



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JATI BELANDA
(*Guazuma ulmifolia* Lamk) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM TIKUS WISTAR**

**ARTIKEL
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :

AINUN RAHMASARI GUMAY

NIM. G2A 004 008

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2008

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah disetujui oleh Dosen Pembimbing Artikel Penelitian Karya Tulis Ilmiah atas nama mahasiswa :

Nama : Ainun Rahmasari Gumay

NIM : G2A 004 008

Tingkat : Pendidikan Sarjana

Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Tikus Wistar

Fakultas : Kedokteran Umum

Universitas : Diponegoro Semarang

Bagian : Ilmu Farmakologi dan Terapi

Pembimbing : dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan sarjana.

Semarang, 26 Agustus 2008

Pembimbing,

dr. Noor Wijayahadi, M. Kes, Ph.D

NIP : 132 149 104

HALAMAN PENGESAHAN
ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JATI BELANDA
(*Guazuma ulmifolia* Lamk) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM TIKUS WISTAR**

yang disusun oleh :

AINUN RAHMASARI GUMAY

NIM. G2A 004 008

Telah diuji dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Artikel Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 25 Agustus
2008 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

Semarang, 26 Agustus 2008

Ketua Penguji,

Penguji,

dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA
NIP. 131 967 650

dr. RB Bambang W, M.Kes
NIP. 131 281 555

Pembimbing,

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D
NIP. 132 149 104

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk)
Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum
Tikus Wistar**

Ainun Rahmasari Gumay¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRAK

Latar Belakang : Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) merupakan salah satu bahan alami yang digunakan masyarakat sebagai obat tradisional dengan salah satu kandungan senyawa kimianya adalah tannin. Dosis tinggi dari tannin dapat menimbulkan efek astringen berlebih yang mengakibatkan iritasi pada membran mukosa usus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat secara akut terhadap gambaran histopatologi duodenum tikus Wistar.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 25 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri atas 5 ekor. K hanya diberi aquadest selama 7 hari. P1 diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 20 mg/kgBB. P2 diberi 200 mg/kgBB. P3 diberi 2000 mg/kgBB. Sedangkan P4 diberi 6324,14 mg/kgBB. Pemberian suspensi dilakukan secara per oral melalui sonde lambung pada hari ke-1. Pada hari ke-8 dilakukan terminasi, duodenum diambil, dan dibuat preparat histopatologi. Data yang diperoleh dianalisa dengan uji beda *Friedman*, dilanjutkan dengan uji *Wilcoxon*.

Hasil : Pada uji *Friedman* diperoleh hasil yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,014$ ($p<0,05$). Dari uji *Wilcoxon*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,042$), kontrol dengan perlakuan 4 ($p=0,042$), dan antara perlakuan 1 dengan perlakuan 4 ($p=0,042$).

Kesimpulan : Ekstrak alkohol daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) memberikan gambaran histopatologi duodenum yang berbeda bermakna dengan kontrol, berupa erosi hingga ulserasi, pada dosis yang melebihi pemakaian lazim di masyarakat (P3, 10 kali dosis lazim, dan P4, 31,62 kali dosis lazim).

Kata Kunci : Jati Belanda, *Guazuma ulmifolia* Lamk, gambaran histopatologi duodenum, dosis bertingkat.

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

***The Effect of Graded Doses of Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk)
Leaves Extract on Histopathological Appearance of Wistar Rats' Duodenum***

Ainun Rahmasari Gumay¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRACT

Background: *Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) is one of natural substances, used by people as a traditional medicine with tannin as one of its chemical compounds. High dose of tannin might cause excessive astringent effect leading to irritation on intestinal mucous membrane. The objective of this experiment was to know the effect of graded doses of *Guazuma ulmifolia* Lamk leaves extract in an acute manner on histopathological appearance of Wistar rats' duodenum.*

Method: *This research was an experimental study using The Post Test Only Controlled Group Design. The samples were 25 male Wistar rats divided into 1 control group and 4 treatment groups, each consisted of 5 rats. The control group (K) was only given aquadest for 7 days. The other group, P1 was given suspension of *Guazuma ulmifolia* Lamk leaves in alcohol extract with 20 mg/kg BW dose, P2 200 mg/kg BW, P3 2000 mg/kg BW, and P4 6324,14 mg/kg BW. The suspension was given orally on the first day of treatment. At day 8, the Wistar rats were terminated, and the duodenum was made into slides. The data were analyzed using the difference test of Friedman and Wilcoxon.*

Result: *Friedman test showed significant difference between groups with $p=0,014$ ($p<0,05$). Wilcoxon test showed a significant difference between K and P3 ($p=0,042$), K and P4 ($p=0,042$), P1 and P4 ($p=0,042$).*

Conclusion: *The study shown that *Guazuma ulmifolia* Lamk leaves in alcohol extract give a significant difference of duodenal histopathological appearance with control group, as erosion and ulceration, at high dose of treatment group (P3 with 10 of usual dose, and P4 with 31,62 of usual dose)*

Keywords: *Jati Belanda, *Guazuma ulmifolia* Lamk, histopathological appearance of duodenum, graded dose*

¹*Undergraduate Student of Faculty of Medicine, Diponegoro University*

²*Lecturer of Pharmacology and Therapeutic Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University*

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman sebagai obat sudah dikenal luas dan dilakukan oleh masyarakat secara turun temurun karena dianggap lebih aman dan lebih murah. Pemanfaatan tanaman sebagai salah satu pengobatan alternatif maupun pengganti obat modern membutuhkan serangkaian pengujian seperti uji khasiat, toksisitas, sampai uji klinik dengan didukung oleh pengembangan bentuk sediaan yang lebih baik agar efektifitasnya dapat dioptimalkan.¹

Salah satu tanaman obat yang memiliki prospek pengembangan yang potensial adalah tanaman jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk). Bagian yang banyak digunakan sebagai bahan obat adalah daun, kulit batang, dan biji. Daun berkhasiat sebagai pelangsing tubuh dan bijinya sebagai obat mencret. Bagian dalam kulit batang tanaman jati belanda dipakai untuk mengobati penyakit cacing dan kaki gajah. Sementara kulitnya dipakai untuk menciutkan urat darah.²

Tannin adalah salah satu senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman jati belanda. Tannin dapat menyebabkan terbentuknya lapisan pelindung dari koagulasi protein pada mukosa usus bagian atas. Lapisan ini menghambat hantaran pada ujung syaraf sensoris sehingga menekan aktivitas peristaltik usus. Namun di sisi lain, dosis tinggi dari tannin dapat menimbulkan efek astringen berlebih yang mengakibatkan iritasi pada membran mukosa usus.³ Proanthocyanidins (kondensasi tannin) dapat merusak mukosa traktus gastrointestinal, serta mengurangi absorpsi zat-zat makanan dan asam amino esensial, seperti methionine dan lisin.⁴ Hal itulah yang diduga sebagai faktor toksik yang menyebabkan perubahan gambaran histopatologi pada mukosa usus.

Segala zat kimia secara potensial mampu menimbulkan efek berbahaya atas jaringan hidup.⁵ Toksisitas akut adalah derajat efek toksik suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberiannya dalam dosis tunggal.⁶ Penelitian toksisitas akut ini bertujuan mencari besarnya dosis tunggal yang dapat membunuh 50% sekelompok hewan coba (*Lethal Dose 50*). Pada tahap ini sekaligus diamati gejala toksik dan perubahan patologik organ pada hewan coba yang bersangkutan.^{6,7}

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.⁷ Banyak bahan-bahan yang potensial toksik masuk ke dalam tubuh melalui traktus gastrointestinal (usus). Struktur yang seperti villi pada mukosa dapat mengoptimalkan absorpsi, baik di bawah kendali aktif maupun pasif.⁸ Absorpsi zat kimia di usus halus selalu jauh lebih cepat dibandingkan di lambung karena permukaan epitel usus halus jauh lebih luas dibandingkan dengan epitel lambung.⁷ Pada penelitian ini diberikan suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda secara per oral. Dosis sediaan uji yang diberikan, terdiri dari empat peringkat dosis bertingkat, dengan alasan bahwa segala tipe aksi toksikologi dan farmakologi pada manusia dan hewan berkaitan dengan dosis.⁵

Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan pada bagian latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah, yaitu: Apakah pemberian ekstrak daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) dosis bertingkat secara akut dapat memberikan perubahan terhadap gambaran histopatologi duodenum tikus Wistar ?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dosis bertingkat secara akut terhadap gambaran histopatologi duodenum tikus Wistar.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih terhadap dunia kesehatan khususnya dan masyarakat pada umumnya dengan mengetahui pengaruh pemberian daun jati belanda terhadap duodenum dalam dosis tertentu dan mengetahui dosis yang lebih aman, serta sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*, yaitu jenis penelitian yang hanya melakukan pengamatan terhadap kelompok kontrol dan perlakuan setelah diberikan suatu tindakan. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Histologi, dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada bulan Maret hingga Juni 2008.

Populasi penelitian ini adalah tikus strain Wistar jantan yang diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Besar sampel ditentukan berdasarkan panduan penelitian WHO dalam *Research Guidelines for Evaluating The Safety and Efficacy of Herbal Medicines* yaitu minimal lima ekor tikus tiap kelompok.⁹ Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus dengan kriteria inklusi tikus strain Wistar, jantan, umur 4 bulan, berat badan 250-300 gram, sehat, aktivitas dan tingkah laku normal, serta tidak terdapat abnormalitas anatomi yang tampak.

Sebelum mendapat perlakuan, ke-25 ekor tikus Wistar mengalami masa adaptasi dengan dikandangkan dan diberi ransum pakan standard dan minum selama 7 hari secara *ad libitum*. Proses aklimatisasi ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Untuk selanjutnya, sampel dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Lima kelompok perlakuan tersebut adalah kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3), dan perlakuan 4 (P4). Kelompok kontrol (K) hanya diberi aquadest peroral selama 7 hari. Kelompok perlakuan 1 (P1) adalah kelompok yang diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis terendah (0,1 kali dosis konversi), yaitu sebanyak 20 mg/kgBB. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 200 mg/kgBB. Kelompok perlakuan 3 (P3) diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 2000 mg/kgBB (10 kali dosis konversi). Sedangkan kelompok perlakuan 4 (P4) diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 6324,14 mg/kgBB tikus Wistar (31,62 kali dosis konversi atau antilog^{1/2} dosis P3).

Penentuan dosis penelitian didasarkan pada pemakaian lazim daun jati belanda sebagai ramuan pelangsing di masyarakat yaitu sebesar 20 gram.² Dosis ini setelah dikonversikan ke dalam bentuk ekstrak untuk pemberian terhadap tikus Wistar, diperoleh angka 200 mg/kgBB tikus, yang untuk selanjutnya digunakan sebagai dosis untuk kelompok perlakuan 2 (P2).

Pemberian suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) pada tikus Wistar dilakukan secara per oral melalui sonde lambung dan hanya diberikan satu kali, yaitu pada hari ke-1. Selanjutnya, untuk hari ke-2 hingga hari ke-7, tikus tetap diberi pakan standard dan diamati hingga ada yang mati.

Pada hari ke-8 dilakukan terminasi terhadap tikus Wistar, kemudian duodenum diambil, dibersihkan, diamati secara makroskopis, dan dimasukkan ke dalam wadah berisi buffer formalin 10%. Untuk selanjutnya dibuat preparat yang diproses dengan metode baku histologi pembuatan jaringan (lampiran 3). Pembuatan preparat histopatologi duodenum dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Dari setiap tikus Wistar yang telah diterminasi, dibuat dua preparat duodenum dan tiap preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 100x dan 400x dengan bantuan dokter spesialis Patologi Anatomi. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur epitel mukosa duodenum tikus Wistar yang diamati setiap lapangan pandang dengan penilaian berdasarkan modifikasi Barthel Manja.¹⁰

Tabel 1. Skor Integritas Epitel Mukosa

No	Skor	Integritas Epitel Mukosa
1.	0	Tidak ada perubahan patologis
2.	1	Deskuamasi epitel
3.	2	Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/ lesi)
4.	3	Ulserasi epitel (gap > 10 sel epitel/ lesi)

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil penelitian gambaran histopatologi duodenum tikus Wistar. Variabel bebas berupa

pemberian ekstrak daun jati belanda secara per oral pada dosis bertingkat. Variabel tergantung berupa skoring derajat integritas epitel mukosa duodenum.

Data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 15.0 *for Windows*, dan diuji normalitas datanya dengan uji normalitas *Saphiro Wilk*, serta dianalisa secara deskriptif dengan tabel dan grafik *Box plot*. Didapatkan bahwa sebaran data tidak normal, sehingga dilanjutkan uji beda dengan uji statistik non parametrik *Friedman*. Hasil yang diperoleh menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji *post hoc* yaitu uji *Wilcoxon* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok.¹¹

HASIL

Selama berlangsungnya penelitian, tidak terdapat satu ekor tikus pun yang mati, sehingga terminasi seluruh tikus dan pengambilan organ duodenum dilakukan pada hari ke-8 penelitian. Hasil pengamatan secara makroskopis pada hari ke-8 setelah tikus diterminasi dan diambil duodenumnya, tidak menunjukkan adanya erosi maupun perubahan yang tampak pada mukosa duodenum kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

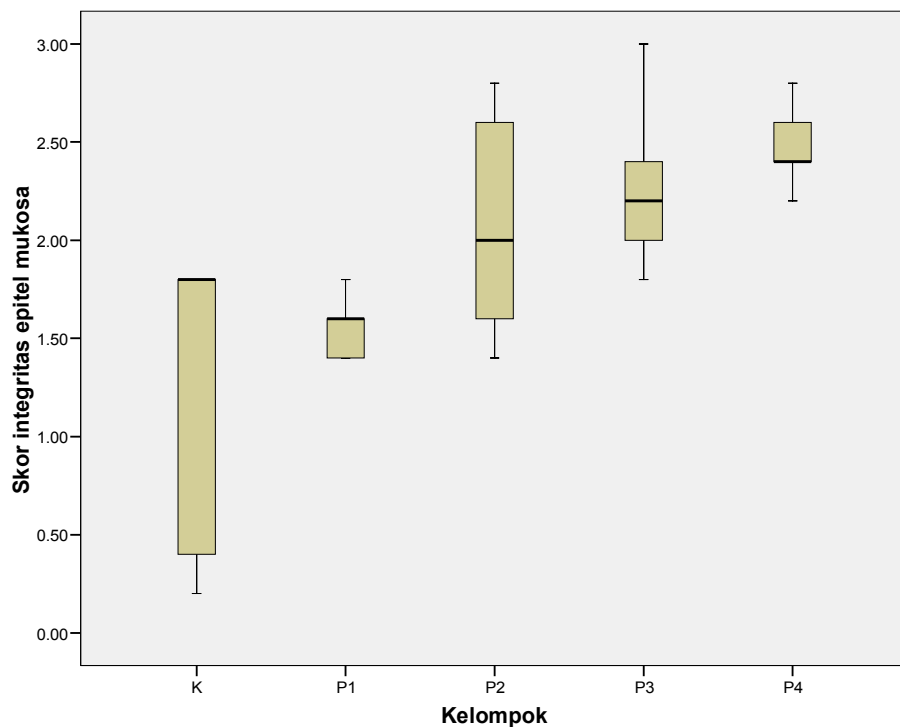
Adapun data yang diperoleh dari hasil skoring gambaran histopatologi epitel mukosa duodenum, diolah dengan program komputer SPSS 15.00 *for Windows*, dan diperoleh hasil sebagai berikut.

Tabel 2. Rerata skor integritas epitel mukosa pada kelompok kontrol (K), perlakuan 1(P1), perlakuan 2(P2), perlakuan 3(P3), dan perlakuan 4(P4)

Kelompok	Mean	Median	SD	Friedman
K	1,20	2	0,91	0,014*

P1	1,56	2	0,51
P2	2,08	2	0,70
P3	2,28	2	0,68
P4	2,48	2	0,51

* Hasil Uji Friedman signifikan jika $p < 0,05$



Grafik 1. Grafik box plot skor integritas epitel mukosa kelompok K,P1,P2,P3,P4

Dari data yang tampak pada tabel 2 dan grafik 1 terlihat distribusi data yang tidak normal, dimana juga diperoleh nilai $p < 0,05$ pada uji normalitas *Saphiro Wilk*. Oleh karena itu, analisis data dilanjutkan dengan uji beda non parametrik *Friedman* dan diperoleh nilai $p = 0,014$ ($p < 0,05$), artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada paling tidak 2 kelompok perlakuan. Dari

penelitian ini ditemukan adanya perubahan gambaran struktur histopatologis duodenum berupa deskuamasi epitel, erosi, sampai dengan ulserasi. Nilai rerata skor integritas epitel mukosa paling kecil terdapat pada kelompok kontrol, yaitu $1,20 \pm 0,91$. Dan nilai rerata skor integritas epitel mukosa paling besar terdapat pada kelompok perlakuan 4, yaitu $2,48 \pm 0,51$. Gambaran terbanyak dari kelompok kontrol (K) hingga kelompok perlakuan 4 (P4) adalah erosi. Selanjutnya analisis data diteruskan dengan uji *Wilcoxon* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut.

Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok (Uji *Wilcoxon*)

Kelompok	K	P1	P2	P3	P4
K	-	0,684	0,104	0,042*	0,042*
P1	0,684	-	0,176	0,068	0,042*
P2	0,104	0,176	-	0,786	0,102
P3	0,042*	0,068	0,786	-	0,343
P4	0,042*	0,042*	0,102	0,343	-

* Hasil uji *Wilcoxon* bermakna jika $p < 0,05$

Dari uji *Wilcoxon*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,042$), kontrol dengan perlakuan 4 ($p=0,042$), dan antara perlakuan 1 dengan perlakuan 4 ($p=0,042$).

PEMBAHASAN

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.⁷ Banyak bahan-bahan yang potensial toksik masuk ke dalam tubuh melalui traktus gastrointestinal (usus).

Usus halus memiliki epitel khusus yang mempunyai daerah permukaan yang luas. Struktur yang seperti villi pada mukosa dapat mengoptimalkan absorpsi, baik di bawah kendali aktif maupun pasif.⁸

Patogenesis tersering timbulnya efek toksik tanaman herbal terhadap gastrointestinal adalah terjadinya iritasi pada membran mukosa. Beberapa macam zat kimia bertanggung jawab terhadap proses tersebut.¹²

Pada penelitian ini, rerata skor kerusakan epitel mukosa duodenum mengalami peningkatan, yaitu kelompok kontrol (1,20), perlakuan 1 (1,56), perlakuan 2 (2,08), perlakuan 3 (2,28), dan perlakuan 4 (2,48). Hal ini menunjukkan adanya efek yang semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak alkohol daun jati belanda yang diberikan. Seperti kita ketahui, segala tipe aksi toksikologi dan aksi farmakologi pada manusia dan hewan berkaitan dengan dosis.⁵ Semakin tinggi dosis, semakin tinggi respon toksik. Konsep ini, yang sering disebut konsep hubungan dosis-respon, membutuhkan perluasan, karena bukan dosis yang mempengaruhi toksisitas, melainkan konsentrasi zat toksik pada target organ atau jaringan.¹³

Namun, pada analisis data selanjutnya, menunjukkan bahwa perubahan gambaran histopatologis duodenum memberikan hasil yang signifikan hanya antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 3, kontrol dengan perlakuan 4, dan antara perlakuan 1 dan perlakuan 4. Kelompok perlakuan 3 adalah kelompok yang diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 10 kali dosis yang setara dengan pemakaian di masyarakat. Sedangkan kelompok

perlakuan 4 adalah kelompok yang diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 31,62 kali dosis yang setara dengan pemakaian di masyarakat (antilog $\frac{1}{2}$ dari dosis perlakuan 3). Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya yang mengatakan bahwa efek samping dan toksik dari tannin dapat ditemukan jika diberikan pada dosis yang tinggi.³

Tannin adalah salah satu senyawa kimia yang banyak terkandung di dalam daun tanaman jati belanda. Tannin mempunyai ukuran molekul yang besar, afinitas yang kuat terhadap protein, dan daya kelarutan lemak yang rendah sehingga tannin hanya diabsorpsi sedikit melalui kulit dan traktus gastrointestinal, serta memiliki bioavailabilitas yang rendah. Oleh karena itu, aktivitas dari tannin dapat dilihat pada efek lokalnya terhadap organ atau lumen gastrointestinal. Ketika tannin bersentuhan dengan membran mukosa usus, dia akan bereaksi dan berikatan dengan protein yang terkandung dalam mukus dan sel epitel mukosa. Akibatnya, mukosa akan diikat lebih kuat dan menjadi kurang permeabel. Proses ini dinamakan astringensi. Astringensi menyebabkan efek antisekretori pada membran mukosa usus. Dosis tinggi tannin dapat menimbulkan efek astringen berlebih sehingga mengakibatkan iritasi pada membran mukosa usus.³

Apabila terjadi gangguan satu atau beberapa dari faktor defensif/pertahanan mukosa, maka daya tahan mukosa usus akan menurun sehingga mudah dirusak oleh faktor agresif. Ada 3 faktor pertahanan yang berfungsi memelihara daya tahan mukosa gastroduodenal, yaitu :

a. Faktor pre-epitel, terdiri dari :

- Mukus dan bikarbonat yang berguna untuk menahan pengaruh asam lambung/ pepsin.
- *Mucoid pap*, yaitu suatu struktur yang terdiri dari mukus dan fibrin, yang terbentuk sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi.
- *Active surface phospholipid* yang berperan untuk meningkatkan hidrofobisitas membran sel dan meningkatkan viskositas mukus.

b. Faktor epitel

- Kecepatan perbaikan mukosa yang rusak, dimana terjadi migrasi sel-sel yang sehat ke daerah yang rusak untuk perbaikan.
- Pertahanan seluler, yaitu kemampuan untuk memelihara *electrical gradient* dan mencegah pengasaman sel.
- Kemampuan transporter asam-basa untuk mengangkut bikarbonat ke dalam lapisan mukus dan jaringan subepitel dan untuk mendorong asam keluar jaringan.
- Faktor pertumbuhan, prostaglandin, dan nitrit oksida.

c. Faktor Subepitel

- Aliran darah (mikrosirkulasi) yang berperan mengangkat nutrisi, oksigen, dan bikarbonat ke epitel sel.
- Prostaglandin endogen menekan perlekatan dan ekstrasvasasi leukosit yang merangsang reaksi inflamasi jaringan.¹⁴

Tannin dapat mengurangi sekresi mukus yang merupakan barrier protektif terhadap serangan asam, sebagai efek antisecretory dari proses astringensi. Tannin juga mampu menimbulkan presipitasi protein karena afinitasnya yang kuat terhadap protein, sehingga dapat menyebabkan gangguan terhadap keutuhan membran sel.

Beberapa pertimbangan tentang kekerabatan dosis-respons, menunjukkan bahwa segala zat kimia secara potensial mampu menimbulkan efek berbahaya atas jaringan hidup. Dosis obat yang berlebihan yang mempengaruhi mekanisme fisiologis dapat menimbulkan toksisitas melalui efek farmakologi yang berlebihan atau melalui aksi toksik ataupun aksi samping spesifik.⁵

Pemberian suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda pada dosis yang setara dengan pemakaian di masyarakat (dosis P2) dan 0,1 kali dosis P2 tidak memberikan perubahan gambaran histopatologis yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan karena rentang dosis yang diberikan masih dalam batas normal, sehingga efek yang ditimbulkan masih dapat ditolerir dan tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol.

Namun jika kita lihat nilai rerata integritas epitel mukosa pada kelompok kontrol, didapatkan angka 1,20 yang menunjukkan sudah terdapat deskuamasi dan erosi pada epitel mukosa duodenum (normal skor 0, tidak terdapat perubahan patologis). Hal ini dapat disebabkan karena banyak faktor, seperti pemberian pakan yang kurang sesuai dengan standard dan kurang bervariasi, kondisi

kandang yang kurang ideal, faktor stress tikus, dan lain sebagainya yang kemudian berkolaborasi dengan faktor internal seperti faktor gastrointestinal.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak alkohol daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) memberikan gambaran histopatologi duodenum yang berbeda bermakna dengan kontrol, berupa erosi hingga ulserasi, jika diberikan pada dosis yang melebihi pemakaian lazim di masyarakat (P3 dengan pemberian 10 kali dosis lazim, dan P4 dengan pemberian 31, 62 kali dosis lazim).

SARAN

1. Dibutuhkan adanya sikap kehati-hatian dalam mengkonsumsi jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) jika diberikan pada dosis tinggi, terutama pada pasien dengan kondisi ulserasi atau inflamasi dari traktus gastrointestinal.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meneliti potensi toksisitas subkronis dan kronis dari ekstrak daun jati belanda dengan jumlah hewan coba yang lebih banyak dan rentang dosis yang lebih bervariasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan puji syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT, atas segala kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel karya tulis ilmiah ini. Tak lupa

penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada keluarga tercinta, kepada yang terhormat dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing, dr. Kasno, Sp. PA(K) dan dr. Hidayat Sulistyو selaku konsultan pembacaan preparat histopatologi duodenum, pabrik jamu Borobudur sebagai penyedia ekstrak untuk sediaan uji, seluruh staf di Bagian Farmakologi dan Terapi, staf Laboratorium Biokimia, Histologi, dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, teman-teman satu kelompok penelitian, dan pihak-pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI. Pedoman pelaksanaan uji klinik obat tradisional. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; 2000.

2. Sulaksana J, Jayusman DI. Kemuning dan jati belanda: budi daya dan pemanfaatan untuk obat. Jakarta: Penebar Swadaya; 2005.
3. Mills S, Bone K. Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine. London: Churchill Livingstone; 2000.
4. Anonymous. Tannins: toxic and antinutritional effects. [on line] 2003 [cited 2007 Des 5]. Available from: URL:http://www.nbcec.org/plants/toxicagents/tannin/toxic_effects.html.
5. Loomis TA. Toksikologi Dasar. Edisi 3. Semarang: IKIP Semarang Press; 1978.
6. Nurlaila, Donatus IA, Sugiyanto, Wahyono J, Suhardjono J. Petunjuk praktikum toksikologi. Edisi 1. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 1992.
7. Ganiswara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru; 1995.
8. Underwood JCE. Patologi umum dan sistemik. Volume 2. Edisi 2. Alih Bahasa: Sarjadi. Jakarta: EGC; 1999.
9. World Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila: World Health Organization Regional Office for the Western Pacific; 1993. p. 35.
10. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* colitis model that allows analysis of

both pathogen and host. [on line] 2003 May [cited 2007 Des 5]; 71(5):6.

Available from: URL:<http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839>.

11. Dahlan Sopiudin. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: PT Arkans; 2004.

12. Klaassen Curtis, Watkins JB, editors. Cassarett and Doull's: essentials of toxicology. USA: The Mc.Graw-Hill companies, Inc; 2003. p. 398

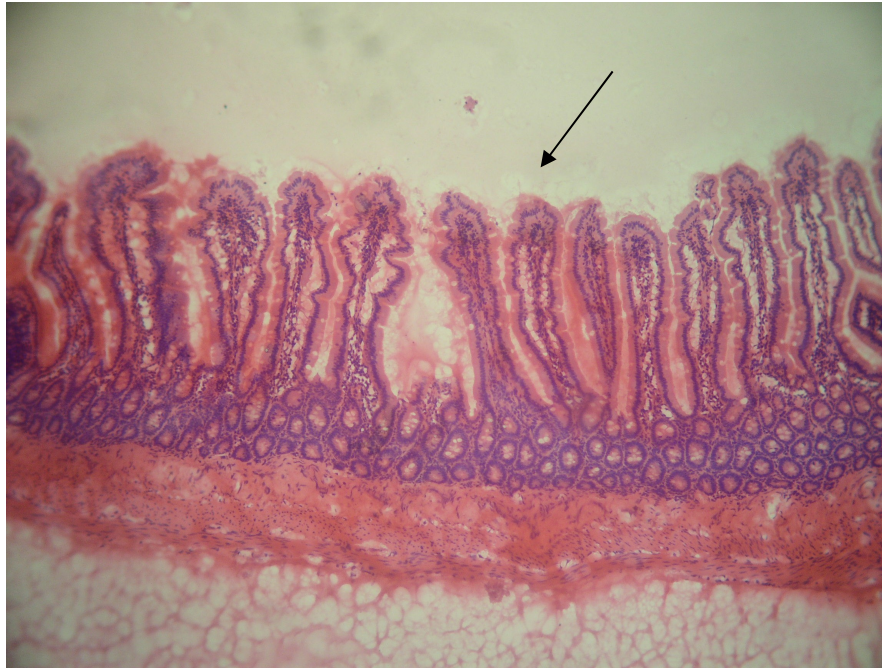
13. Klaassen Curtis, editor. Cassarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. USA: The Mc.Graw-Hill companies, Inc; 2001.p. 107

14. Akil HAM. Tukak duodenum. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 1. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. p. 348

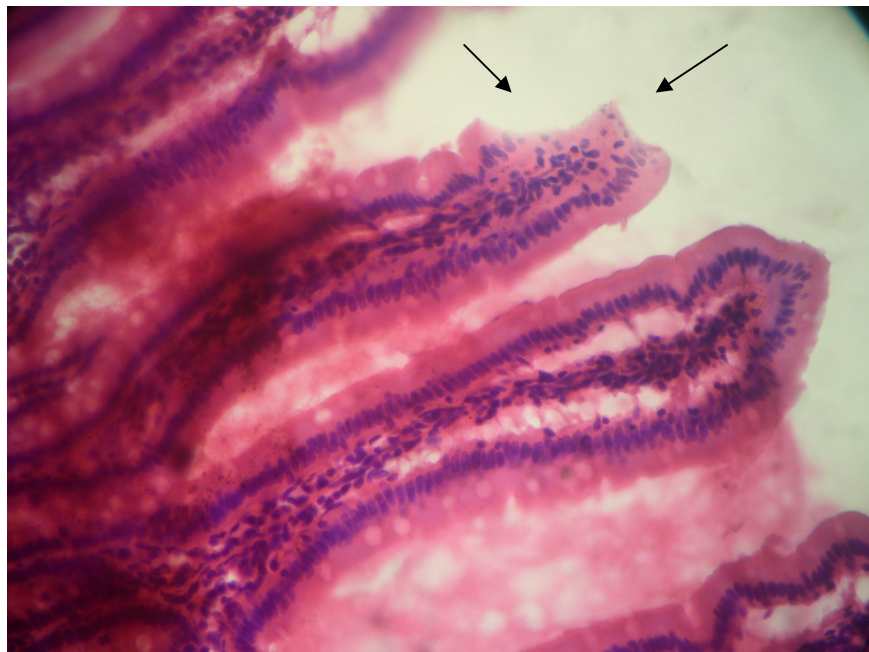
15. Tjarta A. Prosedur baku pemeriksaan patologi anatomik. Jakarta: Gaya Baru; 1992. p. 1-5.

Lampiran 1

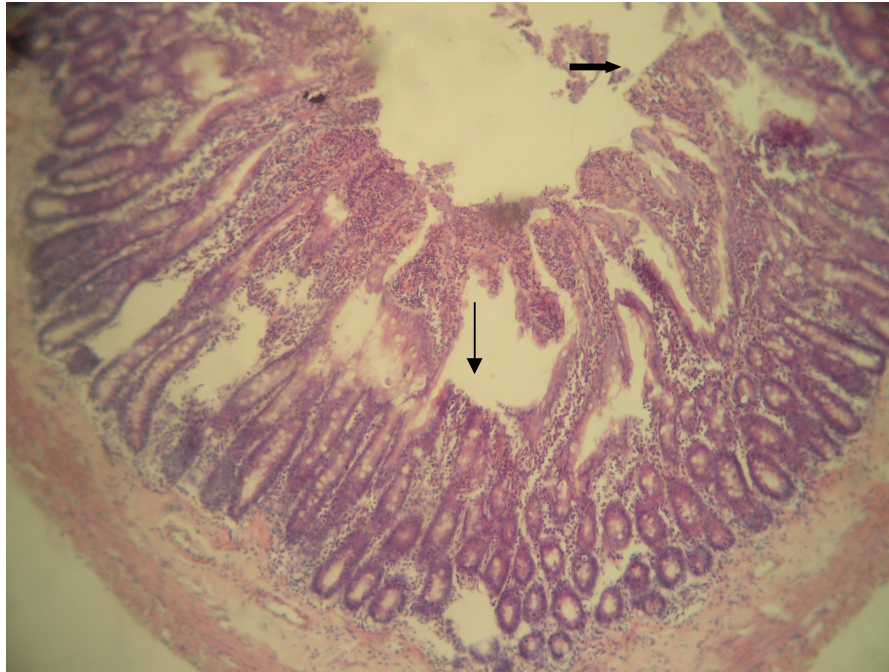
GAMBARAN HISTOPATOLOGI DUODENUM TIKUS WISTAR



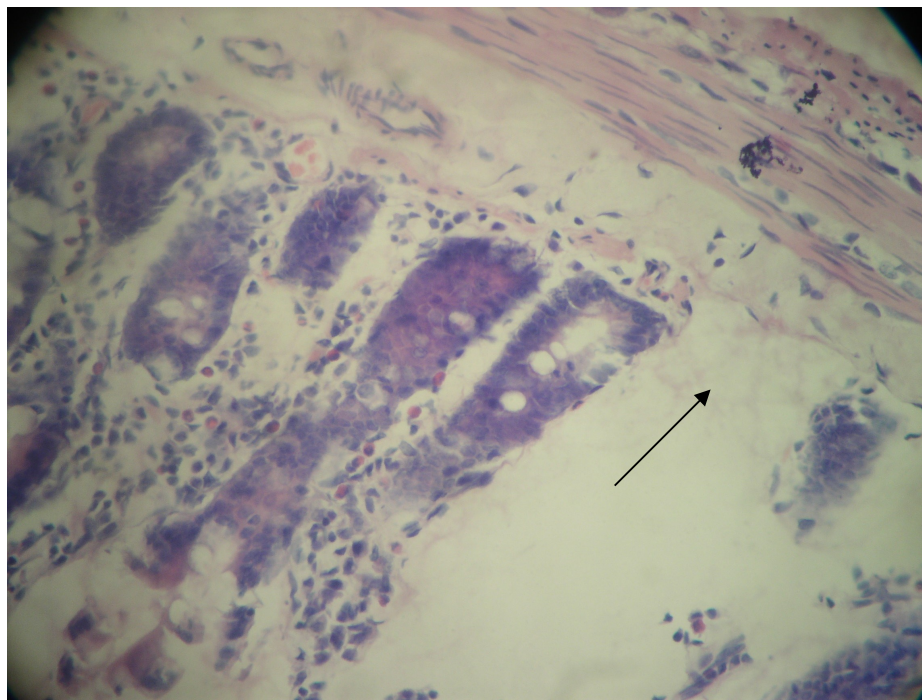
Gambar 1. Skor 0 (Tidak ada perubahan patologis)



Gambar 2. Skor 1 (Deskuamasi epitel)



Gambar 3. Skor 2 (Erosi permukaan epitel, gap 1-10 sel epitel/ lesi)



Gambar 4. Skor 3 (Ulserasi epitel, gap > 10 sel epitel/ lesi)

Lampiran 2

Tabel 1. Skor Integritas Epitel Mukosa
(Modifikasi Barthel Manja)¹⁰

Kelompok Eksperimen	Lapangan Pandang					Mean ± SD	Median
	i	ii	iii	iv	v		
Kelompok Kontrol (K) (n=5)						1,20 ± 0,91	2
Tikus 1	2	2	1	2	2		
Tikus 2	0	2	0	0	0		
Tikus 3	1	2	2	2	2		
Tikus 4	0	1	0	0	0		
Tikus 5	2	2	1	2	2		
Kelompok Perlakuan 1 (P1) (n=5)						1,56 ± 0,51	2
Tikus 1	1	2	1	2	1		
Tikus 2	1	2	1	2	2		
Tikus 3	1	2	1	2	1		
Tikus 4	2	2	2	2	1		
Tikus 5	1	2	1	2	2		
Kelompok Perlakuan 2 (P2) (n=5)						2,08 ± 0,70	2
Tikus 1	3	3	3	3	2		
Tikus 2	2	2	3	3	3		
Tikus 3	1	2	2	1	2		
Tikus 4	1	2	1	1	2		
Tikus 5	2	2	2	2	2		
Kelompok Perlakuan 3 (P3) (n=5)						2,28 ± 0,68	2
Tikus 1	3	3	3	1	2		
Tikus 2	2	2	2	2	2		
Tikus 3	3	3	3	3	3		
Tikus 4	1	1	2	2	3		
Tikus 5	2	3	2	2	2		
Kelompok Perlakuan 4 (P4) (n=5)						2,48 ± 0,51	2
Tikus 1	3	3	3	2	2		
Tikus 2	2	3	3	3	3		
Tikus 3	2	2	3	2	3		
Tikus 4	2	2	2	2	3		
Tikus 5	3	2	2	3	2		

Friedman : p = 0,014*

Wilcoxon : K vs P1 = 0,684
 K vs P2 = 0,104
 K vs P3 = 0,042*
 K vs P4 = 0,042*
 P1 vs P2 = 0,176
 P1 vs P3 = 0,068
 P1 vs P4 = 0,042*
 P2 vs P3 = 0,786
 P2 vs P4 = 0,102

$$P3 \text{ vs } P4 = 0,343$$

Keterangan :

- $P < 0,05$ adalah signifikan
- K : Kontrol, tidak diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda
- P1 : Perlakuan 1, diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 20 mg/kgBB tikus Wistar
- P2 : Perlakuan 1, diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 200 mg/kgBB tikus Wistar
- P3 : Perlakuan 1, diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 2000 mg/kgBB tikus Wistar
- P4 : Perlakuan 1, diberi suspensi ekstrak alkohol daun jati belanda dengan dosis 6324,14 mg/kgBB tikus Wistar

Skor Integritas Epitel Mukosa

- Skor 0 = tidak ada perubahan patologis
- Skor 1 = deskuamasi epitel
- Skor 2 = erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/lesi)
- Skor 3 = ulserasi epitel (gap > 10 sel epitel/lesi)

Explore

Skor integritas epitel mukosa

Descriptives

Skor integritas epitel mukosa

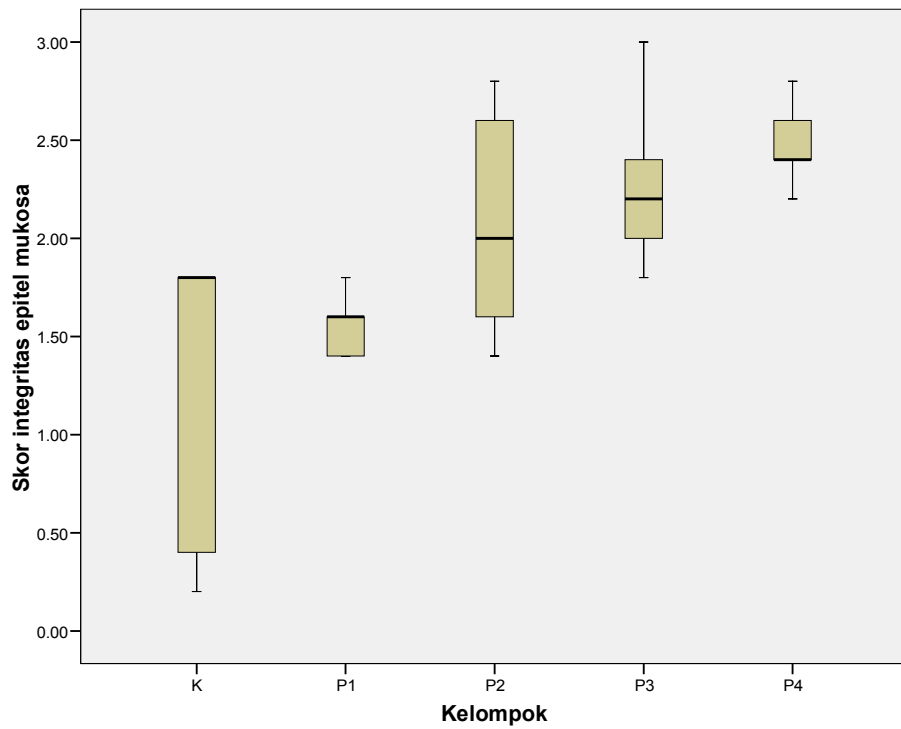
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K	5	1.2000	.82462	.36878	.1761	2.2239	.20	1.80
P1	5	1.5600	.16733	.07483	1.3522	1.7678	1.40	1.80
P2	5	2.0800	.60992	.27276	1.3227	2.8373	1.40	2.80
P3	5	2.2800	.46043	.20591	1.7083	2.8517	1.80	3.00
P4	5	2.4800	.22804	.10198	2.1969	2.7631	2.20	2.80
Total	25	1.9200	.67577	.13515	1.6411	2.1989	.20	3.00

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Skor integritas epitel mukosa						
K	.367	5	.027	.722	5	.016
P1	.231	5	.200*	.881	5	.314
P2	.203	5	.200*	.923	5	.549
P3	.197	5	.200*	.943	5	.685
P4	.237	5	.200*	.961	5	.814

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



NPar Tests

Friedman Test

Ranks

	Mean Rank
K	1.80
P1	1.70
P2	3.20
P3	3.70
P4	4.60

Test Statistics^a

N	5
Chi-Square	12.566
df	4
Asymp. Sig.	.014

a. Friedman Test

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Test Statistics^b

	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
P1 - K	-.406 ^a	.684
P2 - K	-1.625 ^a	.104
P3 - K	-2.032 ^a	.042
P4 - K	-2.032 ^a	.042
P2 - P1	-1.355 ^a	.176
P3 - P1	-1.826 ^a	.068
P4 - P1	-2.032 ^a	.042
P3 - P2	-.271 ^a	.786
P4 - P2	-1.633 ^a	.102
P4 - P3	-.948 ^a	.343

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Lampiran 3

METODE BAKU HISTOLOGIK PEMERIKSAAN JARINGAN

A. Cara Pengambilan dan Fiksasi Jaringan¹⁵

1. Mengambil jaringan mukosa duodenum sesegera mungkin setelah tikus dimatikan (kurang dari 2 jam) dengan ukuran 1x1x1 cm³.

2. Memasukkan jaringan ke dalam larutan fiksasi dengan urutan sebagai berikut :

a. Fiksasi dalam larutan Buffer formalin 10%

b. Dehidrasi dengan larutan alkohol 30% selama 20 menit I, 20 menit II, dan 20 menit III.

Lalu dilanjutkan alkohol 40% 1 jam

alkohol 50% 1 jam

alkohol 70% 1 jam

alkohol 80% 1 jam

alkohol 90% 1 jam

alkohol 96% 1 jam

(Alkohol 70% - 80% dapat ditunda sampai keesokan harinya)

c. Larutan xylol alcohol 1:1 dengan waktu ± 24 jam.

- d. *Clearing* dengan larutan xylol 1, 2, 3 dengan waktu masing-masing 20 menit, sehingga jaringan terlihat tembus pandang.
- e. Xylol parafin 1:1 selama 20 menit/ 24 jam dengan dipanaskan dalam oven 60° C.
- f. *Embeding* dan *Bloking* : parafin 1, 2, 3 selama 20 menit, lalu jaringan dicetak blok parafin, kemudian didinginkan, sehingga cetakan dapat dibuka.
- g. *Trimming* : memotong balok-balok parafin sehingga jaringan mudah dipotong.

B. Cara Pemotongan Blok

1. Menyiapkan kaca objek bersih
2. Kaca objek diberi albumin di tengahnya.
3. Blok yang sudah disiapkan dipotong dengan ketebalan 5 mikron, lalu dimasukkan air panas $\pm 60^{\circ}$ C. setelah jaringan mengembang, jaringan diambil menggunakan kaca objek yang sudah diberi albumin.
4. Keringkan.
5. Parafin yang ada pada kaca objek atau jaringan dihilangkan dengan dipanaskan dalam oven $\pm 60^{\circ}$ C atau dengan tungku.

C. Pewarnaan

Slide jaringan dimasukkan dalam :

1. Xylol 1, xylol2, dan xylol 3 masing-masing 10 menit.
2. Rehidrasi dengan alkohol xylol selama 5 menit.

3. Bilas dengan alkohol 30%-96%, masing-masing \pm 30 menit.
4. Bilas aquades 1x \pm 10 menit.
5. Rendam dalam Hematoksilin \pm 10 menit.
6. Bilas dengan air mengalir sampai bersih.
7. Bilas dengan aquades lalu *acid* alkohol (alkohol + NaCl 0,9%)
8. Bilas alkohol 50%-96%.
9. Eosin \pm 2-5 menit.
10. Bilas alkohol 96% 2x.
11. Bilas alkohol xylol.
12. Keringkan dengan kertas saring, langsung dibersihkan kotoran-kotoran yang ada di sekitar jaringan.
13. Xylol 1 (5 menit), xylol 2 (5 menit), tetesi basam Canada, langsung ditutup kaca penutup.
14. Maka jadilah preparat.

