

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN JAMBU AIR (*SYZYGIUM AQUEUM*)
TERHADAP KERUSAKAN LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN
(*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI INDOMETASIN**

Adilla Justisia¹, Susianti^{2*}, Anisa Nuraisa Jausal³, Hendri Busman⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Email Korespondensi: susianti.1978@fk.unila.ac.id

Disubmit: 16 Juni 2025

Diterima: 29 Juli 2025

Diterbitkan: 01 Agustus 2025

Doi: <https://doi.org/10.33024/mnj.v7i8.21126>

ABSTRACT

*The prevalence of peptic ulcers caused by the use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) has increased over the past 10 years. Oxidative stress induced by NSAID can trigger the formation of peptic ulcers. The objective of this research was to determine the protective effect of water apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) on gastric damage of male white rats (*Rattus norvegicus*) wistar strain induced by indomethacin. This laboratory experimental study with a randomized post-test only control group design involved 24 male Wistar strain white rats divided into 6 groups. Group K(0) was given food and water, K(-) was administered indomethacin at a dose of 30 mg/kgBW, K(+) received vitamin C at a dose of 9 mg/kgBW and indomethacin at 30 mg/kgBW, while P1, P2, and P3 were given water apple leaf extract at doses of 100 mg/kgBW, 300 mg/kgBW, and 900 mg/kgBW, along with indomethacin at 30 mg/kgBW. The results of the Mann-Whitney statistical test analysis showed a significant difference ($p < 0.05$) between group K(-), which was administered only indomethacin, and group P2 and P3, which were administered extracts of water apple leaf at doses of 300 mg/kgBW and 900 mg/kgBW along with indomethacin at 30 mg/kgBW. There is a protective effect of water apple leaf extract (*Syzygium aqueum*) on gastric damage of male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by indomethacin.*

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

ABSTRAK

Prevalensi ulkus peptikum yang disebabkan oleh penggunaan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) mengalami peningkatan dalam kurun waktu 10 tahun. Stres oksidatif yang disebabkan oleh NSAID dapat memicu terbentuknya *ulkus peptikum*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi *indometasin*. Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *randomized post-test only control group* ini menggunakan 24 tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi ke dalam 6 kelompok. K(0) diberikan makan dan minum, K(-) diberikan indometasin 30

mg/kgBB, K(+) diberikan vitamin C 9 mg/kgBB dan indometasin 30 mg/kgBB, serta P1, P2, P3 diberikan ekstrak daun jambu air dengan dosis berturut-turut 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, 900 mg/kgBB dan indometasin 30 mg/kgBB. Hasil analisis uji statistik *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$) antara kelompok K(-) yang hanya diberikan indometasin dengan kelompok P2 dan P3 yang diberikan ekstrak 300 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB serta *indometasin* 30 mg/kgBB. Ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) memberikan efek protektif terhadap kerusakan lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi indometasin.

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

PENDAHULUAN

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

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

Ulkus peptikum diperkirakan pernah dialami oleh sekitar 5-10% penduduk di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, per tahunnya terdapat 4,5 juta penduduknya yang

mengalami *ulkus peptikum* (Tripathy dan Afrin, 2016). Di Indonesia, *ulkus peptikum* pada kelompok usia 20-50 tahun memiliki prevalensi 6-15% dengan angka kematian sebesar 1.081 atau 0,08% dari total kematian (Irramah, 2017).

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

Penggunaan NSAID merupakan faktor utama morbiditas dan mortalitas pada berbagai organ saluran cerna, mulai dari kerongkongan hingga pankreas. Kerusakan mukosa lambung akibat efek toksik NSAID merupakan mekanisme utama terjadinya efek samping pada saluran cerna (Simanjuntak & Siahaan, 2018). Efek samping NSAID terjadi karena penghambatan enzim

siklooksigenase (COX)-1 dan COX-2, yang mengurangi produksi prostaglandin (PG) serta interaksi langsung dengan fosfolipid membran dan gangguan aktivitas mitokondria (Mayangsari *et al.*, 2020).

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

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

Senyawa kimia yang terkandung dalam flavonoid seperti isoorientin, krisin, baikalein, dan genistein telah terbukti dapat melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat penggunaan NSAID. Hal ini menunjukkan bahwa flavonoid bisa berfungsi sebagai sitoprotektif (menstimulasi prostaglandin, mukus dan sekresi bikarbonat), meningkatkan faktor protektif, dan menjaga integritas

mukosa lambung (Serafim *et al.*, 2020). Flavonoid meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, termasuk *superoxide dismutase* (SOD), sebagai salah satu *free radical scavenging* yang berperan penting dalam menangkal radikal bebas dan mengatasi stres oksidatif (Adinortey *et al.*, 2020).

Penelitian Shofiatun & Wulandari (2021) menunjukkan bahwa buah labu kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir) yang memiliki kandungan flavonoid memiliki sifat gastroprotektif. Flavonoid yang terkandung dalam daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) memiliki aktivitas antioksidan yang melebihi vitamin E dan C (Musdja *et al.*, 2018). Sifat antioksidan yang dimiliki senyawa ini dapat melindungi sel dari kerusakan akibat serangan radikal bebas (Husna *et al.*, 2022).

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

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

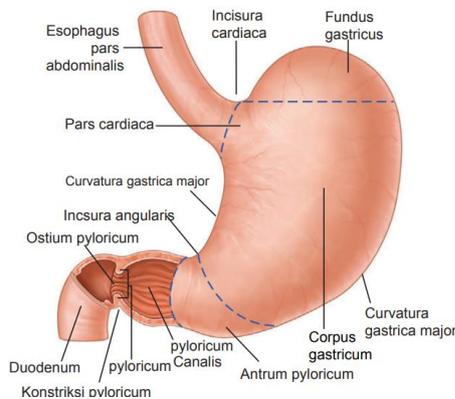
menetralsir radikal bebas melalui gugus OH fenolik.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih

jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi indometasin.

TINJAUAN PUSTAKA

Anatomi Lambung



Gambar 1. Anatomi Lambung

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

Kurvatura minor (*incisura angularis*) terletak pada sisi kanan dengan lekukannya yang menandakan awal dari pars pilorik (Paulsen & Waschke, 2019). Lambung terdiri dari 4 bagian utama, yaitu kardia, fundus, korpus, dan pilorik (Sherwood, 2018). Pada sebagian besar bagian lambung, tunika muskularis terdiri dari tiga lapisan otot, yaitu otot longitudinal, otot sirkular, dan otot *oblique* (Paulsen & Waschke, 2019).

Lambung memiliki tiga fungsi utama, yaitu menyimpan makanan sebelum diteruskan ke usus halus, mensekresikan cairan lambung yang mengandung HCl dan enzim pepsin, serta menghaluskan makanan melalui gerakan dan sekresi lambung hingga menjadi kimus yang dialirkan ke duodenum (Sherwood, 2018).

Terdapat empat proses pencernaan dasar yang terkait dengan lambung, yaitu *motilitas*, *sekresi*, *digesti*, dan *absorpsi* (Sherwood, 2018). Fungsi tambahan dari lambung adalah sekresi asam lambung. Proses sekresi asam lambung ini terdiri dari tiga fase, yaitu fase sefalik, fase lambung, dan fase usus. Lambung memiliki mekanisme perlindungan berupa sawar mukosa yang mencegah kerusakan lapisan lambung akibat asam (Sherwood, 2018).

Saluran pencernaan memiliki empat lapisan dinding yang menggambarkan struktur histologi dasar, yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. Mukosa (*tunica mucosa*) merupakan lapisan terdalam dari saluran

pencernaan yang terdiri dari epitel sebagai penutup dan kelenjar yang terhubung dengan lamina propria (lapisan jaringan ikat longgar di bawahnya). Muskularis mukosa adalah lapisan yang membatasi mukosa, tersusun dari otot polos sirkular (dalam) dan longitudinal (luar). Submukosa (*tela submucosa*) yang terletak di sebelah dalam lapisan mukosa, terdiri atas jaringan ikat longgar yang kaya akan vaskularisasi, sistem limfatik, dan pleksus saraf submukosa (*Meissner*) (Eroschenko, 2017).

Etiologi *Ulkus Gaster*

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

Manifestasi Klinis *Ulkus Gaster*

Sebagian besar penderita *ulkus gaster* mengalami dispepsia, yakni suatu kondisi pencernaan yang ditandai oleh berbagai gejala tidak nyaman seperti mual, muntah, perut kembung, nyeri ulu hati, sendawa, sensasi terbakar, rasa penuh di perut, dan cepat kenyang. Terdapat perbedaan yang signifikan dalam manifestasi nyeri antara *ulkus gaster* dan *ulkus duodenum*. Pada *ulkus gaster*, nyeri muncul setelah makan, sementara pada *ulkus duodenum*, nyeri cenderung berkurang setelah makan. Lokasi nyeri juga dapat membantu membedakan *ulkus gaster* dan *duodenum*. Nyeri *ulkus*

gaster biasanya terasa di sebelah kiri perut, sementara nyeri *ulkus duodenum* dirasakan di kanan garis tengah perut. Perluasan nyeri dari titik awal (*pointing sign*) ke punggung dapat mengindikasikan progresi penyakit *ulkus* atau komplikasi seperti penetrasi ke pankreas (Setiati *et al.*, 2014).

Tatalaksana *Ulkus Gaster*

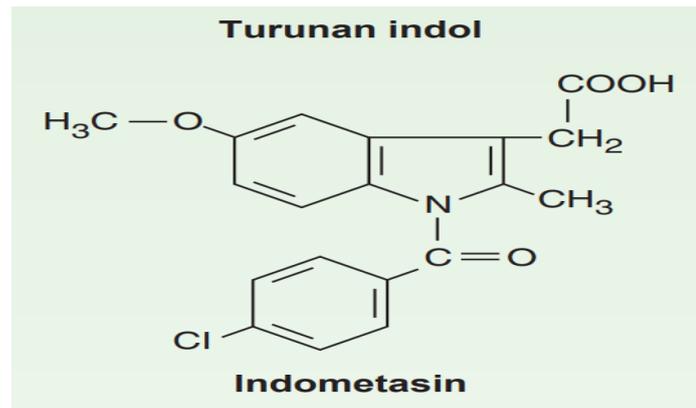
Berbagai terapi digunakan untuk mengurangi efek samping gastrointestinal akibat NSAID, seperti PPI, *misoprostol*, antagonis H₂, atau NSAID selektif COX-2. PPI lebih banyak dipilih dibanding antagonis H₂ untuk *ulkus peptikum* akut karena lebih efektif menyembuhkan dan meredakan gejala, bahkan pada *ulkus* yang masih aktif akibat aspirin atau NSAID lain (Katzung, 2018).

PPI sebaiknya dikonsumsi satu jam sebelum makan untuk menyesuaikan dengan puncak sekresi asam. Meski waktu paruhnya sekitar 1,5 jam, efeknya bertahan hingga 24 jam karena menghambat pompa proton secara ireversibel (Katzung, 2018).

Misoprostol, analog prostaglandin E, efektif mencegah *ulkus* akibat NSAID dan menurunkan risiko komplikasi hingga 50%. Meski disetujui FDA, penggunaannya terbatas karena efek samping dan frekuensi dosis yang tinggi (Katzung, 2018).

Indometasin

Indometasin adalah *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) derivat indol-asam asetat seperti yang terlihat pada Gambar 2 dan sudah dikenal sejak tahun 1963 untuk pengobatan artritis reumatoid dan sejenisnya (Gunawan *et al.*, 2016).



Gambar 2. *Indometasin* (Katzung, 2018)

Sebagian besar NSAID dimetabolisme melalui fase I dan II, terutama oleh enzim CYP3A dan CYP2C di hati, lalu diekskresikan melalui ginjal dan sebagian mengalami sirkulasi *enterohepatik*. Beberapa NSAID hanya mengalami *glukuronidasi* tanpa fase I (Katzung, 2018).

Indometasin diserap dengan baik, memiliki waktu paruh 4-5 jam, dan cepat mencapai puncak plasma dalam 2 jam. Sifat lipofiliknya memungkinkan penetrasi ke sawar darah otak dan konsentrasi tinggi dalam cairan *sinovial*. Meskipun memiliki waktu paruh singkat, obat ini tetap berada di sendi lebih lama dari yang diperkirakan (Gliszczynska dan Nowaczyk, 2021).

Indometasin tersedia dalam bentuk kapsul (25-75 mg), suspensi oral (25 mg/5 mL), suntikan IV (1 mg/vial), dan *supositoria rektal* (50 mg). Untuk mengurangi efek samping, obat diberikan dengan dosis efektif terendah, durasi sesingkat mungkin, dan bersama makanan (Villar-Martínez *et al.*, 2021).

Farmakodinamik

Indometasin bekerja dengan menghambat enzim COX secara kuat dan non-selektif, sehingga mengurangi sintesis prostaglandin dan tromboksan. Prostaglandin

berperan melindungi mukosa saluran cerna sebagai penghambatan COX, terutama COX-1 dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung (Katzung, 2018). COX-2 sendiri berperan dalam proses peradangan, nyeri, dan demam. Karena bersifat non-selektif, *Indometasin* berisiko lebih tinggi menimbulkan efek samping gastrointestinal dibanding NSAID selektif COX-2 (Lucas, 2016).

Indometasin juga meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) intraseluler, yang mengaktifkan NF- κ B melalui degradasi I κ B. Aktivasi NF- κ B memicu ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α . Kelebihan TNF- α menyebabkan aktivasi neutrofil dan pelepasan enzim proteolitik, yang dapat merusak jaringan dan memicu peradangan saluran cerna (Campbell & Perkins, 2006).

Radikal Bebas

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

Ketidakeimbangan antara antioksidan dan radikal bebas, dengan dominasi radikal bebas, dapat menyebabkan kerusakan pada molekul organisme dan menghasilkan stres oksidatif yang akan merusak sel tubuh. Ketidakeimbangan ini juga merusak struktur membran *lipid bilayer* yang berkontribusi pada terjadinya peroksidasi lipid (Mansouri *et al.*, 2018).

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

Antioksidan

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

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

Vitamin C atau L-asam askorbat adalah jenis antioksidan alami yang paling sering digunakan sebagai suplementasi dimana terbukti efektif dalam menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS).

Vitamin C juga merupakan senyawa pembanding yang umum digunakan dalam evaluasi aktivitas antioksidan *in vitro* dan *in vivo* karena profil toksisitasnya yang rendah. Vitamin C berperan krusial dalam sistem pertahanan antioksidan endogen (Dianatasya *et al.*, 2020).

Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

Tanaman *Syzygium aqueum* yang berasal dari suku jambu-jambuan (*Myrtaceae*), secara umum dikenal di Indonesia sebagai jambu air (Anggrawati, 2018).

Tanaman jambu air kaya akan senyawa yang menunjukkan aktivitas farmakologi yang baik, menjadikannya salah satu pilihan untuk digunakan sebagai obat herbal. Daun jambu air mengandung sejumlah besar senyawa seperti flavonoid, fenolik, dan tanin yang berfungsi sebagai penyalur antibakteri (Lase *et al.*, 2023).

Flavonoid merupakan kelompok produk alami yang masuk dalam kelas metabolit sekunder tumbuhan dan memiliki struktur polifenol. Di bidang kesehatan, flavonoid dikenal sebagai agen antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan antidiabetes (Panche *et al.*, 2016).

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dikenal juga sebagai tikus Norwegia, sering dijadikan subjek eksperimen sebagai hewan percobaan atau hewan laboratorium. Penggunaan tikus putih dalam eksperimen dikarenakan kemiripan organ tubuhnya dengan organ tubuh manusia (Liss *et al.*, 2015).

Beberapa keunggulan tikus putih sebagai hewan uji dalam penelitian meliputi cepatnya proses perkembangbiakan, ukuran yang lebih besar dibandingkan mencit,

serta kemudahan dalam pemeliharaan dalam jumlah besar (Frianto *et al.*, 2015). Sebagai model hewan percobaan, tikus putih memiliki reputasi baik karena mudah ditangani dan menghasilkan hasil yang konsisten serta dapat dipercaya (Idrus *et al.*, 2016).

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

Rumusan masalah dan Tujuan Penelitian

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

Adapun tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi *Indometasin*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorik dengan rancangan *randomized post-test only control group* untuk menguji efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan galur wistar akibat induksi *Indometasin*. Penelitian dilaksanakan September-Desember

2024. Determinasi tumbuhan dan ekstraksi dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA. Pemeliharaan tikus di *animal house*, Fakultas Kedokteran. Terminasi hewan dan pengamatan preparat lambung di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kerusakan lambung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar akibat *Indometasin*.

Populasi penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Sampel yang digunakan adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang dimaksud ialah Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar; Berjenis kelamin jantan; Memiliki berat 150-200 gram; Usia 6-8 minggu; dan Kesehatan umum baik (bergerak aktif, mata jernih, rambut tidak kusam, rontok, dan botak). Kriteria Eksklusi yang dimaksud ialah Tikus tampak sakit (gerak tidak aktif, tidak mau makan, rambut kusam dan rontok) terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi laboratorium dan Tikus mati ditengah waktu penelitian.

Teknik *simple random sampling* digunakan dengan melibatkan 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok (masing-masing 5 ekor) berdasarkan rumus Federer (1967). Tiga kelompok sebagai Kontrol normal (K0) hanya diberi makan dan minum, Kontrol negatif (K-) diberi *Indometasin* 30 mg/kgBB per oral selama 14 hari, dan kontrol positif (K+) diberi *Indometasin* 30 mg/kgBB dan vitamin C 9 mg/kgBB per oral selama 14 hari. Tiga kelompok lainnya sebagai Perlakuan 1 (P1) diberikan *Indometasin* 30 mg/kgBB per oral dan ekstrak daun

jambu air 100 mg/kgBB, Perlakuan 2 (P2) *Indometasin* 30 mg/kgBB per oral dan ekstrak 300 mg/kgBB, dan Perlakuan 3 (P3) *Indometasin* 30 mg/kgBB per oral dan ekstrak 900 mg/kgBB, semuanya diberikan selama 14 hari.

Pada hari ke-15, tikus dianestesi menggunakan kloroform melalui metode inhalasi dengan kapas, lalu dilakukan euthanasia tahap kedua dengan metode *exsanguination* (pengeluaran darah) melalui *diseksi vena cava, aorta abdominalis, vena jugular*, atau *arteri karotis*. Setelah dipastikan mati melalui pengecekan pernapasan dan denyut nadi, tikus kemudian dibedah untuk diambil organ lambungnya.

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung. Metode pembuatan preparat histopatologi melalui tahapan *fiksasi, trimming/sampling, dehydration, clearing, impregnation, embedding,*

cutting, staining dengan *hermatoksilin eosin, mounting*, hingga pembacaan slide.

Data yang didapatkan kemudian diolah melalui langkah-langkah *editing, coding, data entry*, dan tabulasi data. Data kemudian dianalisis menggunakan analisis univariat (uji normalitas *Saphiro-Wilk* dengan transformasi data *square root*) dan bivariat (uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*). Data statistik pada penelitian ini diolah menggunakan aplikasi pengolah data statistik.

HASIL PENELITIAN

Analisis Skor Kerusakan Lambung Tikus

Kerusakan histopatologi lambung tikus putih dianalisis secara mikroskopis menggunakan skoring *Barthel et al.*, (2003) pada lima lapang pandang berbeda yang kemudian dihitung skor kerusakan mukosa lambungnya.

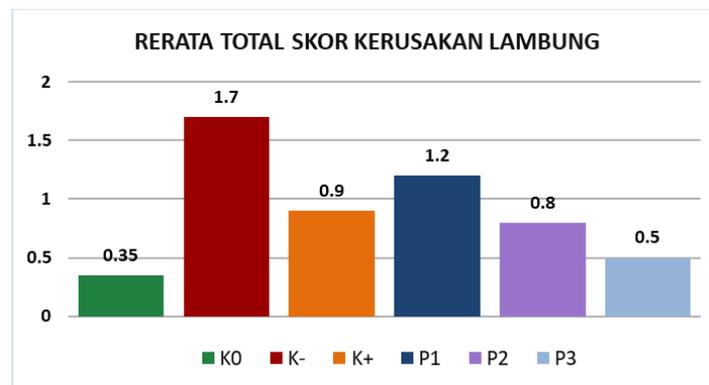
Tabel 1. Skoring Kerusakan Epitel Lambung

Skor	Kerusakan Epitel	Kriteria
0	Normal	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi	Jika terjadi kerusakan atau pengangkatan sedikit pada sel epitel mukosa lambung.
2	Erosi	Jika terdapat gap 1-10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang.
3	Ulserasi	Jika terdapat gap >10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang.

Tabel 2. Data Skoring Kerusakan Mukosa Lambung

Kelompok Perlakuan	n	Lapang Pandang					Total	Mean
		I	II	III	IV	V		
K(0)	1	1	0	1	0	1	3	0.6
	2	0	0	1	0	0	1	0.2
	3	0	1	1	0	0	2	0.4
	4	0	0	0	0	1	1	0.2
K(-)	1	2	2	2	2	2	10	2
	2	2	2	2	1	2	9	1.8
	3	1	1	1	1	2	6	1.2

	4	2	2	2	2	1	9	1.8
K(+)	1	1	0	1	1	1	4	0.8
	2	0	1	1	1	1	4	0.8
	3	1	1	2	1	1	6	1.2
	4	1	1	1	0	1	4	0.8
P1	1	2	2	2	2	2	10	2
	2	2	2	1	1	1	7	1.4
	3	0	0	0	1	2	3	0.6
	4	1	1	0	1	1	4	0.8
P2	1	0	1	1	1	0	3	0.6
	2	2	1	1	2	1	7	1.4
	3	1	1	0	1	0	3	0.6
	4	1	1	0	0	1	3	0.6
P3	1	1	1	1	1	1	5	1
	2	0	0	1	1	0	2	0.4
	3	0	1	0	0	1	2	0.4
	4	1	0	0	0	0	1	0.2

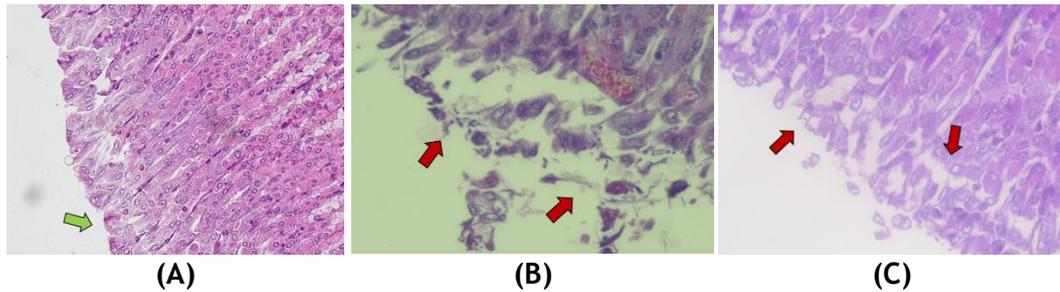


Gambar 3. Rerata Total Skor Kerusakan Lambung

Berdasarkan data rerata total skor kerusakan lambung yang dapat dilihat pada Gambar 3, skor tertinggi dimiliki oleh kelompok K(-) yang diberikan *Indometasin* dengan dosis 30 mg/kgBB dan skor terendah dimiliki oleh kelompok K(0) yang hanya diberikan makan dan minum secara *ad libitum*. Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun jambu air dengan dosis

bertingkat, yaitu 100 mg/kgBB (P1), 300 mg/kgBB (P2), dan 900 mg/kgBB (P3) memperlihatkan rerata total skor yang semakin menurun seiring dengan meningkatnya dosis ekstrak daun jambu air dibandingkan dengan total skor pada kelompok K(-). Sedangkan untuk kelompok K(+) memiliki rerata total skor yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P2 dan P3.

Hasil Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Kelompok Kontrol

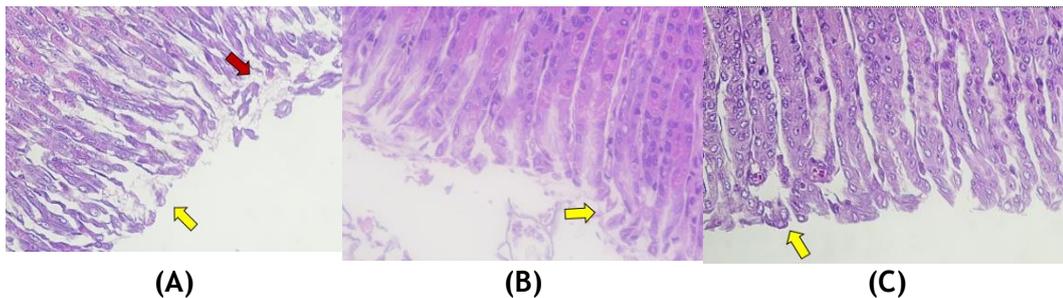


Gambar 4. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok K0 (A), K- (B), dan K+ (C) dengan Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* (HE) Perbesaran 400x.

Pada gambaran histopatologi lambung tikus kelompok normal (Gambar 4A) menunjukkan epitel mukosa lambung yang intak (panah hijau), tidak terdapat deskuamasi, erosi, dan ulserasi pada epitel mukosa lambung. Adapun untuk kelompok kontrol negatif (Gambar 4B) terdapat perubahan pada

mukosa lambung berupa erosi (panah merah) dan tidak ditemukan adanya ulserasi pada mukosa lambung tikus. Begitu pula dengan kelompok kontrol positif (Gambar 4C), terdapat perubahan pada mukosa lambung berupa erosi (panah merah) dan tidak ditemukan adanya ulserasi pada mukosa lambung tikus.

Hasil Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Kelompok Perlakuan



Gambar 5. Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P1 (A), P2 (B), dan P3 (C) dengan Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* (HE) Perbesaran 400x.

Pada gambaran histopatologi lambung tikus kelompok perlakuan 1 (Gambar 5A), terlihat adanya deskuamasi (panah kuning) dan erosi (panah merah) pada epitel mukosa lambung. Sedangkan pada kelompok perlakuan 2 (Gambar 5B), ditemukan adanya gambaran deskuamasi yang ditunjukkan panah kuning. Tidak

ditemukan adanya ulserasi pada mukosa lambung di kelompok P2. Adapun kelompok perlakuan 3 (Gambar 5C), tampak adanya deskuamasi (panah kuning) di beberapa bagian, namun tidak ditemukan adanya erosi maupun ulserasi.

Hasil Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung sebagai bentuk validasi dalam menggunakan tanaman yang sesuai dengan tujuan Hasil Rendemen Ekstrak

penelitian. Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman yang peneliti gunakan dalam penelitian adalah benar merupakan tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) sesuai dengan keterangan determinasi.

Tabel 3. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

Jenis Sampel	Berat Simplisia	Berat Ekstrak	Rendemen
Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i>)	1000 gram	110,62 gram	11,062 %

Hasil rendemen ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum*) tercantum dalam Tabel 3. Rendemen dikatakan baik jika nilainya lebih dari 10%. Oleh karena itu, hasil

rendemen ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dapat dinyatakan baik karena hasil rendemen >10% (Subaryanti *et al.*, 2022).

Tabel 4. Uji Fitokimia Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*)

Jenis Uji	Hasil	Keterangan
Flavonoid	+	Positif, terdapat perubahan warna menjadi kuning kemerahan
Terpenoid	-	Negatif, tidak terjadi perubahan warna menjadi merah keunguan
Fenol	+	Positif, terdapat perubahan warna menjadi kuning kecoklatan
Tanin	+	Positif, terdapat perubahan warna menjadi hijau/biru kehitaman
Saponin	+	Positif, terdapat busa yang tidak hilang selama 30 detik
Alkaloid (Mayer)	+	Positif, terdapat endapan berwarna kuning
Alkaloid (Dragendorf)	+	Positif, terdapat endapan berwarna jingga
Alkaloid (Bouchardat)	+	Positif, dapat endapan berwarna coklat kehitaman
Steroid	+	Positif, terdapat perubahan warna menjadi hijau

Uji fitokimia dilakukan pada 4 Oktober 2024 di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung. Uji fitokimia dilakukan sebagai bentuk validasi kandungan metabolik sekunder ekstrak daun jambu air

(*Syzygium aqueum*) secara kualitatif. Hasil uji fitokimia ekstrak daun jambu air mengandung beberapa kandungan metabolik sekunder seperti flavonoid, fenol, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid.

Hasil Analisis Bivariat

Tabel 5. Hasil Uji *Mann-Whitney* Terhadap Skor Kerusakan Lambung

Kelompok	K(0)	K(-)	K(+)	P1	P2	P3
K(0)	-					
K(-)	0.019*	-				
K(+)	0.017*	0.025*	-			
P1	0.028*	0.306	0.645	-		
P2	0.044*	0.037*	0.225	0.215	-	
P3	0.544	0.019*	0.137	0.081	0.137	-

Tabel 5 menunjukkan hasil analisis bivariat berupa perbandingan kelompok K(0) dengan kelompok lain didapatkan hasil terdapat perbedaan signifikan antara kelompok K(0) dengan kelompok K(+), K(-), P1, dan P2. Sedangkan pada kelompok P3, tidak terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok K(0). Kelompok K(-) memiliki perbedaan signifikan

dengan hampir seluruh kelompok kecuali kelompok P1. Pada kelompok K(+) terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok K(0) dan K(-), namun tidak terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok P1, P2, dan P3. Sedangkan pada kelompok perlakuan, tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan P1, P2, dan P3.

PEMBAHASAN

Kerusakan Histopatologi Lambung

Kerusakan histopatologi lambung tikus putih dianalisis secara mikroskopis menggunakan skoring Barthel et al. (2003) pada lima lapang pandang berbeda yang kemudian dihitung skor kerusakan mukosa lambungnya. Pada kelompok kontrol negatif (K-) yang diberikan *Indometasin* 30 mg/kgBB ditemukan adanya deskuamasi dan erosi mukosa lambung dengan skor kerusakan mukosa lambung tertinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil analisis menggunakan uji *Post Hoc Mann-Whitney* menunjukkan bahwa kelompok K(-) memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok K(0). Hal ini berarti bahwa pemberian *Indometasin* terbukti dapat merusak mukosa lambung dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan makan dan minum. Sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan *Indometasin* dengan dosis 30

mg/kgBB, menunjukkan adanya kerusakan mukosa lambung akibat penghambatan enzim siklooksigenase oleh *Indometasin* (Mustaqim et al., 2018).

Terdapat dua mekanisme *Indometasin* dalam merusak mukosa lambung, yaitu iritasi yang bersifat lokal dan sistemik (Gunawan et al., 2016). Mekanisme pertama kerusakan mukosa terjadi secara lokal akibat sifat lipofilik dan asam yang dimiliki beberapa *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) seperti *Indometasin*. Sifat ini mempermudah *trapping* ion hidrogen ke mukosa yang dapat menimbulkan ulserasi (Amrulloh & Utami, 2016). *Indometasin* yang bersifat asam lemah, akan membentuk partikel yang tidak terionisasi ketika berada di lingkungan lambung yang lumennya bersifat asam (pH < 3). Partikel *Indometasin* ini dengan mudah dapat berdifusi melalui membran lipid ke

dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion hidrogen. Di dalam epitel lambung, suasana netral menyebabkan partikel obat yang mengalami difusi akan terperangkap dalam sel epitel sehingga terjadi akumulasi obat pada epitel mukosa (Raehana, 2021). Akumulasi partikel obat di epitel mukosa lambung akan memicu respon inflamasi yang kemudian menyebabkan kerusakan mukosa lambung dan berujung pada gastritis akut/kronik dan *ulkus peptikum* (Makmun, 2021).

Iritasi lokal ini akan diikuti oleh mekanisme kedua, yaitu iritasi yang bersifat sistemik. Sebagai NSAID non-selektif, *Indometasin* bekerja dengan menghambat biosintesis prostanooid melalui aktivitasnya pada enzim *cyclooxygenase* (COX)-1 dan COX-2. Meskipun demikian, *Indometasin* menunjukkan efektivitas yang lebih besar dalam penghambatan COX-1 (Katzung, 2018). Penghambatan enzim COX-2 terbukti efektif mengurangi tanda dan gejala inflamasi karena mekanisme kerjanya yang dipicu oleh inflamasi dan distribusi enzim ini yang hanya terdapat di beberapa jaringan. Sedangkan, enzim COX-1 terdapat di hampir semua sel termasuk sel epitel gastrointestinal dan berfungsi sebagai sitoproteksi mukosa lambung. Oleh karena itu, penghambatan COX-1 dapat menimbulkan iritasi hingga mengikis mukosa lambung (Drini, 2017).

Enzim COX-1 memiliki peran penting dalam jalur metabolisme asam arakidonat dengan mengkatalis perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan. Inhibisi COX-1 oleh NSAID akan menyebabkan supresi produksi prostaglandin dan penurunan faktor defensif (sekresi mukus dan bikarbonat) yang pada akhirnya mengurangi efektivitas membran

pelindung untuk mempertahankan integritas mukosa (Makmun, 2021). Mekanisme ulserogenik NSAID diawali dengan penghambatan sintesis prostaglandin, yang kemudian mengakibatkan kerusakan endotel vaskular, penurunan aliran darah, pembentukan mikrotrombus obstruktif, dan aktivasi neutrofil (Ulucan, 2020).

Mukosa lambung yang kehilangan proteksi dari faktor iritan saat sekresi bikarbonat menurun, menyebabkan permeabilitas sawar epitel lambung meningkat dan memungkinkan difusi balik asam lambung (Setiati *et al.*, 2014). Pelepasan histamin menyebabkan peningkatan sekresi asam dan pepsin, serta peningkatan permeabilitas kapiler (Parhan dan Gulo, 2019). Peningkatan permeabilitas kapiler menyebabkan edema dan hilangnya protein plasma di mukosa, yang selanjutnya dapat meningkatkan risiko perdarahan interstisial dan hemoragik (Raehana, 2021). Pengikisan mukosa lambung dapat menyebabkan terjadinya pelepasan epitel, erosi, ulserasi dan perdarahan lambung yang merupakan tanda awal dari *ulkus peptikum* (Katzung, 2018). Kerusakan mukosa lambung yang ditemukan pada kelompok K(-) berupa deskuamasi dan erosi disebabkan oleh pemberian *Indometasin*. Efek samping penggunaan *Indometasin* ini utamanya disebabkan karena inhibisi enzim COX-1.

Kelompok K(0) dengan pemberian makan dan minum standar, memiliki skor kerusakan mukosa terendah dengan hanya ditemukan adanya deskuamasi epitel dan tidak ditemukan erosi maupun ulserasi pada epitel mukosa lambung. Deskuamasi adalah pelepasan sel epitel sebagai mekanisme pertahanan jaringan tubuh terhadap suatu iritan atau

sebagai proses fisiologis (Dorland, 2018). Sel punca yang ditemukan di foveola gastrika dengan cepat membelah dan berperan sebagai sel induk bagi seluruh sel baru di mukosa lambung. Pembelahan sel punca menghasilkan sel anak yang bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel permukaan, sel chief, atau sel parietal di mukosa lambung (Hartanto *et al.*, 2018).

Melalui proses regenerasi ini, mukosa lambung diperbarui setiap sekitar tiga hari sekali. Pergantian sel yang cepat merupakan mekanisme pertahanan penting terhadap kerusakan sel mukosa akibat keasaman lambung yang tinggi, inilah yang disebut dengan deskuamasi fisiologis (Sherwood, 2018). Sehingga, deskuamasi yang ditemukan pada kelompok kontrol normal merupakan respon fisiologis dan bukan disebabkan karena induksi *Indometasin*.

Kelompok K(+) diberikan perlakuan berupa *Indometasin* 30 mg/kgBB dan vitamin C 9 mg/kgBB. Berdasarkan uji *Post Hoc Mann-Whitney*, kelompok K(+) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok K(-). Hal ini dapat diartikan bahwa kelompok K(+) bersifat gastroprotektif. Selanjutnya, kelompok K(+) tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok P1, P2, dan P3. Dapat diartikan bahwa pada penelitian ini, pemberian ekstrak daun jambu air dan vitamin C sama-sama memberikan efek gastroprotektif yang dapat mencegah terjadinya kerusakan mukosa lambung akibat induksi *Indometasin*.

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme pengikatan radikal dan molekul yang sangat reaktif, sehingga dapat meminimalisir kerusakan sel (Idrus *et al.*, 2016). Efek protektif antioksidan berasal dari

kemampuannya untuk menstabilkan radikal bebas dengan mendonorkan elektronnya, sehingga dapat menghambat reaksi berantai pembentukan radikal bebas dan mencegah stres oksidatif (Sylviana *et al.*, 2017). Sifat antioksidan yang terkandung dalam vitamin C memungkinkannya untuk bereaksi secara kimiawi dengan sebagian besar radikal bebas dan oksidan yang ada didalam tubuh (Yimcharoen *et al.*, 2019). Selain itu, studi menggunakan plasma manusia membuktikan bahwa vitamin C efektif dalam menghambat peroksidasi lipid yang diinduksi oleh akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Wibawa *et al.*, 2020). Sehingga, penggunaan vitamin C yang sudah secara umum digunakan sebagai antioksidan, terbukti mencegah kerusakan mukosa lambung akibat pemberian *Indometasin*.

Kelompok P1, P2, dan P3 diberikan perlakuan berupa *Indometasin* 30 mg/kgBB dan ekstrak daun jambu air selama 14 hari dengan dosis 100 mg/kgBB (P1), 300 mg/kgBB (P2), dan 900 mg/kgBB (P3). Berdasarkan uji *Post Hoc Mann-Whitney*, kelompok P1 tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok K(-). Hal ini dapat diartikan bahwa ekstrak daun jambu air dengan dosis 100 mg/kgBB tidak memiliki efek gastroprotektif yang signifikan.

Berbeda dengan kelompok P1, kelompok P2 dan P3 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok K(-). Hal ini dapat diartikan bahwa ekstrak daun jambu air dengan dosis 300 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB bersifat gastroprotektif. Apabila kelompok P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok K(0), kelompok P2 memiliki perbedaan yang signifikan sedangkan kelompok P3 tidak memiliki perbedaan signifikan

dengan kelompok K(0). Maka, gambaran histopatologi kelompok P3 lebih mendekati gambaran kontrol normal dan lebih bersifat gastroprotektif dibanding kelompok P2. Oleh karena itu, menurut penelitian ini ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dengan dosis 900 mg/kgBB paling baik dalam mencegah kerusakan lambung yang diinduksi *Indometasin* dibandingkan dengan ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) dengan dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB.

Efek gastroprotektif ekstrak daun jambu air dikaitkan dengan kandungan senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan (Shofiatun & Wulandari, 2021). Antioksidan eksogen dari sumber alam dapat diperoleh melalui konsumsi makanan yang kaya akan senyawa fenolik, flavonoid, β karoten, vitamin C dan E, serta mineral seperti seng (Zn) dan selenium (Se) (Auliasari et al., 2019). Daun jambu air (*Syzygium aqueum*) merupakan sumber antioksidan alami, dengan flavonoid sebagai salah satu metabolit sekunder utamanya (Agustina et al., 2018).

Flavonoid dari kelompok senyawa fenolik, memiliki sifat antioksidan yang kuat (Musdja et al., 2018). Aktivitas antioksidan dalam flavonoid berfungsi untuk mencegah kerusakan komponen seluler yang diakibatkan oleh reaksi kimia yang melibatkan radikal bebas (Bratovcic, 2020). Radikal bebas yang bersifat sangat reaktif disebabkan oleh adanya elektron tidak berpasangan pada struktur atom atau molekulnya. Jumlah radikal bebas yang tidak terkendali dapat mengakibatkan kerusakan jaringan normal, peroksidasi lipid membran sel, disfungsi sel endotel vaskular, peningkatan sintesis prostaglandin,

dan peningkatan stres oksidatif (Mansouri et al., 2018).

Reaksi berantai radikal bebas dapat dihentikan dengan cara menabrakkannya pada molekul lain, sehingga membentuk molekul baru yang lebih stabil (Murray et al., 2015). Terdapat beberapa mekanisme kerja antioksidan dalam meredam oksidan dan/atau radikal bebas (Handajani, 2019). Flavonoid menetralkan radikal bebas dengan mendonorkan satu elektronnya, sehingga dapat menstabilkan radikal. Selain itu, flavonoid juga mencegah kerusakan oksidatif dengan cara menstabilkan ROS dan menghilangkan spesies pengoksidasi dari senyawa xenobiotik. (Husna et al., 2022). Flavonoid meningkatkan pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif dengan mengaktifkan enzim endogen seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), yang merupakan *free radical scavenger* (Adinortey et al., 2020). Ekstrak daun jambu air dapat memproteksi mukosa lambung dengan menghambat peningkatan ROS sehingga dapat menjaga pertahanan mukosa lambung. Adapun kandungan zat aktif daun jambu air yang dapat melindungi mukosa lambung adalah flavonoid.

Keterbatasan Penelitian

Peneliti memiliki keterbatasan dalam melaksanakan penelitian, diantaranya Peneliti mengalami kesulitan dalam memperoleh *Indometasin*, sehingga untuk penelitian berikutnya dapat menggunakan NSAID non-selektif lain yang umum digunakan masyarakat; Uji fitokimia ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) hanya dilakukan secara kualitatif, sehingga peneliti tidak dapat mengetahui secara pasti banyaknya kandungan senyawa di dalam ekstrak secara kuantitatif; dan Penelitian ini tidak mengidentifikasi bagian lain dari tanaman jambu air (*Syzygium*

aqueum) seperti akar, batang, buah dan bunga, sehingga untuk penelitian berikutnya dapat diteliti bagian lain dari tanaman jambu air (*Syzygium aqueum*) yang memiliki potensi gastroprotektor.

KESIMPULAN

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

SARAN

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

Uji Etik

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

DAFTAR PUSTAKA

- Adinortey, M. B., Ansah, C., Aboagye, B., Sarfo, J. K., Martey, O., & Nyarko, A. K. (2020). Flavonoid-Rich Extract Of *Dioscorea Rotundifolia* Whole Plant Protects Against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Damage. *Biochemistry Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7656127>
- Agustina, E., Andiarna, F., Lusiana, N., Purnamasari, R., & Hadi, M. I. (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. <https://doi.org/10.29080/Biotropic.2018.2.2.108-118>
- Alwi, I., Salim, S., Hisayat, R., Kurniawan, J., & Tahapary, D. L. (2015). *Penatalaksanaan Di Bidang Ilmu Penyakit Dalam Panduan Praktik Klinis* (1st Ed.). Interna Publishing.
- Amrulloh, F., & Utami, N. (2016). Hubungan Konsumsi OAINS Terhadap Gastritis. *Majority*, 5(5), 18-21.
- Anggrawati, P. Z. M. R. (2018). Review Artikel: Kandungan Senyawa Kimia Dan Bioaktivitas Dari Jambu Air (*Syzygium Aqueum* Burn. F. Alston). *Farmaka*, 14(2), 331-334.
- Ansory, H. M., Binugraheni, R., & Anas, A. K. (2016). Penentuan Kadar Vitamin C Dan Aktivitas Antioksidan Buah *Carica (Vasconcellea Cundinamarcensis)* Wonosobo. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(1), 58-63.
- 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. <https://doi.org/10.52434/Jfb.v7i2.495>
- Barthel, M., Hapfelmeier, S., Quintanilla-Martínez, L., Kremer, M., Rohde, M., Hogardt, M., Pfeffer, K., Rüssmann, H., & Hardt, W.-D. (2003). Pretreatment Of Mice With Streptomycin Provides A *Salmonella* Enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis Of Both Pathogen And Host. *Infection And Immunity*, 71(5), 2839-2858. <https://doi.org/10.1128/iai.71.5.2839-2858.2003>
- Bratovic, A. (2020). Antioxidant Enzymes And Their Role In Preventing Cell Damage. *Acta Scientifci Nutritional Health*, 4(3), 01-07. <https://doi.org/10.31080/Asnh.2020.04.0659>
- Campbell, K. J., & Perkins, N. D. (2006). Regulation Of Nf-Kb Function. *Biochemical Society Symposia*, 73, 165-180.
- Darmadi, & Nasution, S. A. (2024). Perdarahan Saluran Cerna Atas. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan Dan Kedokteran*, 2(1), 193-207.
- Dewi, N. P., Afifah, A. S., Tandi, J., & Yusriadi. (2018). Efek Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium Aqueum* (Burm. F.) Alston) Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 15(1), 18-26.
- Dianatasya, A., Khanifah, F., & Dewi, R. S. (2020). Analisa Kadar Vitamin C Infused Water Bunga Telang (*Clitoria Ternatea*) Dan Lemon (*Citrus Limon*). *Karya Tulis Ilmiah*.
- Dorland, N. (2018). *Kamus Saku Kedokteran Dorland*. Egc.
- Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. M. (2019). *Gray Dasar-Dasar Anatomi* (2nd Ed.). Elsevier.
- Drini, M. (2017). Peptic Ulcer Disease And Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Australian Prescriber*, 40(3), 91-93. <https://doi.org/10.18773/Austprescr.2017.037>
- Eroschenko, V. P. (2017). *Atlas Histologi Difiore : Dengan Korelasi Fungsional (Kedokteran Umum)* (11th Ed.). Egc : Jakarta.
- Gliszczynska, A., & Nowaczyk, M. (2021). Lipid Formulations And Bioconjugation Strategies For Indomethacin Therapeutic Advances. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(6). <https://doi.org/10.3390/Molecules26061576>
- Gunawan, S. G., Setiabudy, R., Nafri, & Instiaty. (2016). *Farmakologi Dan Terapi Edisi 6* (6th Ed.).
- Handajani, F. (2019). *Oksidan Dan Anti Oksidan Pada Beberapa Penyakit Dan Proses Penuaan* (1st Ed.). Zifatama Jawa.
- Hartanto, B. A., Carolia, N., Maulana, M., Kunci, K., & Histopatologi, : (2018). Pengaruh Ekstrak Etanol 96% Biji Jengkol (*Pithecollobium Jiringa*) Pengaruh Ekstrak Etanol 96% Biji Jengkol (*Pithecollobium Jiringa*) Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Dan Berat Gaster Tikus Putih. 7, 49-55.
- Husna, P. A. U., Kairupan, C. F., & Lintong, P. M. (2022). Tinjauan Mengenai Manfaat Flavonoid Pada Tumbuhan Obat Sebagai Antioksidan Dan Antiinflamasi. *Ebiomedik*, 10(1), 76-83.
- Irramah, M. (2017). Pengaruh

- Uncaria Gambir Roxb Terhadap Ulkus Gaster Dan Kadar Malondialdehid Hewan Coba Yang Diinduksi Etanol. *Majalah Kedokteran Andalas*, 40(1), 1. <https://doi.org/10.22338/Mka.V40.I1.P1-10.2017>
- Katzung, B. G. (2018). Basic & Clinical Pharmacology. In *Mcgraw-Hill Education* (14th Ed.).
- Lase, F., Lubis, N., & Harahap, A. S. (2023). Ekoenzim Dan Pengaruhnya Terhadap Pertumbuhan Stek Jambu Air Madu Deli Hijau (*Syzygium Aqueum*). *Tahta Media Group*, 54.
- Liss, C., Litwak, K., Tilford, D., & Reinhardt, V. (2015). Rats. Dalam: *Animal Welfare Institute. Comfortable Quarters For Laboratory Animals. Edisi Ke-10. Washington Dc: Animal Welfare Institute. Hlm, 20.*
- Loeffeld, R., Liberov, B., & Dekkers, P. (2016). Peptic Ulcer Disease: A Vanishing Disease. *Journal Of Gastric Disorders And Therapy*, 2(4), 15-17. <https://doi.org/10.16966/2381-8689.123>
- Lucas, S. (2016). The Pharmacology Of Indomethacin. *Headache*, 56(2), 436-446. <https://doi.org/10.1111/Head.12769>
- Mehreen, T., Aamir, S., Shah, N. A., Shahid, M., Javed, I., Roghani, M., Roghani, A., & Roghani, F. (2022). Effect Of The Flavonoid 6-Aminoflavone In Aspirin-Induced Gastric Ulcer In Sprague-Dawely Rats: A Histomorphological Study. *Journal Of Ayub Medical College*, 34(4), 940-943. <https://doi.org/10.55519/Jamc-04-S4-10369>
- Murray, K., David, A., Kathleen, M., Peter, J., Victor, W., & Anthony, W. (2015). *Harper's Illustrated Biochemistry* (30th Ed.). The Mcgraw-Hill Companies.
- Musdja, M. Y., Rahman, H. A., & Hasan, D. (2018). Antioxidant Activity Of Catechins Isolate Of Uncaria Gambier Roxb In Male Rats. *Life: International Journal Of Health And Life-Sciences*, 4(2), 34-46. <https://doi.org/10.20319/Lijhls.2018.42.3446>
- Mustaqim, A., Asri, A., & Almurdi, A. (2018). Pengaruh Pemberian Gel Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar Yang Diinduksi Indometasin. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6(3), 641. <https://doi.org/10.25077/Jka.V6i3.751>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An Overview. *Journal Of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/Jns.2016.41>
- Parhan, & Gulo, A. Y. (2019). Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lambung Terhadap Pemberian Berbagai Golongan Nsaid Pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 1(2).
- Paulsen, F., & Waschke, J. (2019). *Atlas Sobotta* (24th Ed.). Egc : Jakarta.
- Pratama, H. (2016). Eradikasi Helicobacter Pylori. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(8), 1-3. <https://doi.org/10.55175/Cdk.V43i8.94>
- Raehana, N. S. (2021). Efek Gastroprotektif Pemberian Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) Dari Ulkus Lambung Yang Diinduksi Oleh Nsaid. *Jurnal Medika Hutama*, 2(4), 1053-1059.

- Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2015). Biokimia Harper Edisi 30. In *Harper's Illustrated Biochemistry* (30th Ed.). Egc : Jakarta.
- Shofiatun, M., & Wulandari, R. L. (2021). Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Buah Labu Kuning (*Cucurbita Moschata* (Duch.) Poir) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aspirin. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, *17*(2), 79. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v17i2.4071>
- Simanjuntak, S. G. U., & Siahaan, J. M. (2018). Patofisiologi Gastropati Nsaid. *Majalah Ilmiah Methoda*, *8*(2), 73-82.
- Sylviana, N., Gunawan, H., Lesmana, R., Purba, A., & Akbar, I. B. (2017). The Effect Of Astaxanthin And Regular Training On Dynamic Pattern Of Oxidative Stress On Male Under Strenuous Exercise. *Indonesian Journal Of Clinical Pharmacy*, *6*(1), 46-54. <https://doi.org/10.15416/ljcp.2017.6.1.46>
- Tjokroprawiro, A., Setiawan, P. B., Santoso, D., Soegiarto, G., & Rahmawati, L. D. (2015). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. In *Airlangga University Press (Aup)* (2nd Ed.).
- Ulucan, A. (2020). Etiopathogenesis Of Peptic Ulcers And Prostaglandin Relationship. *Van Medical Journal*, *27*(2), 238-245. <https://doi.org/10.5505/vtd.2020.35744>
- Valentine, P. F., & Tina, R. (2016). Pengaruh Polimorfisme Cyp2c9*2 Dan Cyp2c9*3 Terhadap Resiko Pendarahan Saluran Gastrointestinal Terapi Nsaid. *Farmaka Suplemen*, *14*(1), 1-15.
- Villar-Martínez, M. D., Moreno-Ajona, D., Chan, C., & Goadsby, P. J. (2021). Indomethacin-Responsive Headaches—A Narrative Review. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*, *61*(5), 700-714.
- Wibawa, J. C., Arifin, M. Z., & Herawati, L. (2020). Dukungan Sosial Orang Tua Dan Self-Esteem (Penelitian Terhadap Tim Kabupaten Sumedang Di Ajang O2sn Jawa Barat). *Jossae: Journal Of Sport Science And Education*, *5*(1), 57-63. <https://doi.org/10.26740/jossae.v5n1.p1-11>
- Yimcharoen, M., Kittikunnathum, S., Suknikorn, C., Nak-On, W., Yeethong, P., Anthony, T. G., & Piyawan, B. (2019). Effects Of Ascorbic Acid Supplementation On Immune Status In Healthy Women Following A Single Bout Of Exercise. *Journal Of The International Society Of Sports Nutrition*, *16*(2), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11332-020-00726-3>
- Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., & Piao, G. (2016). The Traditional Medicine And Modern Medicine From Natural Products. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *21*(5). <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>