penulis mendapatkan kembali semangat untuk menamatkan skripsi ini.

Skripsi yang berjudul "*Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Air (Syzygium aqueum) terhadap Histopatologi Duodenum Tikus Putih Jantan (Rattus Norvergicus) Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin*" adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam perjalanan menyelesaikan skripsi ini penulis mendapatkan banyak saran, kritik, bantuan, dorongan, dan bimbingan dari banyak pihak. Untuk itu penulis ingin mengucapkan banyak terimakasih kepada berbagai pihak yang telah berperan, diantaranya :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng. Selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc. selaku Dekan Fakultas Kesokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Susianti, M.Sc selaku pembimbing pertama yang telah banyak membimbing penulis dalam proses penulisan skripsi ini;
4. Ibu Terza Aflika Happy, S.Keb., Bd., M.Ked., Trop. selaku pembimbing kedua yang banyak membimbing penulis dalam penulisan skripsi ini;
5. Dr. dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes. selaku pembahas yang dengan ilmunya memberikan saran, kritik, serta nasehat dalam proses penulisan skripsi ini;

6. Bapak Sutarto, S.KM., M. Epid. selaku pembimbing akademik yang tak segan memberikan ilmu dan nasehat kepada penulis selama masa perkuliahan;
7. Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA. yang membantu penulis dalam menentukan skoring histopatologi duodenum;
8. Seluruh Staf Balai Veteriner Lampung, yang sudah membantu saya selama proses penelitian;
9. Abi tercinta Ahmad Dairobi, yang dengan kerja kerasnya mengorbankan hidupnya demi kehidupan anak perempuan satu-satunya, yang maafnya seluas samudera, yang tak henti mendoakan, mendukung, dan menasehati penulis agar selalu dalam jalan kehidupan yang baik. Terimakasih abi dengan kasih sayangmu yang terkadang tak sama frekuensinya dengan ku, anakmu bisa menjalani kehidupannya dengan baik selama ini;
10. Umi tercinta Erda Wardana, yang telah mendidik dengan sabar, mendengarkan keluh kesah, yang mengdoakan tiada henti. Terimakasih atas kasih sayang dan doanya sehingga anakmu dapat menjalani kehidupan dan pendidikannya dengan baik;
11. Kakak, Adek Hanif, dan Adek Sulthon yang juga telah mensupport penulis dalam proses penulisan skripsi ini;
12. Abang, pemilik NRP 02100566 terimakasih atas *support system* dan makanan-makanan enaknya yang menjadi semangat penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Banyak cerita yang sudah dilewati bersama mulai dari awal penulis ingin masuk FK UNILA sampai sekarang;
13. Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu dan motivasi dalam menjalani Pendidikan kedokteran;
14. Seluruh Staf Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu penyelenggaraan seminar proposal hingga ujian skripsi;
15. Sahabat seperjuangan, Ariq, Adilla, Arlin, dan Nanda yang telah bersama-sama bimbingan, melakukan penelitian, mengerjakan draft, dan seminar-seminar. Terimakasih banyak atas uluran tangan, dorongan, dan motivasinya agar penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;

16. Terimakasih kepada teman kost ku, sien dan suci, yang selalu membantu dan menghibur penulis saat penulis mengalami kesulitan dan kesedihan;
17. Terimakasih kepada “*Sissy Amel*” yang telah mewarnai hari-hari penulis di masa perkuliahan ini. Kalau tidak dengan kalian mungkin aku akan menjadi mahasiswa “*kupu-kupu*”;
18. Terimakasih kepada Hanin dan Sakila yang mensupport penulis dari jauh, semoga kalian sukses di rantauan;
19. Terimakasih kepada teman-teman angkatan 2021, sukses selalu di manapun kalian berada.

Akhir kata, penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Semoga skripsi ini dapat membawa manfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, Februari 2025

Aulia Jannatuz Zahra

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvergicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI INDOMETASIN

Oleh

**Aulia Jannatuz Zahra**

**Latar Belakang :** Obat *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) seperti indometasin diketahui memiliki efek samping yang signifikan pada mukosa gastrointestinal, termasuk ulkus duodenum, melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) dan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kandungan flavonoid pada ekstrak daun jambu air yang memiliki sifat antioksidan dapat menghambat pembentukan ROS.

**Metode :** Penelitian ini berupa eksperimental laboratorik dengan *randomized only control group design* dengan enam kelompok perlakuan: kontrol netral, kontrol negatif (indometasin), kontrol positif (indometasin dan vitamin C), serta tiga kelompok perlakuan ekstrak daun jambu air pada dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 900 mg/kgBB. Sebanyak 30 ekor tikus diberi perlakuan selama 14 hari. Analisis histopatologi dilakukan menggunakan skoring Barthel Manja.

**Hasil :** Hasil uji statistik *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun jambu air secara signifikan menurunkan skor kerusakan mukosa duodenum ( $p < 0,05$ ), pada kelompok perlakuan P2 dan P3 yang diberikan ekstrak 300 mg/KgBb dan 900 mg/KgBb jika dibandingkan dengan kelompok K- yang hanya diberikan indometasin 30 mg/KgBb.

**Kesimpulan :** Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki efek protektif terhadap kerusakan epitel mukosa duodenum tikus putih jantan (*Rattus Norvergicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi indometasin.

**Kata Kunci:** Daun jambu air, *Syzygium aqueum*, NSAID, ulkus duodenum, flavonoid, antioksidan.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF WATER APPLE LEAF EXTRACT (*Syzygium aqueum*) ON THE HISTOPATHOLOGY OF THE DUODENUM IN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) OF THE WISTAR STRAIN INDUCED BY INDOMETHACIN

By

**Aulia Jannatuz Zahra**

**Background:** Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) such as indomethacin are known to cause significant adverse effects on gastrointestinal mucosa, including duodenal ulcers, by inhibiting cyclooxygenase (COX) enzymes and increasing the production of Reactive Oxygen Species (ROS). The flavonoid content in water apple leaf extract, with its antioxidant properties, may inhibit ROS formation.

**Method:** This laboratory-based experimental study employed a randomized only control group design with six treatment groups: neutral control, negative control (indomethacin), positive control (indomethacin and vitamin C), and three groups treated with water apple leaf extract at doses of 100 mg/kgBW, 300 mg/kgBW, and 900 mg/kgBW. A total of 30 male rats received treatment for 14 days, followed by histopathological analysis using the Barthel Manja scoring system.

**Results:** Mann-Whitney statistical analysis showed that water apple leaf extract significantly reduced duodenal mucosal damage scores ( $p < 0.05$ ) in treatment groups P2 and P3 (300 mg/kgBW and 900 mg/kgBW, respectively) compared to the K- group, which received only 30 mg/kgBW of indomethacin.

**Conclusion:** Water apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) exhibits protective effects on the duodenal mucosal epithelium of male white rats (*Rattus norvegicus*) of the Wistar strain induced by indomethacin.

**Keywords:** Water apple leaf, *Syzygium aqueum*, NSAIDs, duodenal ulcer, flavonoids, antioxidants.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan.....	4
1.4. Manfaat.....	4
1.4.1. Bagi Peneliti .....	4
1.4.2. Bagi Institusi.....	4
1.4.3. Bagi Penelitian Selanjutnya.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Duodenum .....	6
2.1.1 Anatomi Duodenum.....	6
2.1.2 Fisiologi Duodenum .....	8
2.1.3 Histologi Duodenum.....	9
2.2 Indometasin .....	12
2.2.1 Farmakokinetik .....	12
2.2.2 Farmakodinamik .....	12
2.2.3 Dosis Terapi Indometasin .....	14
2.3 Ulkus Duodenum.....	14

2.3.1 Etiologi dan Patogenesis .....	14
2.3.2 Gambaran klinis dan Diagnosis .....	16
2.3.3 Tatalaksana .....	17
2.4 Hewan Coba .....	17
2.4.1 Tikus Putih.....	17
2.5 Jambu Air .....	18
2.5.1 Taksonomi dan Morfologi .....	18
2.5.2 Kandungan Zat Aktif .....	20
2.6 Antioksidan dan Radikal Bebas .....	21
2.7 Kerangka Teori.....	22
2.8 Kerangka Konsep .....	23
2.9 Hipotesis.....	23

**BAB III METODE PENELITIAN.....24**

3.1 Jenis Penelitian.....	24
3.2 Waktu Penelitian .....	24
3.3 Subjek Penelitian.....	24
3.3.1 Populasi Penelitian.....	24
3.3.2 Sampel Penelitian .....	25
3.4 Rancangan Penelitian .....	27
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian.....	27
3.5.1 Variabel Bebas .....	27
3.5.2 Variabel Terikat .....	27
3.6 Definisi Operasional.....	28
3.7 Alat dan Bahan .....	29
3.7.1 Alat .....	29
3.7.2 Bahan .....	29
3.8 Cara Kerja .....	29
3.8.1 Tahap Persiapan.....	29
3.8.2 Tahap Pengujian .....	31
3.8.3 Terminasi Tikus .....	34
3.8.4 Pembuatan Preparat Histologi .....	34
3.9 Alur Penelitian.....	38

3.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	39
3.10.1 Pengolahan Data.....	39
3.10.2 Analisis Data .....	39
3.11 Kaji Etik .....	40
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>41</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	41
4.1.1 Hasil Determinasi Tumbuhan Jambu Air .....	41
4.1.2 Hasil Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	42
4.1.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	42
4.1.4 Hasil Gambaran Histologi Duodenum Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus Norvergicus</i> ) Galur Wistar .....	43
4.1.5 Hasil Skoring Tiap Kelompok Perlakuan .....	47
4.1.6 Hasil Uji Statistik.....	49
4.2. Pembahasan Penelitian .....	52
4.2.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jambu Air Sebagai Agen Protektor Duodenum.....	52
4.2.2 Kandungan dan Kualitas Ekstrak Daun Jambu ( <i>Syzygium aqueum</i> ) .....	55
4.3. Keterbatasan Penelitian .....	56
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>57</b>
5.1 Kesimpulan.....	57
5.2 Saran.....	57
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>58</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>63</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional.....	28
2. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	42
3. Uji Fitokimia Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> ).....	43
4. Skoring Kerusakan Epitel Duodenum.....	48
5. Skoring Hasil Perlakuan Tikus Pada Tiap Kelompok.....	48
6. Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro wilk</i> .....	49
7. Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro wilk</i> .....	49
8. Hasil Uji <i>Post-Hoc Mann-Witney</i> .....	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi duodenum.....	7
2. Pars Duodenum.....	8
3. Lapisan Duodenum.....	9
4. Sel yang Melapisi Vili.....	10
5. Usus Halus : duodenum (potongan transversal).....	11
6. Bentuk Kimia Indometasin.....	12
7. Mekanisme Kerja NSAID.....	13
8. Morfologi Tikus Putih.....	17
9. Daun.....	19
10. Bunga.....	20
11. Buah Jambu Air.....	20
12. Kerangka Teori.....	22
13. Gambaran Histologi Duodenum K0 Perbesaran 400x.....	43
14. Gambaran Histologi Duodenum K- Perbesaran 400x.....	43
15. Gambaran Histologi Duodenum K+ Perbesaran 400x.....	44
16. Gambaran Histologi Duodenum P1 Perbesaran 400x.....	45
17. Gambaran Histologi Duodenum P2 Perbesaran 400x.....	45
18. Gambaran Histologi Duodenum K- Perbesaran 400x.....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Etik Penelitian.....	63
2. Surat Keterangan Hasil Determinasi Tumbuhan.....	64
3. Surat Keterangan Hasil Uji Fitokimia Kualitatif.....	66
4. Surat Keterangan Spesies dan Galur Tikus.....	67
5. Surat Izin Peminjaman <i>Animal House</i> .....	68
6. Hasil Penelitian.....	69
7. Hasil Uji Statistik.....	70
8. Foto Kegiatan.....	76

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Ulkus duodenum adalah suatu keadaan dimana jaringan mukosa/submukosa terdapat defek yang berbatas tegas dan dapat menembus muskularis mukosa sampai lapisan serosa yang menyebabkan terjadinya perforasi. Ulkus duodenum juga ditandai dengan hilangnya epitel superfisial atau lapisan yang lebih dalam dengan diameter lebih dari 5 mm yang dapat dilihat dengan endoskopi atau radiologis (Setiati *et al*, 2014).

Ulkus duodenum dan ulkus lambung adalah jenis perforasi saluran cerna yang paling sering terjadi. Dalam sebuah penelitian dari 53 artikel yang dikumpulkan dan diteliti dengan metode sistematik review didapatkan dari total pasien 118.600 orang 34.692 diantaranya mengidap penyakit perforasi gastroduodenal dan 4666 pasien diantaranya meninggal dunia (Amalia *et al*, 2024). Pada tahun 2018 menurut tinjauan MEDLINE dan PubMed secara sistematis insiden tahunan ulkus peptikum di Spanyol adalah yang tertinggi yaitu mencapai 141,8/100.000 orang, sedangkan Inggris mendapatkan nilai terendah yaitu 23,9/100.000 orang per tahun. Ketika nilai insiden ulkus peptikum perforasi di Korea Selatan dinilai, Korea Selatan mempunyai insiden tertinggi yaitu 4,4/100.000 orang per tahun dengan nilai insiden terendah didapatkan oleh Inggris yaitu 2,2/100.000 orang per tahun (Septyarani, 2019)

Di Indonesia sendiri prevalensi ulkus peptikum yang mencakup ulkus duodenum dan ulkus lambung adalah sebesar 6-15% terutama pada usia 20-50 tahun dengan usia puncak 50-60 tahun. Kematian akibat ulkus peptikum di Indonesia mencapai 1.081 atau 0,081% dari total kematian (Septyarani, 2019).

Menurut penelitian penyebab utama dari ulkus duodenum adalah infeksi *Helicobacter pylori* sehingga penyakit ini disebut juga sebagai *Acid HP disease*, tetapi ada faktor-faktor lain juga berpengaruh terhadap terbentuknya ulkus duodenum (Setiati *et al*, 2014). Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap kerusakan pada mukosa usus atau yang biasa disebut juga dengan faktor agresif salah satunya adalah penggunaan obat golongan *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID), HCl lambung, asam empedu, pepsin, enzim pankreas, dan konsumsi alkohol (Raehana, 2021). Dari sumber yang lain bahkan menyebutkan bahwa penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas penyakit Gastrointestinal (GI) adalah obat *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID). Terjadinya efek samping NSAID terhadap saluran cerna adalah karena NSAID memiliki efek toksik terhadap mukosa lambung (Adiansyah *et al*, 2021). Selain menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung NSAID juga dapat menyebabkan kerusakan pada usus halus dan usus besar berupa inflamasi, ulserasi, dan perforasi (Setiati *et al*, 2014).

Obat golongan NSAID sendiri adalah obat yang sering digunakan dalam praktek pengobatan (Sulistiarini *et al*, 2022). Tiga jenis obat golongan NSAID yang sering digunakan sehari-hari adalah Ibuprofen, Asam Mefenamat, dan Natrium Diklofenak (Parhan & Gulo, 2019). Selain dari tiga jenis obat di atas Indometasin juga kerap digunakan dalam pengobatan gout yang memiliki efektifitas yang kurang lebih sama jika dibandingkan dengan Etoricoxib. Namun, Indometasin juga merupakan obat yang menimbulkan efek samping lebih besar dibanding NSAID lain (Niesa *et al*, 2021). Indometasin juga digunakan pada penelitian yang serupa mengenai efek protektif dari *Phoenixin-14 Peptide* terhadap ulkus duodenal pada tikus jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Spargue-Dawley* yang diinduksi indometasin (Rahimi *et al*, 2022).

NSAID sendiri merusak mukosa usus dengan cara menghambat kerja dari enzim *cyclooxygenase* (COX) pada asam arakidonat yang mengakibatkan produksi prostaglandin/prostasiklin berkurang. Prostaglandin endogen memiliki peranan yang sangat penting dalam pemeliharaan mukosa dengan mengatur aliran darah mukosa, proliferasi sel-sel epitel, sekresi mukus dan bikarbonat, mengatur fungsi immunosit mukosa serta sekresi basal asam

lambung sehingga jika kinerja prostaglandin ini terganggu maka terjadilah kerusakan mukosa (Setiati *et al*, 2014). Menurut Adiansyah *et al*, (2021) cara lain NSAID dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa gastrointestinal adalah dengan mengiritasi secara langsung karena sifat NSAID yang asam sehingga terjadilah inflamasi. inflamasi yang terus berlanjut akan meningkatkan produksi ROS dan dapat menyebabkan ulkus pada saluran pencernaan seperti ulkus duodenal dan *inflammatory bowel disease* (Bhattacharyya *et al*, 2014) (Tian *et al*, 2017).

Indonesia adalah negara yang memiliki keragaman hayati yang tinggi. Di Asia tenggara, Indonesia merupakan negara yang memiliki populasi tanaman medis paling tinggi yaitu 80%. Jumlah tanaman medis tersebut diperkirakan berkisar 2000 sampai 7500 spesies tanaman yang tersebar di seluruh Indonesia. Masyarakat Indonesia sendiri sudah terbiasa menggunakan tanaman sebagai pengobatan herbal sejak dulu. Beberapa tanaman medis juga sudah dibuktikan secara ilmiah dan dapat dikategorikan sebagai obat herbal terstandar atau bahkan termasuk fitofarmaka jika telah melalui uji klinis pada manusia (Zahra *et al*, 2022). Salah satu tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia adalah jambu air (*Syzygium aqueum*). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Zaen & Ekayanti, (2022) menyebutkan bahwa daun jambu air (*Syzygium aqueum*) mengandung senyawa flavonoid total yang cukup besar yaitu  $156,897 \pm 76,929$  mgQE/g. Senyawa flavonoid ini diketahui dapat mengatasi ROS atau radikal bebas (Kausar *et al*, 2023.)

Ekstrak daun jambu biji yang sudah lebih dulu dikenal mengandung senyawa flavonoid dan sudah terbukti memiliki pengaruh protektif terhadap lambung tikus. Gambaran histologi lambung tikus yang diberikan *saguer* dan ekstrak daun jambu biji secara bersamaan selama 14 hari memiliki sel-sel radang yang lebih sedikit jika dibanding dengan gambaran histologi lambung tikus yang diinduksi *saguer* tanpa pemberian ekstrak daun jambu biji (Allo *et al*, 2019). Pada penelitian lain menyebutkan bahwa ekstrak pare yang mengandung antioksidan dapat menekan faktor-faktor ROS yang dapat menyebabkan tukak lambung dan menunjukkan efek *anti-ulcerogenik* (Septyarani, 2019).

berdasarkan latar belakang tersebut peneliti beranggapan bahwa daun jambu air juga dapat memberikan efek protektor terhadap kerusakan mukosa duodenum yang diakibatkan oleh induksi indometasin.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah : “Apakah ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki efek protektif terhadap duodenum yang mengalami kerusakan akibat indometasin pada tikus jantan (*Rattus Norvergicus*) galur wistar ?”

## **1.3. Tujuan**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi duodenum tikus jantan (*Rattus Norvergicus*) galur wistar yang mengalami kerusakan akibat indometasin

## **1.4. Manfaat**

### **1.4.1. Bagi Peneliti**

- a. Peneliti mendapatkan pengalaman dan pembelajaran dalam membuat karya tulis ilmiah.
- b. Hasil dari penelitian memberikan wawasan baru untuk peneliti mengenai efek antioksidan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan mukosa usus duodenum tikus jantan (*Rattus Norvergicus*) galur wistar.

### **1.4.2. Bagi Institusi**

- a. Penelitian ini diharapkan mempunyai manfaat dalam menambah wawasan bagi mahasiswa yang membacanya.
- b. Memberikan informasi bagi praktisi medis mengenai efek antioksidan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan mukosa duodenum tikus jantan (*Rattus Norvergicus*) galur wistar sehingga dapat menjadi referensi terapi pasien yang holistik.

- c. Berkontribusi pada pengetahuan ilmiah mengenai efek antioksidan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan mukosa duodenum tikus jantan (*Rattus Norvergicus*) galur wistar.

#### **1.4.3. Bagi Penelitian Selanjutnya**

Berdasarkan tujuan penelitian kedepannya diharapkan penelitian ini dapat menjadi referensi bagi penelitian-penelitian lain yang serupa .

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

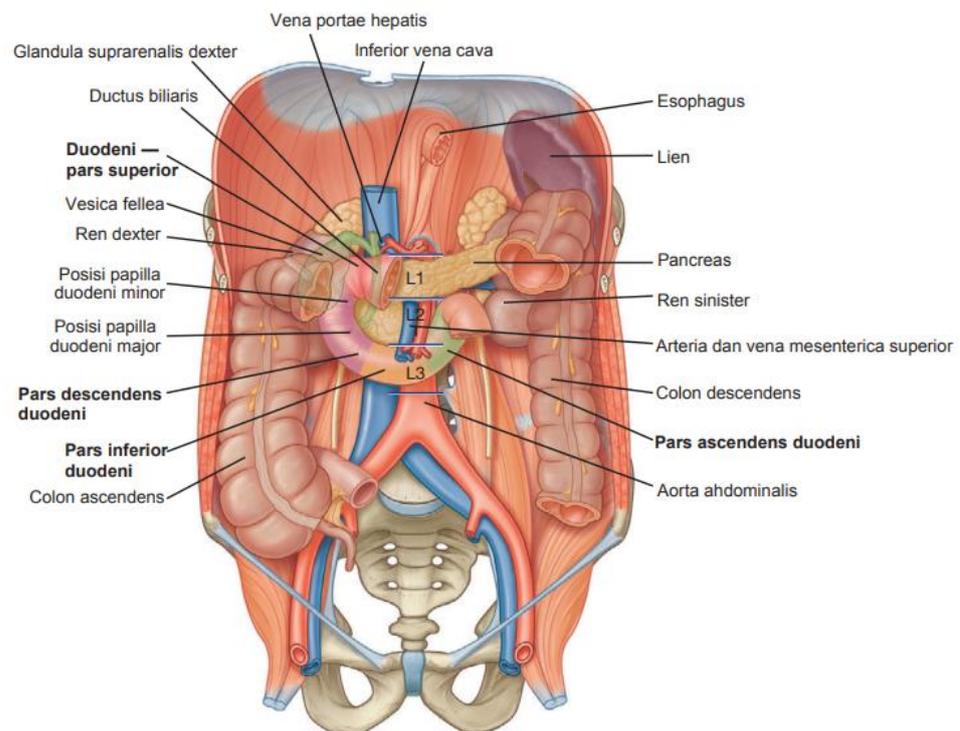
#### **2.1 Duodenum**

##### **2.1.1 Anatomi Duodenum**

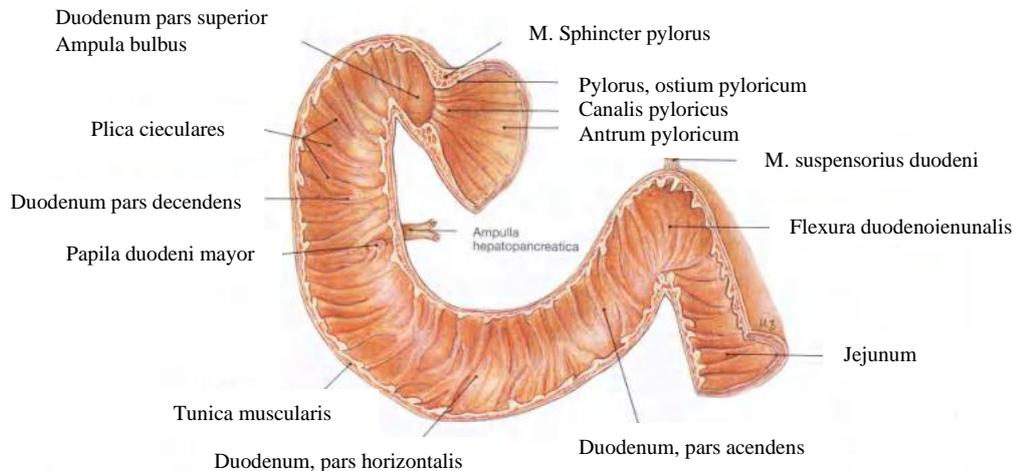
Duodenum, merupakan segmen awal dari intestinum tenue, menampilkan struktur berbentuk huruf C. Terletak berdampingan dengan caput pankreatis, duodenum memiliki panjang berkisar antara 20 hingga 25 cm dan menempati posisi di atas umbilikus. Lumen duodenum adalah lumen terluas dibandingkan dengan segmen lain dalam intestinum tenue. Struktur ini terletak retroperitoneale kecuali bagian awalnya, yang dihubungkan dengan hepar oleh suatu ligamentum hepatoduodenale, yang merupakan bagian dari omentum minus (Wayne *et al*, 2020). Duodenum terbagi dalam empat segmen seperti yang di jelaskan dalam gambar 2.1 dan 2.2, yaitu:

- a. Pars superior duodenum (bagian pertama), yang merupakan segmen awal duodenum, terbentang dari ostium pyloricum ventriculi hingga collum vesicae felleae. Posisinya terletak tepat di sisi kanan corpus vertebrae L1, dengan lintasan di anterior *ductus choledochus*, arteria gastroduodenalis, vena portae hepatis, dan vena cava inferior. Secara klinis, bagian ini dikenal sebagai ampulla duodeni atau *duodenal cap*, dan merupakan lokasi tersering terjadinya ulcus duodenum.
- b. Pars descendens (bagian kedua) duodeni, berada tepat di sisi kanan garis tengah tubuh dan terbentang dari collum vesica fellea sampai ke tepi bawah vertebra LIII. Permukaan anteriornya disilang oleh colon transversum, diposteriornya terdapat ren dextra, dan di medialnya terdapat caput pancreas. Bagian duodeni ini berisi papilla duodeni

- major, yang merupakan pintu masuk bersama bagi *ductus choledochus* dan *ductus pancreaticus*, dan papilla duodeni mior, yang merupakan pintu masuk bagi *ductus pancreaticus accessorius*, dan pertemuan dari pre-enteron dan mesenteron tepat di bawah papilla duodeni major.
- c. Pars inferior/horizontalis (bagian ketiga) duodeni, adalah bagian yang terpanjang, menyilang vena cava inferior, aorta, dan columna vertebralis. Bagian ini disilang di anteriornya oleh arteria dan vena mesenterica superior.
- d. Pars ascendens (bagian keempat) duodeni, berjalan naik pada, atau di sisi kiri dari, aorta sampai kira-kira di tepi atas vertebra LII dan berakhir sebagai flexura duodenojejunalis (Paulsen & Washcke, 2019) (Wayne *et al*, 2012).



Gambar 2.1. Letak Duodenum (Wayne *et al*, 2012)



Gambar 2.2. Pars Duodenum (Paulsen & Washcke, 2019)

### 2.1.2 Fisiologi Duodenum

Duodenum, segmen awal intestinum tenue, memainkan peran krusial dalam proses pencernaan dan penyerapan makanan. Fungsinya meliputi:

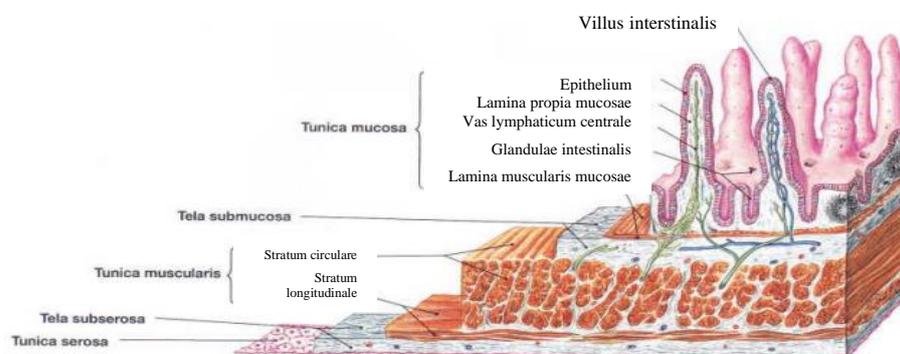
- Netralisasi Kimus Asam:** Duodenum menetralkan kimus asam dari lambung dengan bikarbonat pankreas dan garam empedu hati. Hal ini menciptakan lingkungan alkali (pH sekitar 8) yang optimal untuk kerja enzim pencernaan.
- Pencernaan Kimiawi:** Enzim pencernaan dari pankreas, seperti lipase, amilase, dan protease, dilepaskan ke duodenum untuk memecah karbohidrat, protein, dan lemak menjadi molekul yang lebih kecil. Garam empedu dari hati membantu emulsifikasi lemak, membuatnya lebih mudah diakses oleh enzim pencernaan.
- Penyerapan Nutrisi:** Sebagian besar nutrisi, termasuk air, elektrolit, vitamin, dan mineral, diserap di duodenum melalui vili dan mikrovili pada mukosa. Vili dan mikrovili meningkatkan luas permukaan usus, memungkinkan penyerapan nutrisi yang efisien.
- Sekresi Hormon Pencernaan:** Duodenum menghasilkan hormon pencernaan, seperti secretin dan *cholecystikin* (CCK), yang membantu mengatur sekresi enzim dan empedu dari pankreas dan

- hati. Secretin merangsang sekresi bikarbonat dari pankreas, sedangkan CCK merangsang sekresi enzim pencernaan dan empedu.
- e. Pertahanan Imun: Duodenum memiliki sistem kekebalan yang kuat untuk melindungi tubuh dari patogen yang masuk bersama makanan. Jaringan limfatik dan sel-sel kekebalan di duodenum membantu melawan infeksi dan penyakit.

Kinerja duodenum dipengaruhi oleh banyak faktor seperti pH, motilitas, sekresi, dan hormon. Duodenum berfungsi optimal dalam lingkungan alkali yang memiliki pH sekitar 8. Selain itu, motilitas usus dan sekresi bikarbonat, enzim pencernaan, serta empedu yang diskresikan oleh pankreas berperan penting dalam mencerna dan mendorong makanan menuju usus besar. Selain dari beberapa hal yang sudah dijelaskan diatas faktor lain yang juga berperan penting dalam fisiologi duodenum adalah hormon. Hormon secretin dan CCK sendiri berperan dalam mengatur motilitas dan skresi duodenum (Ramadhani & Widyaningrum, 2022).

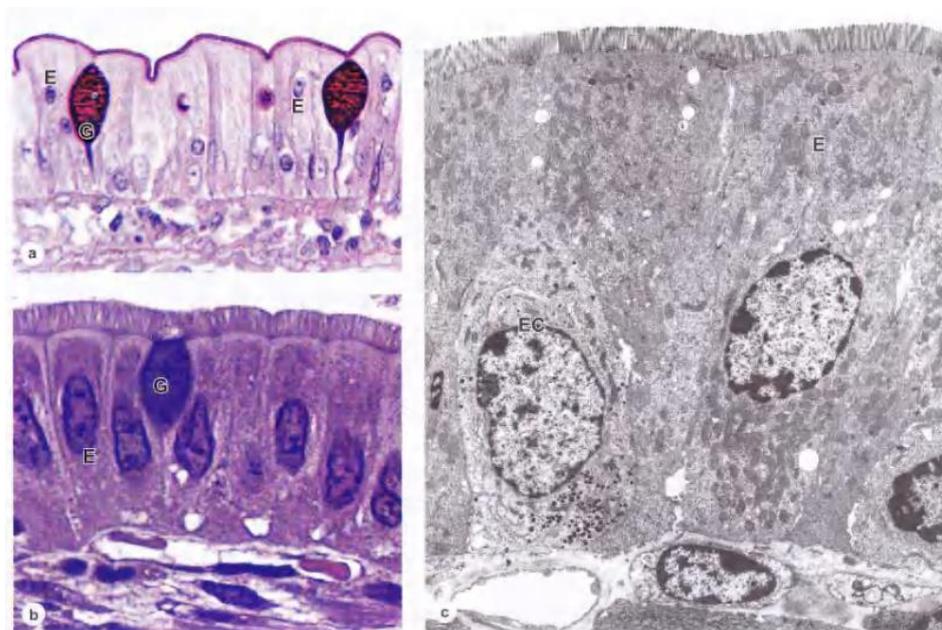
### 2.1.3 Histologi Duodenum

Duodenum memiliki struktur histologi yang khas yang mendukung fungsinya dalam pencernaan dan penyerapan makanan. Struktur ini terdiri dari beberapa lapisan utama yaitu tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa seperti yang dijelaskan pada gambar 2.3 dibawah ini.



Gambar 2.3 Lapisan duodenum (Hansen, 2019)

Tunika mukosa adalah lapisan terdalam dari duodenum yang bersentuhan langsung dengan *chyme*. Tunika mukosa tersusun atas epitel kolumnar sederhana dengan vili dan mikrovili yang terlihat seperti di gambar 2.4, lamina propia, dan lamina muscularis mukosa. Epitel kolumnar sederhana berfungsi sebagai penghasil enzim pencernaan dan mucus, serta menyerap nutrisi dan elektrolit. Lamina propia mengandung pembuluh darah, limfatik, dan sel-sel kekebalan. Lamina muskularis mukosa membantu kontraksi dan pergerakan tunika mukosa.

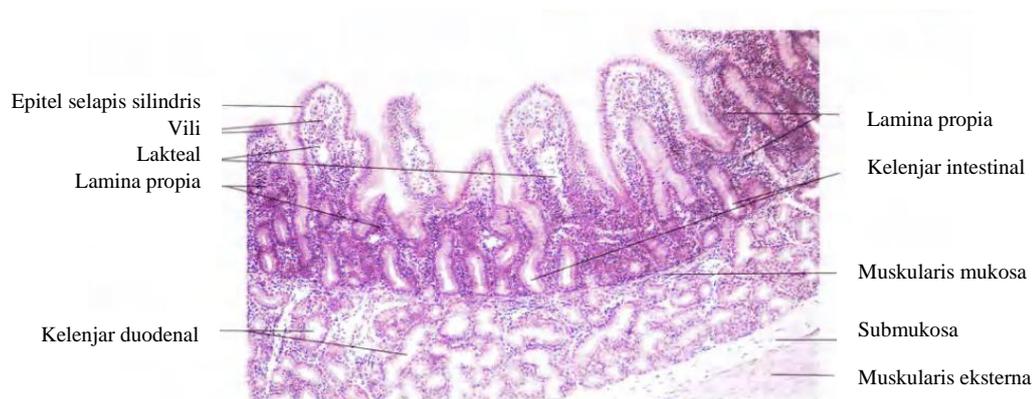


Gambar 2.4. Sel yang melapisi vili. (a): Epitel kolumnar yang melapisi vili usus terutama terdiri atas enterosit tinggi absorbtif (E). Ujung apikal sel-sel ini dihubungkan dan dilapisi oleh brush border mikrovili. Berlapis glikoprotein, brush border, beserta sel goblet (G) penyekresi-mucus, terpulas dengan pemulasan karbohidrat. Sel-sel epitel lain adalah sebaran sel enteroendokrin, yang sulit diidentifikasi pada sediaan rutin, dan berbagai sel imun seperti limfosit intraepithelial. Inti limfosit yang kecil dan sferis dapat dilihat di antara enterosit. 200x. PAS-hematoksilin. (b): Pada pembesaran yang lebih kuat, setiap mikrovili enterosit lebih jelas terlihat dan tampilan berlurik di bagian tepinya jelas terlihat. (c): TEM memperlihatkan mikrovili dan mitokondria enterosit yang terkemas rapat dan sel enteroendokrin (EC) dengan granula sekretorik dapat dilihat di sepanjang lamina basal. 1850x. (Eroschenko, 2012).

Tunika submukosa adalah lapisan kedua setelah tunika mukosa. Lapisan ini merupakan lapisan jaringan ikat yang lebih longgar mengandung pembuluh darah, pembuluh limfatik, saraf dan kelenjar brunner yang berfungsi untuk menghasilkan mukus kental untuk melindungi mukosa dari asam lambung. Di lapisan ini juga terdapat pleksus submukosa yang berfungsi untuk mengatur motilitas usus.

Tunika muskularis terletak setelah lapisan submukosa. Lapisan ini merupakan lapisan otot polos yang terdiri dari otot sirkuler dan otot longitudinal yang bekerjasama untuk membentuk gerak peristaltik usus. Otot sirkuler berkontraksi untuk mendorong *chyme*, sedangkan otot longitudinal membantu untuk mencampurnya. Di dalam lapisan ini terdapat pleksus mienterikus yang berfungsi untuk mengatur kontraksi otot.

Lapisan yang terakhir adalah tunika serosa yang merupakan lapisan terluar duodenum yang terdiri dari jaringan ikat tipis dan mesenterium yang berfungsi untuk mempertahankan duodenum agar tetap dalam posisinya. Tunika serosa dilapisi oleh sel mesotel yang menghasilkan cairan serosa untuk pelumas dan menjaga usus dari gesekan dengan organ lain di dalam perut (Anthony, 2017) (Eroschenko, 2012).

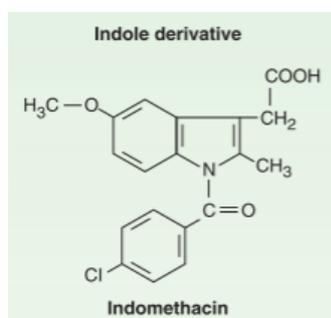


Gambar 2.5 Usus halus : duodenum (potongan transversal). Pulasan : hematoksilin dan eosin. 25 X (Anthony, 2017)

## 2.2 Indometasin

### 2.2.1 Farmakokinetik

Indometasin adalah obat golongan NSAID yang memiliki struktur kimia *indole derivate* terlihat pada gambar 2.6 yang merupakan asam organik lemah. Indometasin cepat diserap oleh saluran pencernaan setelah pemberian oral dan mencapai puncak penyerapan di dalam plasma darah dalam waktu 1-2 jam setelah konsumsi serta waktu paruh 4-5 jam. indometasin didistribusikan keseluruh tubuh dengan cara berikatan dengan protein plasma hingga mencapai cairan sinovial (cairan sekitar sendi) sehingga berguna dalam pengobatan inflamasi sendi seperti gout. Metabolisme Indometasin terjadi di hati melalui proses oksidasi dan glukuronidasi dengan metabolit utama adalah O-desmetil indometasin dan glukuronida indometasin, yang memiliki aktivitas farmakologis yang lebih rendah dibandingkan dengan obat induknya. Bioavailabilitas Indometasin sangat tinggi jika melalui pemberian oral dan Sebagian besar dieksresikan melalui urin (Katzung *et al*, 2018).



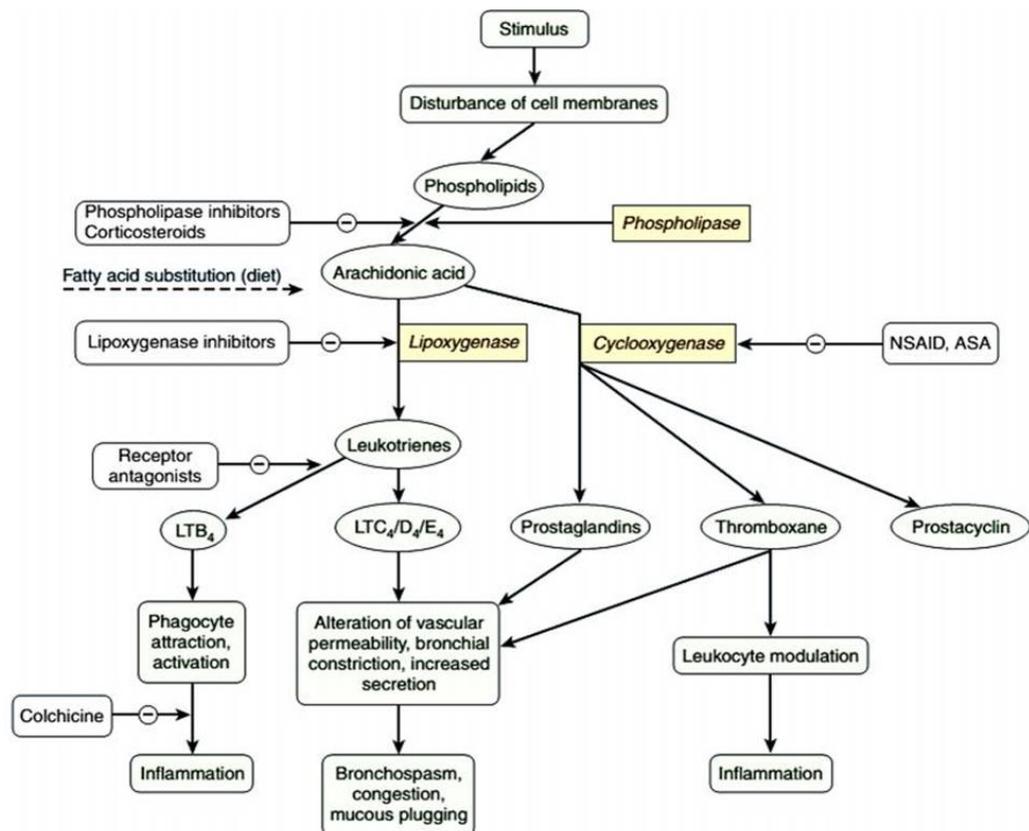
Gambar 2.6 Bentuk Kimia Indometasin (Katzung *et al*, 2018).

### 2.2.2 Farmakodinamik

Indometasin bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX-1 dan COX-2), yang bertanggung jawab untuk konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, mediator utama dalam proses peradangan, nyeri, dan demam. Dengan menghambat COX-1 dan COX-2, indometasin mengurangi produksi prostaglandin, sehingga mengurangi peradangan dan nyeri. Pengurangan prostaglandin ini menyebabkan penurunan respon inflamasi, membantu mengurangi pembengkakan, kemerahan,

dan rasa sakit yang berhubungan dengan kondisi inflamasi seperti artritis. Selain efek anti-inflamasi, indometasin juga berfungsi sebagai analgesik, membantu mengurangi rasa sakit dengan mengurangi jumlah prostaglandin yang dihasilkan. Efek antipiretiknya bekerja dengan menurunkan demam melalui penghambatan prostaglandin di hipotalamus, pusat pengaturan suhu tubuh di otak.

Namun, karena prostaglandin juga berperan dalam melindungi mukosa lambung dan mempertahankan aliran darah ke ginjal, penghambatan COX-1 oleh indometasin dapat menyebabkan efek samping seperti iritasi lambung, tukak lambung, dan gangguan fungsi ginjal. Indometasin biasanya mulai bekerja dalam beberapa jam setelah dikonsumsi, dengan durasi efek yang bervariasi tergantung pada dosis dan bentuk sediaan obat. Mekanisme kerja obat golongan NSAID dijelaskan secara sistematis pada gambar 2.7 (Katzung *et al*, 2018).



Gambar 2.7 Mekanisme kerja NSAID (Katzung *et al*, 2018).

### 2.2.3 Dosis Terapi Indometasin

Dosis pada orang dewasa untuk pengobatan *Rheumatoid Arthritis*, *Osteoarthritis*, *Ankylosing Spondylitis*, dan *Acute Musculoskeletal Disorder* adalah 25 mg 2-3 kali sehari per oral dengan dosis maksimal adalah 200 mg perhari. Sedangkan dosis pada orang dewasa untuk pengobatan *Bursitis*, dan *Tendinitis* adalah 75-150 mg per hari terbagi dalam 3-4 dosis pemberian oral. Biasanya terapi pengobatan adalah selama 7-24 hari (MIMS Indonesia, 2021).

Indometasin dengan dosis  $12.5 \pm 1.15$  mg/KgBb dapat menyebabkan kematian pada >50% populasi selama 7 hari percobaan pada tikus putih (*Rattus Norvergicus*). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Taiwo & Conteh (2008) pemberian indometasin secara peroral dengan dosis 83 mg/KgBb dapat membunuh tikus putih dan mencit dalam waktu 24-96 jam. Kematian ini didasari oleh pengaruh pemberian indometasin dosis letal yang terbukti dapat menghambat fosforilasi oksidatif, menekan biosintesis mukopolisakarida, dan memicu stress oksidatif tingkat seluler. Hal ini juga dapat merusak mukosa traktus gastrointestinal berupa nekrosis, erosi, dan ulserasi yang dapat memicu perforasi dan pendarahan. Indometasin dosis 30 mg/KgBb dapat memicu inflamasi pada traktus gastrointestinal pada tikus (Maity *et al*, 2021).

## 2.3 Ulkus Duodenum

### 2.3.1 Etiologi dan Patogenesis

Ulkus duodenum adalah luka pada jaringan duodenum yang disebabkan oleh tidak seimbangnya faktor agresif dan defensif. Faktor agresif adalah faktor yang dapat merusak pertahanan mukosa duodenum yaitu *Helicobacter pylori*, penggunaan NSAID, asam lambung, dan faktor-faktor lingkungan (Setiati *et al*, 2014).

*Helicobacter pylori* adalah bakteri gram negatif yang dapat hidup dalam suasana asam dalam lambung atau duodenum. *H. Pylori* yang terkonsentrasi dalam antrum menyebabkan antrum predominant gastritis sehingga terjadi kerusakan pada sel D yang berperan dalam

mengeluarkan somatostatin, yang fungsinya menahan produksi gastrin. Akibat dari kerusakan sel D ini akan menyebabkan somastatin menurun dan gastrin meningkat, jika gastrin meningkat maka sel-sel parietal akan mengeluarkan asam lambung yang berlebihan. Asam lambung yang berlebihan ini akan masuk kedalam duodenum dan menyebabkan duodenitis yang dapat berlanjut menjadi ulkus duodenum (Setiati *et al*, 2014).

Kemudian faktor agresif lainnya yang menjadi fokus dalam penelitian ini adalah penggunaan NSAID. NSAID bekerja dengan menghambat *isoenzim cyclooxygenase*. Ada dua *isoenzim cyclooxygenase* yaitu COX-1 dan COX-2, NSAID yang tidak selektif (termasuk indometasin) akan menghambat kedua *cyclooxygenase* tersebut. COX-1 ditemukan dalam gastrointestinal dan berperan penting dalam pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat yang berperan penting dalam pemeliharaan keutuhan mukosa dan mengatur aliran darah mukosa serta proliferasi sel-sel epitel, sekresi mukus, bikarbonat, mengatur fungsi immunosit mukosa dan sekresi basal asam lambung. Jika sistem pertahanan ini tertangu maka dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada jaringan duodenum dan berlanjut menjadi ulkus. Sedangkan, COX-2 adalah isoenzim yang ditemukan di dalam otak dan ginjal dan berperan dalam respons inflamasi dan injuri. Hambatan pada COX-2 menyebabkan peningkatan perlekatan leukosit PMN pada endotel vaskular gastroduodenal dan mesenterik, dimulai dengan pelepasan protease, radikal bebas oksigen sehingga memperparah kerusakan epitel dan endotel. Perlekatan leukosit PMN menimbulkan statis aliran mikrovaskular, iskemia dan berakhir menjadi kerusakan mukosa/ulkus duodenum (Setiati *et al*, 2014).

Faktor defensif adalah faktor pertahanan dan berfungsi untuk memelihara daya tahan mukosa gastroduodenal. Faktor defensif yaitu :

1. Faktor preepitel, terdiri dari :
  - a. Mukus dan bikarbonat yang menahan pengaruh asam lambung

- b. *Mucoid cap*, yaitu struktur yang terdiri dari mukus dan fibrin, yang terbentuk sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi
  - c. *Active surface phospholipid* yang berperan untuk meningkatkan hidrofobisitas membran sel dan meningkatkan viskositas mukus.
2. Faktor epitel, terdiri dari :
- a. Kecepatan perbaikan mukosa yang rusak
  - b. Pertahanan selular, yaitu kemampuan untuk memelihara electrical gradient dan mencegah pengasaman sel
  - c. Kemampuan transporter asam-basa untuk mengangkut bikarbonat ke dalam lapisan mukus dan jaringan sub-epitel dan untuk mendorong asam keluar jaringan
  - d. Faktor pertumbuhan, prostaglandin dan nitrit oksida
3. Faktor sub-epitel, terdiri dari :
- a. Aliran darah (mikrosirkulasi) yang berperan mengangkut nutrisi, oksigen dan bikarbonat ke epitel sel
  - b. Prostaglandin endogen menekan perlekatan dan ekstravasasi leukosit yang merangsang reaksi inflamasi jaringan

Faktor-faktor resiko lain yang berperan dalam terjadinya ulkus duodenum adalah umur yang sudah tua (>60 tahun), riwayat pernah terkena ulkus peptikum, dispepsia kronik, intoleransi terhadap penggunaan NSAID, penggunaan NSAID yang diperpanjang dengan dosis dan jenis yang tidak sesuai, penggunaan kortikosteroid bersamaan dengan antikoagulan dan NSAID, serta penyakit penyerta lain yang diderita oleh pemakai NSAID (Setiati *et al*, 2014).

### 2.3.2 Gambaran klinis dan Diagnosis

Gambaran klinis ulkus duodenum adalah sebagai salah satu sindrom dispepsia berupa nyeri atau rasa tidak nyaman pada epigastrium. Diagnosis ulkus duodenum dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas atau sekaligus dilakukan biopsi untuk mendeteksi adanya *H. pylori* atau dengan melakukan pemeriksaan foto barium kontras ganda (Setiati *et al*, 2014).

### 2.3.3 Tatalaksana

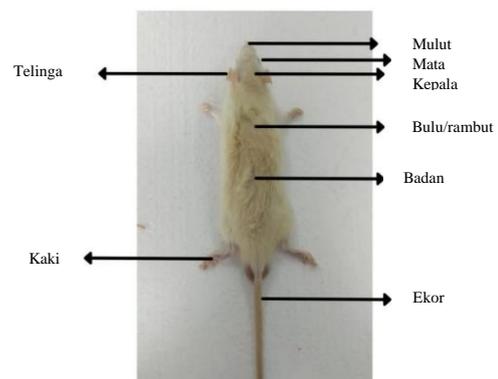
Manajemen pengobatan ulkus duodenum dilakukan secara medikamentosa dengan memberikan antibiotik jika ulkus duodenum disebabkan oleh *H. pylori* dan disertai dengan pemberian obat *Proton Pump Inhibitor* (PPI) atau *Reseptor Antagonis H2* (H2RA). Ulkus duodenum yang disebabkan oleh NSAID ditangani dengan memberhentikan konsumsi NSAID diganti dengan penggunaan NSAID yang selektif COX-2 inhibitor. Tindakan pembedahan diperlukan jika terdapat komplikasi pada pasien ulkus duodenum (Setiati *et al*, 2014).

## 2.4 Hewan Coba

Hewan coba adalah organisme yang digunakan dalam penelitian ilmiah untuk mengkaji berbagai aspek biologi, patologi, serta efek dari intervensi medis atau zat kimia. Penggunaan hewan coba bertujuan untuk memahami mekanisme penyakit, mengevaluasi keamanan dan efektivitas obat atau terapi, serta memperoleh data yang dapat diterapkan pada manusia. Hewan coba dipilih berdasarkan kesamaan genetik, fisiologis, dan respons biologis mereka dengan manusia, sehingga hasil penelitian dapat lebih relevan dan aplikatif (Mu'nisa *et al*, 2022).

### 2.4.1 Tikus Putih

Kingdom : Animalia  
 Filum : Chordata  
 Sub Filum: Vertebrata  
 Kelas : Mammalia  
 Ordo : Rodentia  
 Famili : Murinae  
 Genus : Rattus  
 Spesies : Rattus Norvergicus



Gambar 2.8 Morfologi Tikus Putih (Aisyah *et al.*, 2023)

Tikus sering digunakan sebagai hewan coba selama bertahun-tahun. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik dan fisiologi yang hampir sama dengan manusia. Tikus perkembangbiakannya cepat dan memiliki jumlah keturunan yang banyak. Tikus memiliki morfologi hidung tumpul seberat 150- 600 gram dan tubuh besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan batang bawah ekor dan telinganya relatif kecil, tidak lebih besar dari 20–23 mm. Tikus Putih galur Wistar dicirikan oleh kepala yang besar dan ekor yang lebih pendek serta tulang rusuk lebih kecil dibandingkan dengan Tikus Putih Galur *Sprague-Dawley* yang memiliki kepala lebih kecil, tubuh melengkung dan ekor yang lebih panjang dari tubuh. Tikus Putih juga memiliki *Long Evans* berwarna hitam di kepala dan di bagian depan tubuh (Aisyah *et al*, 2023).

Tikus memiliki penglihatan yang buruk dan buta warna tetapi memiliki indra penciuman, sentuhan, dan pendengaran yang kuat. Tikus putih mampu bereproduksi pada umur 1,5-5 bulan. Setelah kawin, kehamilan berlangsung selama 21 hari. Tikus Betina melahirkan rata-rata 8 anak sekaligus. Tikus betina selama setahun bisa beranak empat kali, jadi 32 ekor bisa lahir dalam satu tahun (Amir & Ekayanti, 2020).

## **2.5 Jambu Air**

### **2.5.1 Taksonomi dan Morfologi**

#### **2.5.1.1 Taksonomi *Syzygium aqueum***

Kingdom : Plantae

Divisi : Angiospermae

Kelas : Eudicots

Ordo : Myrtales

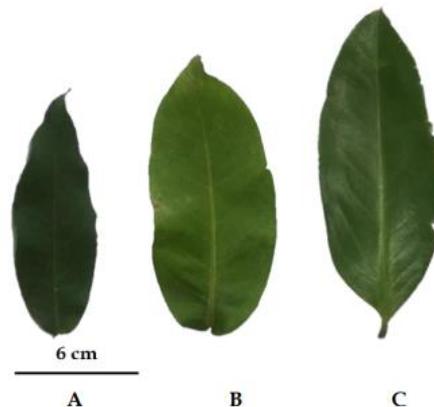
Famili : Myrtaceae

Genus : *Syzygium*

Spesies : *Syzygium aqueum* (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).

### 2.5.1.2 Morfologi

Jambu air (*Syzygium aqueum*) adalah tumbuhan yang memiliki pohon berkayu dengan tinggi pohon dewasa adalah 3,5-7,5 meter. Batang pohon jambu air berbentuk bulat, permukaan kulit mengelupas berwarna coklat kehitaman dengan ukuran lingkaran batang sekitar 34-53 cm. jambu air memiliki struktur daun daun tunggal, berbentuk lonjong. Helaian daun jambu air memiliki bentuk pangkal daun membulat dan ujung daunnya meruncing (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).

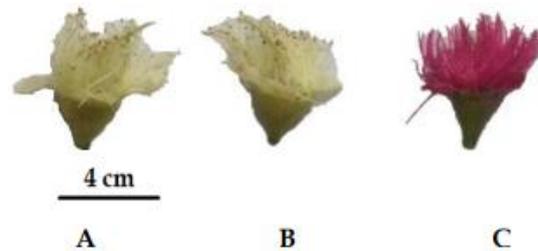


Gambar 2.9 Daun A. ; *Syzygium aqueum*, B. *Syzygium samarangense*, C. *Syzygium malaccense* (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).

Tanaman jambu air memiliki bunga lengkap yang terdiri atas tangkai bunga, kelopak, mahkota, benang sari dan putik. Tipe perbungaan malai, berbentuk menyerupai corong. Tangkai bunga berbentuk bulat berwarna hijau dengan panjang 0,5 cm. Kelopak bunga berjumlah empat saling berlekatan, berwarna hijau dengan panjang 0,7-1 cm. Mahkota bunga berjumlah empat lepas, berwarna putih, berbentuk bulat, panjang mahkota bunga jambu air adalah 0,8-1 cm (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).

Benang sari bunga jambu air berjumlah banyak, lepas, panjang tangkai sari 2,5- 2,8 cm dan memiliki tangkai sari dengan warna putih. Putik jambu air tunggal, duduk didasar bunga, bakal buah

tenggelam, beruang satu dengan tipe plasentasi bakal buah di tengah. Panjang tangkai putik jambu air adalah 2,5-3 cm dan memiliki warna putih (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).



Gambar 2.10 Bunga ; A. *S. aqueum*, B. *S. samarangense*, C. *S. malaccense* (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).

Buah jambu air adalah buah tunggal termasuk dalam buah buni berbentuk bulat telur. Panjang buah jambu air adalah 5,1-5,5 cm dengan lebar 5-5,6 cm serta memiliki berat 3-5,6 gram/buah. Eksokarp buah jambu air tipis dan licin. Berwarna merah muda sedangkan mesokarp buah tebal berwarna putih. Biji berjumlah 1-3 butir berbentuk bulat, berwarna coklat (Zahra Aprillia & Kristinawati Putri, 2021).



Gambar 2.11 buah Jambu air

### 2.5.2 Kandungan Zat Aktif

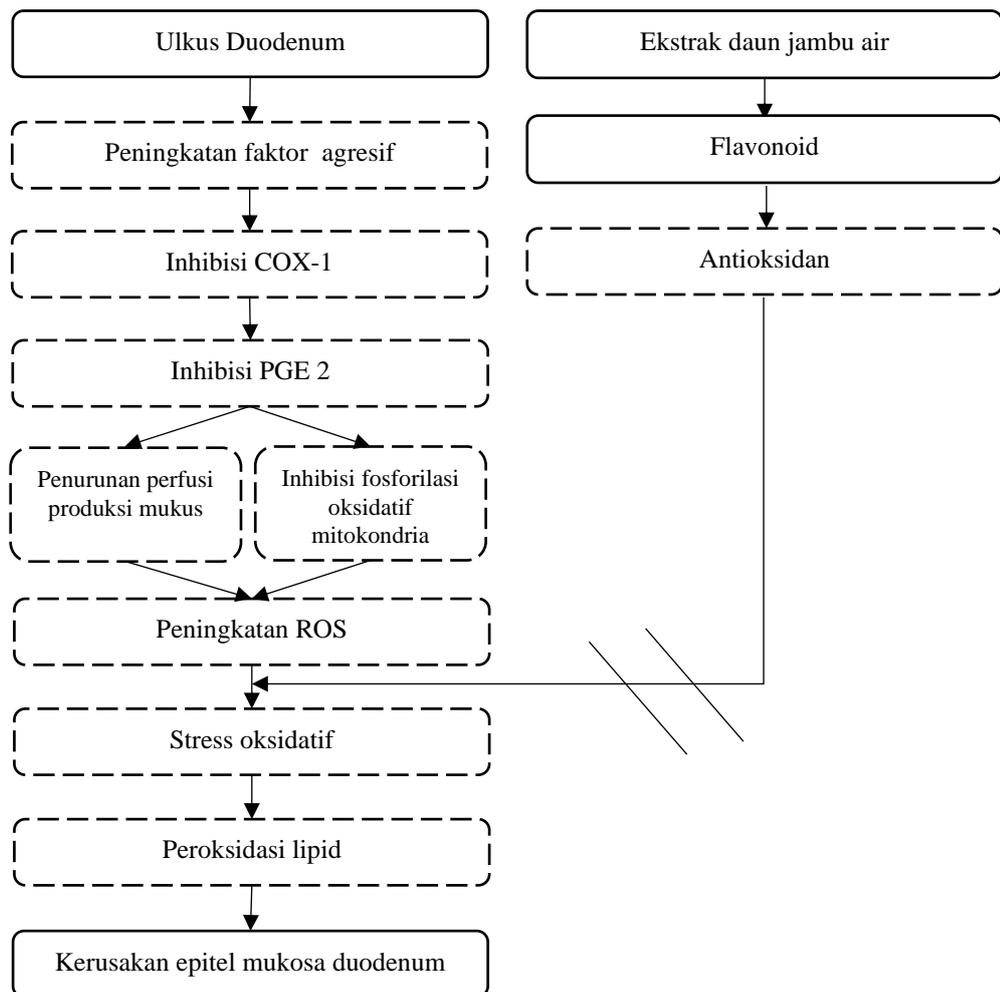
Daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diekstraksi dengan metode maserasi dengan berbagai pelarut. ekstrak daun jambu air dengan pelarut metanol positif mengandung beberapa senyawa aktif berupa flavonoid, saponin, alkaloid dan triterpenoid. Ekstrak daun jambu air dengan pelarut etil

asetat dan n-heksana positif mengandung beberapa senyawa aktif berupa flavonoid, alkaloid dan triterpenoid (Agustina *et al*, 2018).

## **2.6 Antioksidan dan Radikal Bebas**

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat radikal bebas. Flavonoid dan vitamin C adalah suatu senyawa antioksidan yang dapat digunakan untuk menangkal stress oksidatif dengan cara *quenching* yaitu mengikat radikal bebas dengan membentuk senyawa yang stabil yang menyebabkan radikal bebas direduksi dan tidak aktif dan juga dengan cara proton transfer dimana antioksidan mendonorkan hidrogen (H<sup>+</sup>) dari gugus hidroksil ke radikal bebas dan menyebabkan radikal bebas tidak aktif. Antioksidan juga dapat memberikan elektron dari pasangan elektron bebasnya untuk berikatan dengan radikal bebas agar radikal bebas menjadi netral dan memutus rantai oksidasi yang merusak (Amalia *et al*, 2017) (Kausar *et al*, 2023).

## 2.7 Kerangka Teori

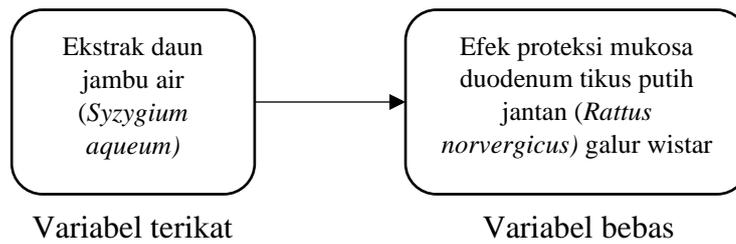


Keterangan :

- = Variabel yang diteliti
- = Variabel yang tidak diteliti
- = Mempengaruhi
- = Tidak Mempengaruhi

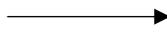
Gambar 2.12 Kerangka Teori

## 2.8 Kerangka Konsep



Keterangan :

 = Variabel yang diteliti

 = Mempengaruhi

## 2.9 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat efek proteksi pada ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi duodenum tikus putih jantan (*Rattus Norvergicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin.

H1 : Terdapat efek proteksi pada ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap histopatologi duodenum tikus putih jantan (*Rattus Norvergicus*) galur Wistar yang diinduksi Indometasin.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) terhadap gambaran histopatologi duodenum tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi Indometasin.

### **3.2 Waktu Penelitian**

Penelitian telah dilakukan pada bulan Oktober sampai Desember 2024. Determinasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium Botani Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dilakukan di Laboratorium Kimia Organik FMIPA. Pemeliharaan hewan uji (tikus putih jantan galur Wistar) dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pengamatan preparat duodenum tikus putih jantan galur Wistar dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Lampung dan Laboratorium Histologi dan Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### **3.3 Subjek Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi adalah suatu wilayah generalisasi yang terdiri atas obyek atau subyek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya. Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus Norvergicus*) galur Wistar.

Sampel yang digunakan adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

#### **3.3.1.1 Kriteria Inklusi**

Adapun kriteria inklusi yang digunakan dalam pemilihan sampel tikus putih (*Rattus Norvergicus*) galur Wistar pada penelitian ini adalah :

- a. Tikus putih jantan.
- b. Berat badan normal pada kisaran 150-200 gram
- c. Pada pengamatan visual tampak sehat, bergerak aktif, dan tidak terdapat kelainan anatomis
- d. Usia 6-8 minggu (Ghasemi *et al*, 2021)

#### **3.3.1.2 Kriteria Eksklusi**

Adapun kriteria eksklusi yang digunakan dalam pemilihan sampel tikus putih (*Rattus Norvergicus*) galur Wistar pada penelitian ini adalah :

- a. 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 eksperimental grup.

#### **3.3.2.1 Besar Sampel**

Pada penelitian ini besar sampel dihitung menggunakan rumus Frederer untuk data homogenya, yaitu  $(t-1)(n-1)^{215}$ , dimana t

adalah jumlah kelompok perlakuan dan n adalah jumlah sampel tiap kelompok.

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan yang terdiri dari :

- (1) kelompok kontrol netral (K0) yang tidak diberi perlakuan,
- (2) kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberikan indometasin,
- (3) kelompok control positif (K+) yang diberikan indometasin dengan Vitamin C sebagai antioksidan,
- (4) kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan indometasin dengan ekstrak daun jambu air 100mg/Kgbb,
- (5) kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan indometasin dan ekstrak daun jambu air 300mg/Kgbb,
- (6) kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan indometasin dan ekstrak daun jambu air 900mg/Kgbb.

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

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

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

$$5n-5 > 15$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan rumus tersebut, jumlah minimal sampel yang dibutuhkan untuk masing-masing kelompok perlakuan pada penelitian ini adalah 4 ekor tikus sehingga jumlah sampel minimal yang dibutuhkan untuk 6 kelompok perlakuan adalah 24 ekor tikus. Kemudian untuk mengantisipasi adanya dropout saat penelitian dilakukan maka ditambahkan 10% ke dalam jumlah minimal sampel sehingga setiap kelompok perlakuan terdiri atas

5 ekor tikus dengan jumlah sampel minimal untuk kelompok perlakuan menjadi 30 ekor tikus.

Pembagian sampel ke dalam 6 kelompok perlakuan dilakukan melalui mekanisme pemilihan secara acak.

### **3.3.2.2 Teknik Sampling**

Sampling adalah strategi yang digunakan untuk memilih elemen dari populasi untuk diteliti. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *simple random sampling* dimana pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana karena anggota populasi tikus putin jantan disediakan dengan cara yang sama dan memiliki karakteristik yang homogen.

## **3.4 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang menggunakan hewan coba Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebagai subjek penelitian. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *randomize only control group*. Penelitian ini mengamati perubahan histologi pada duodenum tikus putih galur Wistar yang diinduksi Indometasin, baik tanpa pemberian ekstrak daun jambu air maupun dengan pemberian ekstrak daun jambu air.

## **3.5 Identifikasi Variabel Penelitian**

### **3.5.1 Variabel Bebas**

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

### **3.5.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi duodenum tikus putih akibat pemberian indometasin dan ekstrak daun jambu air.

### 3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Bebas 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 100mg, 300mg dan 900 mg per kilogram berat badan	Dosis efektif untuk ekstrak daun jambu air	Rasio
Variabel Terikat Gambaran Histopatologi Duodenum Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Galur wistar	Perbaikan kerusakan epitel mukosa duodenum akibat pemberian indometasin oleh Ekstrak Daun Jambu Air ( <i>Syzygium aqueum</i> )	Mikroskop	Setiap preparat diamati dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada lima lapang pandang kemudian dihitung pada tiap lapang pandang kerusakan sel epitel duodenum. Jumlah masing-masing kelompok sel tersebut dicari reratanya dengan skor Barthel Manja. Hasil skor lalu dijumlahkan dan didapatkan skor kerusakan Barthel Manja untuk satu ekor tikus.	Menggunakan skoring tingkat kerusakan mukosa lambung oleh Barthel Manja (2003), yaitu : 0. tidak ada perubahan patologis epitel (kerusakan/pengangkatan sedikit pada sel epitel) 2. Erosi epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel pada lesi mukosa) 3. Ulserasi epitel duodenum (>10 gap sel epitel pada lesi mukosa).	Ordinal

### 3.7 Alat dan Bahan

#### 3.7.1 Alat

- |                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| a. Kandang hewan coba.      | h. Kasa steril         |
| b. Timbangan.               | i. S spuit dan jarum   |
| c. Sonde lambung            | j. <i>Handscoen</i>    |
| d. Pisau skalpel steril.    | k. Jangka sorong       |
| e. Gelasbeker.              | l. Mikroskop           |
| f. Mikropipet dan tipnya.   | m. <i>Object glass</i> |
| g. <i>Rotary Evaporator</i> | n. <i>Cover glass</i>  |

#### 3.7.2 Bahan

- Pakan dan minum tikus.
- Larutan Mayers Hematoxylin dan Eosin.
- Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)
- Kapas
- Kloroform

### 3.8 Cara Kerja

#### 3.8.1 Tahap Persiapan

##### 3.8.1.1 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 satu minggu. diadaptasikan dengan tempat tinggal baru, lingkungan baru, serta makanan dan minuman yang sesuai dengan standar kebutuhannya.

##### 3.8.1.2 Randomisasi Hewan Uji

Randomisasi hewan uji bertujuan untuk mengelompokkan hewan uji sesuai kelompok perlakuan. Selanjutnya pada bagian punggung dari masing-masing hewan uji akan diberi nomor yang

berbeda. Hal ini bertujuan untuk menghindari kesalahan pengukuran pada setiap hewan uji.

### 3.8.1.3 Pembuatan Ekstrak Daun Jambu Air

Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA UNILA dengan cara mengeringkan daun jambu air, dipotong kecil-kecil, dimasukkan penggiling untuk dibuat menjadi serbuk simplisia. Setelah menjadi simplisia daun jambu air disaring menggunakan saringan dengan kehalusan 20 mesh sebanyak 1000 gram.

Daun jambu air kemudian di ekstraksi dengan metode maserasi (Zaen & Ekayanti, 2022). Pelarut yang digunakan pada proses ini adalah etanol 96% *food grade*. Metode ini dibagi menjadi dua tahap, yaitu tahap maserasi dan evaporasi (Mustofa, 2019). Tahapan metode maserasi adalah sebagai berikut :

1. 1000 gram serbuk simplisia daun jambu air dimasukkan ke dalam toples kaca
2. Tuangkan etanol 96 % secara perlahan sebanyak 10 liter
3. Diamkan selama 3x24 jam
4. Lakukan filtrasi sebanyak 2 kali menggunakan kertas saring
5. Simplisia yang tersaring dilakukan remaserasi selama 2x24 jam
6. Lakukan filtrasi ulang pada larutan remaserasi sebanyak 2 kali menggunakan kertas saring.

Setelah tahap maserasi selesai maka tahap selanjutnya adalah evaporasi. Langkah-langkah evaporasi adalah sebagai berikut :

1. Ekstrak cair yang sudah di filter dimasukkan ke dalam *rotary evaporator*
2. Atur *waterbath* di suhu 50°C
3. Jalankan *rotary evaporator* hingga etanol berhenti menetes pada *collecting flask*

Ekstrak yang sudah jadi kemudian ditimbang menggunakan neraca analitik dan dihitung hasil rendemennya dengan rumus berikut :

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

Setelah itu ekstrak dimasukkan kedalam wadah tertutup dan disimpan di lemari es untuk menjaga kualitasnya.

### 3.8.2 Tahap Pengujian

#### 3.8.2.1 Prosedur Pemberian Indometasin

Indometasin diberikan ke kelompok kontrol positif (KI), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3) secara per-oral (PO) selama 14 hari pada sore hari dengan dosis tunggal 30 mg/kgBB ( Maity *et al*, 2021). Dosis indometasin terlebih dahulu dikonversi ke berat badan tikus dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Dosis pemberian} = \text{Dosis (mg/KgBb)} \times \text{Bb tikus (Kg)}$$

$$\text{Dosis pemberian} = 30 \text{ mg} \times 0,2 \text{ Kg}$$

$$\text{Dosis pemberian} = 6 \text{ mg}$$

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

$$\text{Dosis awal/massa awal} = \text{Dosis pemberian/massa pemberian}$$

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

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

Didapatkan massa obat dalam sekali pemberian adalah 11,4 mg. Indometasin yang sudah didapatkan massa pemerianya kemudian dibuat suspensi dengan menambahkan aquadest hingga

volumenya mencapai 2 ml kemudian diberikan kepada tikus dengan cara sonde lambung.

### 3.8.2.2 Prosedur Pemberian Ekstrak Daun Jambu Air

Dosis pertama ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) diambil dari sepertiga dosis efektif tikus, sedangkan dosis kedua diambil dari dosis efektif, dan dosis ketiga diambil dari hasil pengalihan tiga kali dari dosis efektif yaitu 100 mg/KgBB per-oral pada kelompok perlakuan 1(P1), 300 mg/KgBB per-oral pada kelompok perlakuan 2 (P2), dan 900 mg/KgBB per-oral pada kelompok perlakuan 3 (P3) (Dewi *et al*, 2019). Pemberian dilakukan selama 14 hari pada pagi hari. Dosis ekstrak daun jambu air kemudian dikonversi terlebih dahulu ke berat badan tikus dengan rumus berikut.

$$Dosis\ pemberian = Dosis\ (mg/KgBb) \times Bb\ tikus\ (Kg)$$

Berdasarkan rumus diatas, didapatkan dosis pemberian ekstrak pada P1 adalah 20 mg, P2 sebanyak 60 mg, dan P3 sebanyak 180 mg. Selanjutnya untuk menentukan volume ekstrak, maka perlu dilakukan penghitungan massa jenis dengan rumus berikut.

$$\rho = m/v$$

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. selanjutnya dilakukan perhitungan volume ekstrak untuk diberikan kepada masing-masing kelompok perlakuan. Volume ekstrak yang diberikan pada tiap kelompok perlakuan adalah sebagai berikut :

a. Volume P1

$$\rho = m/v$$

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

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

b. Volume P2

$$\rho = m/v$$

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

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

c. Volume P3

$$\rho = m/v$$

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

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

Setelah didapatkan volume masing masing kelompok perlakuan, ekstrak diencerkan dengan aquadest hingga volumenya mencapai 2 ml sebelum diberikan kepada tikus.

### 3.8.2.3 Prosedur Pemberian Vitamin C

Vitamin C diberikan dengan dosis 9 mg/KgBb. Pada dosis tersebut terbukti vitamin C dapat memperbaiki profil darah tikus putih yang diinduksi natrium nitrit (Galih *et al*, 2022). Vitamin C diberikan per-oral pada kelompok kontrol positif (K+) selama 14 hari pada pagi hari. Dosis dikonversikan terdahulu kedalam berat badan badan tikus dengan rumus berikut.

$$Dosis \text{ pemberian} = Dosis \text{ (mg/KgBb)} \times Bb \text{ tikus (Kg)}$$

$$Dosis \text{ pemberian} = 9 \text{ mg} \times 0,2$$

$$Dosis \text{ pemberian} = 1,8 \text{ mg}$$

Vitamin C tablet dengan sediaan 50 mg diukur massanya dengan neraca analitik dan didapatkan massa tiap tablet adalah 250 mg. Tablet kemudian dihaluskan dan dicari massa untuk dosis

pemberian 1,8 mg. Massa pemberian vitamin C didapatkan dengan rumus

$$Dosis\ awal/massa\ awal = Dosis\ pemberian/massa\ pemberian$$

$$50\ mg/250\ mg = 1,8\ mg /Massa\ pemberian$$

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

Didapatkan massa pemberian adalah 2,778 mg, selanjutnya vitamin C dibuat larutan dengan menambahkan aquades hingga volumenya 2 ml. Vitamin C dapat diberikan kepada tikus dengan metode sonde lambung.

### 3.8.3 Terminasi Tikus

Pada hari ke-15, tikus diterminasi dengan cara *euthanasia* 2 langkah. Langkah pertama tikus di anestesi sekaligus *euthanasia* inhalasi dengan cara dimasukkan kedapalan botol kaca/*killing bottle* yang sudah diisi dengan kapas yang dibasahi kloroform sebanyak 10 ml. Setelah anestesi berhasil kemudian dilakukan langkah kedua yaitu *exsanguination* atau pengeluaran darah dengan cara pembedahan kemudian dilakukan diseksi vena cava. Metode *exsanguination* ini memiliki keuntungan lebih murah, rasa sakit dan penderitaan pada tikus diminimalisir jika dilakukan dengan cepat dan tepat, serta tidak meninggalkan residu obat pada tikus. Setelah tikus mati dengan memastikan tidak ada denyut nadi dan pernapasannya maka pembedahan dapat diteruskan untuk mengambil organ yang dibutuhkan (Putih, 2022) (Mutiarahmi *et al*, 2021)

### 3.8.4 Pembuatan Preparat Histologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

a. Fiksasi

Spesimen berupa potongan organ duodenum yang telah dipotong secara representatif kemudian segera difiksasi dengan formalin 10% selama 3 jam. Lalu, dicuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali.

b. *Trimming*

Organ dikecilkan hingga ukuran 3 mm. Potongan organ duodenum tersebut lalu dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

c. Dehidrasi

Mengeringkan air dengan meletakkan *tissue cassette* pada kertas tisu. Dehidrasi dengan : alkohol 96% selama 0,5 jam, alkohol absolut selama 1jam, alkohol xilol 1 : selama 0,5 jam.

d. *Clearing*

Untuk membersihkan sisa alkohol, dilakukan *clearing* dengan xilol I, II, III masing-masing selama 1 jam.

e. Impregnasi

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

f. *Embeding*

Sisa parafin pada pan dibersihkan dengan cara memanaskannya di atas api selama beberapa saat dan kemudian diusap menggunakan kapas. Parafin cair disiapkan dengan memasukkan parafin padat ke dalam cangkir logam dan memanaskannya dalam oven pada suhu di atas 58°C. Parafin cair tersebut dituangkan ke dalam pan. Sampel jaringan dipindahkan satu per satu dari *tissue cassette* dan ditempatkan di dasar pan, dengan memastikan jarak yang teratur antara setiap sampel. Pan kemudian ditempatkan dalam air. Parafin yang mengandung potongan jaringan paru dikeluarkan dari pan dengan mendinginkannya pada suhu 4-6°C selama beberapa waktu. Parafin kemudian dipotong sesuai dengan dimensi jaringan menggunakan skalpel atau pisau hangat. Potongan parafin tersebut

diletakkan pada balok kayu, diratakan pada pinggirannya, dan ujungnya dibuat sedikit meruncing. Blok parafin ini kemudian siap untuk dipotong menggunakan mikrotom.

g. *Cutting*

Pemotongan dilakukan pada ruangan dingin. Sebelum memotong, blok didinginkan terlebih dahulu di lemari es. Dilakukan pemotongan kasar, lalu dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron. Pemotongan dilakukan menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*. Dipilih lembaran potongan yang paling baik, diapungkan pada air, dan dihilangkan kerutannya dengan cara menekan salah satu sisi lembaran jaringan tersebut dengan ujung jarum dan sisi yang lain ditarik menggunakan kuas runcing. Lembaran jaringan dipindahkan ke dalam *water bath* suhu 60°C selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Dengan gerakan menyendok, lembaran jaringan tersebut diambil dengan *slide* bersih dan ditempatkan di tengah atau pada sepertiga atas atau bawah. *Slide* yang berisi jaringan ditempatkan pada inkubator dengan suhu 37°C selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

h. *Staining*

Jaringan yang sudah melekat sempurna pada *slide*, dipilih *slide* yang terbaik, selanjutnya secara berurutan memasukkan ke dalam zat kimia di bawah ini dengan waktu sebagai berikut. Dilakukan deparafinisasi dalam larutan *xylol* I selama 5 menit. Larutan *xylol* II selama 5 menit. Ethanol absolut 47 selama 1 jam. Kemudian hidrasi dalam alkohol 96% selama 2 menit. Alkohol 96% selama 2 menit, air selama 10 menit. Pulasan inti dibuat dengan menggunakan Harris Hematoksilin selama 15 menit. Dibilas dengan air mengalir. Diwarai dengan eosin selama maksimal 1 menit. Selanjutnya, didehidrasi dengan menggunakan alkohol 96% selama 2 menit. Alkohol 96% selama 2 menit. Alkohol absolut selama 2 menit. Setelah itu

penjernihan dengan *xylol* I selama 2 menit dan *xylol* II selama 2 menit.

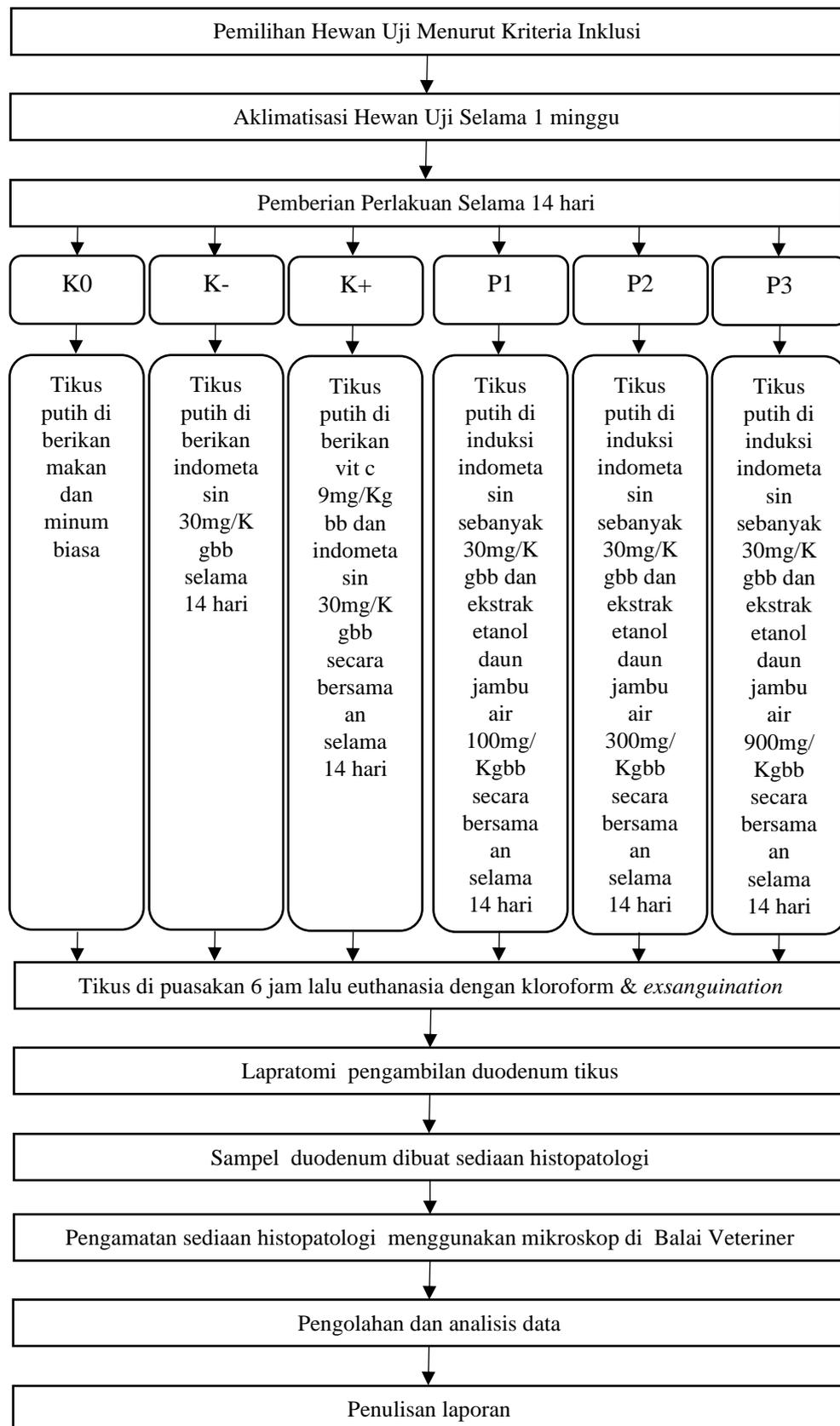
*i. Mounting*

*Slide* yang sudah selesai diwarnai kemudian ditempatkan di atas kertas tisu pada tempat datar, ditetesi dengan bahan *mounting*, yaitu *entellan*, dan ditutup dengan *deck glass*, cegah jangan sampai terbentuk gelembung udara.

*j. Pembacaan slide*

*Slide* diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Preparat histopatologi dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk dikonsultasikan dengan ahli patologi anatomi. Pengamatan mikroskopis dilakukan oleh spesialis patologi anatomi.

### 3.9 Alur Penelitian



### 3.10 Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.10.1 Pengolahan Data

Data yang didapatkan dari proses pengumpulan data akan diubah ke dalam bentuk tabel untuk kemudian diolah menggunakan program pengolahan data statistik. Proses pengolahan data menggunakan komputer ini terdiri dari beberapa langkah (Dahlan, 2017) :

- a. *Editing*, pengecekan dan perbaikan isian formulir atau kuesioner.
- b. *Coding*, proses konversi data yang dikumpulkan selama penelitian ke dalam simbol yang sesuai untuk keperluan analisis.
- c. *Data entry*, memasukkan data ke dalam program komputer.
- d. *Cleaning*, pengecekan ulang data dari setiap sumber data atau responden untuk melihat kemungkinan adanya kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan kemudian dilakukan koreksi.
- e. *Output computer*.

#### 3.10.2 Analisis Data

Pada penelitian ini akan dilakukan satu kali uji statistik yaitu analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel penelitian. Penelitian ini terdiri dari satu variabel bebas dan satu variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini merupakan data dengan skala rasio dan variabel terikatnya merupakan data dengan skala ordinal. Untuk menentukan uji statistik bivariat yang akan digunakan maka sebelumnya dilakukan uji normalitas data untuk melihat distribusi data penelitian. Lalu lakukan transformasi bila sebaran data tidak 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, 2017).

Pengujian parametrik dilakukan untuk menguji perbedaan pengaruh pada kelompok I, kelompok II, kelompok III, kelompok IV, dan kelompok V. Uji *one way analysis of variance (one way ANOVA)*

dilakukan karena penelitian ini berupa analisis komparatif numerik tidak berpasangan > 2 kelompok. Bila tidak memenuhi syarat parametrik (distribusi data tidak normal) maka dilakukan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis* (Dahlan, 2017).

### 3.11 Kaji Etik

Penelitian ini sudah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat No : 5266/UN26.18/PP.05.02.00/2024. Proses pelaksanaannya terkait hal-hal penelitian meliputi prinsip 3R, yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*.

*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 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**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Ekstrak Daun Jambu air (*Syzygium aqueum*) memiliki pengaruh terhadap kerusakan epitel duodenum tikus putih jantan (*Rattus Norvergicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin.

#### **5.2 Saran**

1. Peneliti lain disarankan untuk melakukan uji fitokimia kandungan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) secara kuantitatif sehingga dapat diketahui banyaknya kandungan serta kandungan senyawa tertinggi yang terkandung dalam ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*)
2. Peneliti lain disarankan untuk meneliti bagian lain dari tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) yang berpotensi memiliki antioksidan tinggi
3. Peneliti lain disarankan untuk meneliti potensi antioksidan dari kandungan senyawa metabolit sekunder selain flavonoid yang terkandung dalam daun jambu air (*Syzygium aqueum*)
4. Peneliti lain disarankan untuk mengisolasi kandungan flavonoid yang terkandung dalam daun jambu air (*Syzygium aqueum*) yang memiliki potensi sebagai antioksidan.

# **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR PUSTAKA

- Adiansyah EEPS, Ariyani H, Hendera. 2021. Studi literatur efek penggunaan Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) pada sistem gastrointestinal. *JPCS*. 5 (1) : 418 - 428.
- Agustina E, Andiarna F, Lusiana N, Purnamasari R, Hadi MI. 2018. Identifikasi senyawa aktif dari ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dengan perbandingan beberapa pelarut pada metode maserasi. *BIOTROPIC The Journal of Tropical Biology*. 2 (2) : 108-118.
- Aisyah S, Gumelar AS, Maulana MS, Amalia RAHT. 2023. Identifikasi karakteristik hewan vertebrata mamalia tikus putih (*Rattus Norvergicus*) berdasarkan morfologi dan anatominya. Prosiding SEMNAS BIO. 2023. Palembang : UIN Raden Fatah Palembang.
- Allo SOL, Keseke MM, Wongkar D. 2020. Gambaran histologi gaster tikus wistar yang diberi ekstrak daun jambu biji setelah diinduksi cuka tradisional (saguer). 2020. *Jurnal Biomedik*. 12 (1) : 11-17.
- Amalia R, Vidyani A, I'tishom R, Efendi WI, Danardono E, Wibowo BP, *et al.* 2024. The prevalence, etiology and treatment of gastroduodenal ulcers and perforation : a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 13 (1063) : 1-12.
- Amalia R, Wurlina, Hestianah EP. 2017. Efek pemberian vitamin C dan vitamin E terhadap gambaran histopatologi duodenum mencit yang dipapar boraks. *Veterina Medika*. 10 (1) : 23-30.
- Anthony LM. 2017. *Histologi Dasar Junqueira*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Bani A, Amin A, Mun'im A, Radji M. 2023. Rasio rendemen dan lama ekstraksi maserat etanol daging buah burahol (*Stelecocharpus burahol*) berdasarkan cara preparasi simplisia. *Makassar Natural Product Jurnal*. 1 (3) : 176-184
- Baranska JK, Boguszezwska K, Grabicka AA, Karwowski BT. 2020. Two face of vitamin C-antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*. 12 (1501) : 1-19.
- Barthel M, Hapfelmeier S, Martinez LQ, Kremer M, Rohde M, Hogardt M. 2003. Pretreatment of mice with streptomycin provides a salmonella enterica serovar

typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. *American Society for Microbiology*. 71 (5) : 2839-2859.

- Chakraborty, Aratirika R, Pratibha S, Herald JP, Priya N, Anuja. 2014. Antioxidant and pro-oxidant activity of vitamin C in oral environment. *Indian Journal of Dental Research* 25(4):499-504.
- Crittenden S, Goepf M, Pollock J, Robb CT, Smyth DJ, Zhou Y *et al.* 2021. Prostaglandin E2 promotes intestinal inflammation via inhibiting microbiotadependent regulatory T cells. *Science Advances*. 7(7): 1–16.
- Dahlan S. 2017. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Epidemiologi Indonesia.
- Dewi NP, Afifah AS, Tandi J, Yusriadi. 2018. Efek ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum*(Burm.f.Alston) terhadap histopatologi pankreas tikus putih. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 15 (1) : 18-26.
- Eroschenko VP. 2012. *Atlas Histologi diFiore*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Fitria N, Safrida, Ulhusna FA, Asiah, Syafrianti D. 2023. Pengaruh pemberian cuka buah senggani (*Melastoma affine D.Don*) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus Norvegicus L.*) hiperglikemia. *JIM USK*. 8 (4) : 22-28.
- Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. 2021. The laboratory rat : age and body weight matter. *EXCLI Journal*. 20 (1) : 1430-1445
- Gunarti NS, Hidayah H, Larasati B, Agustina P. 2023. Formulasi sediaan sampo antiketombe ekstrak etanol daun jambu air (*syzygium aqueum*). *PBSJ*. 5 (1) : 53-65
- Hansen JT. 2019. *Netter's Clinical Anatomy 4 th Edition*. Philadelphia : Elseiver.
- Katzung BG. 2018. *Basic Clinical Pharmacology 14<sup>th</sup> Edition*. North America : Mc Graw Education.
- Kausar RA, Putra ASE, Tutik. 2023. Hubungan kadar flavonoid dengan aktivitas antioksidan pada daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dan daun kelor (*Moringa oleifera*) menggunakan spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Analis Farmasi*. 8 (2) : 170-187.
- Maity R, Mondal P, Giri MK, Ghosh C, Mallick C. 2021. Gastroprotective Effect of Hydromethanolic Extract of Ayapana triplinervis Leaves on Indomethacin-Induced Gastric ulcer in male Wistar rats. *Journal of Food Biochemistry*. 45(8): 43–51.
- 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.

- Monthly Index of Medical Specialities (MIMS). 2021. Indometasin. Diakses pada. 2024 Juli 27 Pukul 20.00. Tersedia pada <https://mims.com>.
- Mu'nisa A, Jumadi O, Junda M, Caronge MW, Hamajaya H. 2022. Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan. Makassar : Penerbit Jurusan Biologi FMIPA UNM.
- Mustofa S, Hanif F. 2019. The Protective Effect of rhizospora apiculate bark extract against testicular damage induced by cigarette smoke in male rats. *Acta Biochimia Indonesia*. 2 (1) : 23-31.
- Mutiarani, Citra N, Tyagita H, & Rony L. 2021. Use of mice as experimental in laboratories that refer to the principles of animal welfare : a literature review. *Indonesia Medicus Veterinus* 10 (1) : 134-145
- Niesa Y, Mulyani R, Mulyani T. 2021. Studi Literatur : Evaluasi Penggunaan Obat Indometacin Pada Pasien Gout. Prosiding SEMNAS Farmasi UAD. 2021 Juli 17. Yogyakarta : Universitas Ahmad Dahlan.
- Parhan, Gulo AY. 2019. Pengaruh kecepatan pembentukan tukak lambung terhadap pemberian berbagai golongan NSAID pada tikus jantan. *Jurnal Farmasimed (JFM)*. 1 (2) : 8-17.
- Paulsen F, Waschke J. 2015. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia : Organ-Organ Dalam Edisi 23*. Jakarta : penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Putih, AEM. 2022. Penggunaan ekstrak buah kecubung sebagai agen eutanasia mencit putih (*Mus musculus*). *Jurnal Pengelolaan Laboratorium Sains dan Teknologi*. 2(1).
- Ramadhani K, Widyaningrum R. 2022. *Buku Ajar Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi Tubuh Manusia*. Jogjakarta : UAD Press.
- Raehana NS. 2021. Efek gastroprotektif pemberian rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dari ulkus lambung yang diinduksi indometasin. *Jurnal Medika Hutama*. 2 (4) : 1053-1059.
- Septyarani E. 2019. Potensi buah pare (*Momordhica charantia*) sebagai agen pengobatan ulkus peptikum. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 10 (2) : 222-225.
- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam AF. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1 Edisi VI*. Jakarta : Interna Publishing.
- Shevchenko A, Shalaginova I, Katserov D, Matskova L, Shiryayeva N, Dyuzhikova N. 2023. Post-Stress Changes in the Gut Microbiome Composition in Rats with Different Levels of Nervous System Excitability. *PLoS ONE*. 18(12) : 1–14.

- Sulistiarini R, Hajrah, Ardan M, Anggraini R, Ramadhan AM. 2022. Laporan kasus: pengobatan pada melena et causa NSAID ulkus peptikum pada pasien anemia dan nefrolitiasis dengan CKD. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 4 (1) : 5-8.
- Suminta TRS, Amir A, Elliyanti A. 2020. Perbedaan karakteristik janin pada tikus putih (*Rattus Norvergicus*) bunting yang diberi dosis bertingkat timbal asetat. *Jurnal Kesehatan Tadulako*. 6 (3) : 62-71.
- Taiwo VO, Conteh OL. 2008. The Rodenticidal Effect of Indomethacin: Pathogenesis and Pathology. *Veterinarski Arhiv*. 78(2) : 167–178.
- Tian T, Wang Z, Zhang J. 2017. Pathomechanism of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1-18
- Wardaningrum R. 2019. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Terpurifikasi Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas. L.*) dengan Vitamin E [Skripsi]. Ungaran ; Universitas Ngudi Waluyo.
- Wayne RLD, Adam VWM. 2014. *Gray's Anatomy : Anatomy of The Human Body*. Philadelphia : Elseiver.
- Zaen DM, Ekayanti M. 2022. Analisis kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan ekstrak jambu air (*Syzygium aqueum*), jambu bol (*Syzygium malaccense*) dan jamblang (*Syzygium cumini*). *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*. 10 (2) : 15-18.
- Zahra A, Wisanti, Putri EK. 2021. Kajian taksonomi numerik tiga jenis *Syzygium* berdasarkan karakter morfologi. *Lentera Bio*. 10 (1) : 40-50.
- Zahra H, Haridas RB, Gholam GM, Setiawan AG. 2022. Aktivitas antiulseratif berbagai tanaman herbal dan prospek masa depan sebagai tanaman budidaya. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 4 (3) : 343-353.
- Zandeh RY, Panahi N, Hesaraki S, Shirazi BSH. 2022. Protective effect of phoenixin 14 peptide in the indomethacin induced duodenal ulcer : An Experimental Study. *International Journal of Peptide Research an Therapeutics*. 42-49.