

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

**SUKVINA ARSYAD**  
**C031 18 1010**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

**SUKVINA ARSYAD**  
**C031 18 1010**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS (*Rattus  
norvegicus*) PUTIH YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

Disusun dan diajukan oleh

**SUKVINA ARSYAD  
C031 18 1010**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas  
Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 12 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

drh. Yuliani Suparmin, M.Si  
NIP. 199207172022032016

Pembimbing Pendamping

drh. Musdalifah, M.Biomed  
NIP. 7315125908930001

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset  
dan Inovasi Fakultas Kedokteran

dr. Agussalim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(K)  
NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi Kedokteran hewan  
Fakultas Kedokteran

Dr. Dwi Kesuma Sari, AP. Vet  
NIP. 197302161999032001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sukvina Arsyad  
NIM : C031181010  
Program Studi : Kedokteran Hewan  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik” Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Agustus 2022  
Yang Menyatakan,

A 5000 Rupiah adhesive stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '5000', and 'METERAI TEMPEL'. The serial number 'AL 4740X970880170' is visible at the bottom of the stamp. The signature 'Sukvina Arsyad' is written in black ink over the stamp.

Sukvina Arsyad

## ABSTRAK

SUKVINA ARSYAD. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik.** Dibawah bimbingan drh. Yuliani Suparmin, M.Si. dan drh. Musdalifah.

---

Meloxicam adalah obat anti inflamasi golongan nonsteroid dari kelas oxicam yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin. Meloxicam dapat merusak lambung terjadi melalui 2 mekanisme utama yaitu secara topikal dan sistemik. Kerusakan secara topikal terjadi melalui *trapping* ion hidrogen masuk ke dalam mukosa menimbulkan ulserasi dan secara sistemik merusak mukosa lambung melalui penurunan produksi prostaglandin. Kurma ajwa merupakan buah beri yang lembut yang memiliki garis-garis putih basal pada eksokarp hitam. Kurma ajwa dapat digunakan sebagai anti inflamasi pada proses inflamasi karena mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan menangkap radikal bebas (gugus hidroksil) pada kerusakan lambung akibat induksi NSAID. Sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 25 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol sehat (K1) yang diberi NaCMC 1% sebanyak 2 kali, kelompok kontrol negatif (K2) dengan perlakuan NaCMC 1% dan Meloxicam 30 mg/kgBB, kelompok P1 dengan perlakuan ekstrak kurma ajwa 75 mg/kgBB dan meloxicam 30 mg/kgBB, kelompok P2 dengan perlakuan ekstrak kurma ajwa 150 mg/kgBB dan meloxicam 30 mg/kgBB serta kelompok P3 dengan perlakuan ekstrak kurma ajwa 300 mg/kgBB dan meloxicam 30 mg/kgBB. Sampel organ lambung yang diambil kemudian diolah menjadi preparat histologi dan selanjutnya diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran 100×. Hasil penelitian menunjukkan gambaran histopatologi tikus kelompok K2 mengalami kerusakan berat. Kelompok dengan perlakuan ekstrak kurma ajwa dosis 75 mg/kgBB (P1) mengalami kerusakan berat, namun pada kelompok P2 dan P3 dengan dosis masing-masing 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB mengalami kerusakan sedang hingga ringan. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kurma ajwa dosis 150 mg/kgBB dan dosis 300 mg/kgBB memiliki pengaruh protektif terhadap lambung tikus putih yang diinduksi meloxicam dosis toksik. Hal ini disebabkan karena kurma ajwa mengandung antioksidan yang tinggi sehingga mampu menangkal radikal bebas pada kerusakan lambung.

**Kata kunci : Meloxicam, kurma ajwa, lambung, histopatologi**

## ABSTRACT

SUKVINA ARSYAD. **Effect of Ajwa Date Extract (*Phoenix Dactylifera L.*) on Histopathological Appearance of White Rat (*Rattus Norvegicus*) Stomach Induced by Toxic Doses of Meloxicam.** Supervised by drh. Yuliani Suparmin, M.Si. dan drh. Musdalifah.

---

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug of the oxicam class that works by inhibiting the synthesis of prostaglandins. Meloxicam can damage the stomach through 2 main mechanisms, namely topically and systemically. Topically through trapping hydrogen ions into the mucosa, it causes ulceration and systemically damages the gastric mucosa by decreasing the production of prostaglandins. Ajwa dates are soft berries that have white basal stripes on a black exocarp. Ajwa dates can be used as an anti-inflammatory in the inflammatory process because they contain flavonoids that function as antioxidants. Antioxidants scavenge free radicals (hydroxyl groups) in NSAID-induced gastric damage. The sample used in this study amounted to 25 white rats which were divided into 5 treatment groups. The healthy control group (K1) was given NaCMC 1% twice, the negative control group (K2) was treated with 1% NaCMC and Meloxicam 30 mg/kgBW, group P1 was treated with ajwa date extract 75 mg/kgBW and meloxicam 30 mg/kgBW, group P2 treated with ajwa date extract 150 mg/kgBW and meloxicam 30 mg/kgBW and group P3 treated with Ajwa date extract 300 mg/kgBW and meloxicam 30 mg/kgBW. The gastric organ samples taken were then processed into histological preparations and then observed under a microscope with a magnification of 100 $\times$ . The results showed that the histopathological picture of the K2 group rats was severely damaged. The group treated with ajwa date extract at a dose of 75 mg/kgBW (P1) suffered severe damage, but in groups P2 and P3 with a dose of 150 mg/kgBW and 300 mg/kgBW, moderate to mild damage, respectively. It can be concluded that the administration of ajwa date extract at a dose of 150 mg/kgBW and a dose of 300 mg/kgBW had a protective effect on the stomach of white rats induced by a toxic dose of meloxicam. This is because ajwa dates contain high antioxidants so that they are able to ward off free radicals that damage the stomach.

**Keywords: Meloxicam, Ajwa dates, stomach, histopathology**

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT., Sang Pemilik Kekuasaan dan Rahmat, yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya, serta shalawat dan salam penulis haturkan ke junjungan Rasulullah SAW., sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik**”. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu mulai dari tahap persiapan, pelaksanaan, hingga pembuatan skripsi setelah penelitian selesai.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh ujian dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan dalam Program Pendidikan Sastra Satu Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi dan penelitian ini tidak akan terwujud tanpa adanya doa, bantuan, bimbingan, motivasi, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala rasa syukur penulis memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya Ayahanda **Arsyad** dan Ibunda **Hanatang, S.Pd.** dan adik **Sukiana Arsyad** dan **Suhrani Isna Ramadhani** serta keluarga besar yang secara luar biasa dan tidak henti-hentinya memberikan dukungan dan dorongan kepada penulis baik secara moral maupun finansial. Selain itu, ucapan terima kasih pula kepada diri penulis sendiri yang telah berjuang keras hingga ke titik ini. Tak lupa pula penulis ucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu baik selama proses penelitian, penyusunan skripsi, maupun proses perkuliahan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penyusun mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp. PD-KGH., Sp. Gk** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
4. **drh. Yuliani Suparmin, M.Si** selaku dosen pembimbing utama skripsi ini sekaligus dosen Pembimbing akademik yang telah memberi arahan dan bimbingan selama melaksanakan studi pada almamater tercinta dan **drh. Musdalifah** selaku dosen pembimbing anggota skripsi ini yang dengan penuh kesabaran telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, arahan, serta saran-saran yang sangat membantu mulai dari sebelum proses penelitian hingga penyusunan skripsi selesai serta menjadi tempat penulis berkeluh kesah,
5. **Dr. drh. Dini Kurnia Ikliptikawati, M. Sc.** dan **drh. Nurul Sulfi Andini, M.Sc.** selaku dosen penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan masukan dan arahan yang mendukung untuk perbaikan penulisan skripsi ini,

6. Segenap panitia seminar proposal dan seminar hasil atas segala bantuan dan kemudahan yang diberikan kepada penulis,
7. Segenap Staf Dosen Pengajar PSKH FK UNHAS yang telah banyak memberikan ilmu dan berbagai pengalaman kepada penulis selama perkuliahan, serta staf tata usaha Fakultas **Ibu Tuti Asrini, SE** dan **Ibu Ida**, dan juga staf tata usaha Program Studi **Ibu Ida, Pak Tomo** dan **Ibu Ayu** yang selalu membantu melengkapi berkas dan menjawab pertanyaan penulis,
8. Keluarga kedua, saudara sepejuangan dalam berbagai cerita **Yustika Triana Amalia, Andi Dzafira Alya Wardah** dan **Alvia Mutmainnah** yang senantiasa menemani, membantu dan menghibur penulis serta semua bantuan dan dukungan mental yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan sampai penulis berhasil menyusun skripsi ini.
9. Tim Kurma Ajwa **Trisnayanti Putri, Yustika Triana Amalia, Andi Dzafira Alya Wardah** dan **Alvia Mutmainnah** terima kasih atas waktu, tenaga dan kerja samanya sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
10. Teman-teman angkatan tersayang, keluarga besar **CORVUS** yang telah menerima, membantu dan memberikan warna selama perkuliahan serta menjadi bagian dalam hidup penulis,
11. Keluarga Besar **HIMAKAHA FK-UNHAS** yang telah memberi pelajaran yang berharga dalam berorganisasi, bersosialisasi serta ilmu ilmu lainnya yang tidak diperoleh dibangku perkuliahan
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut menyumbangkan pikiran dan tenaga untuk penulis serta motivasi baik secara langsung maupun tidak langsung. Terima kasih telah menjadi bagian penting perjalanan hidup penulis.

Kepada semua pihak baik yang penulis sebutkan di atas maupun tidak, semoga Allah SWT membalas kebaikan dengan balasan yang lebih dari apa yang diberikan kepada penulis serta dimudahkan seluruh urusannya, Aamiin Ya Rabbal Alamin. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya.

*Wassalam'ualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Makassar, 12 Agustus 2022

Sukvina Arsyad

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xii</b>
<b>1. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	1
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	2
1.5. Hipotesis	2
1.6. Keaslian Penelitian	2
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>3</b>
2.1. Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> )	3
2.1.1. Klasifikasi Tikus Putih	3
2.1.2. Anatomi dan fisiologi lambung tikus putih	3
2.2. Meloxicam	5
2.2.1. Indikasi dan Dosis Meloxicam	5
2.2.2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Meloxicam	6
2.2.3. Efek samping	6
2.3 . Kurma Ajwa	7
2.3.1 Klasifikasi Kurma Ajwa	7
2.3.2 Kandungan dan Manfaat Kurma Ajwa	7
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>10</b>
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	10
3.2. Jenis Penelitian	10
3.3. Materi Penelitian	10
3.3.1. Sampel Penelitian	10
3.3.2. Alat dan Bahan	11
3.4. Metode Penelitian	11
3.4.1 Tahap Persiapan	11
3.4.2 Tahap Pelaksanaan	11
3.4.2.1 Pembuatan Ekstrak Kurma Ajwa	11
3.4.2.2 Penimbangan dan Pembagian Dosis Meloxicam	12
3.4.2.3 Pemberian Na CMC, Ekstrak Kurma Ajwa dan Meloxicam pada Tikus Putih	12
3.4.2.4 Eutanasi dan Nekropsi	12
3.4.2.5 Pembuatan Preparat Histologi	12
3.4.2.6 Pengamatan Mikroskopik atau Pembacaan Preparat	13

3.5 Analisis Data	13
3.6 Alur Penelitian	14
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>15</b>
4.1 Hasil	15
4.1.1 Hasil Pengamatan Histologi	15
4.1.2 Analisis Data	18
4.2 Pembahasan	19
<b>5. PENUTUP</b>	<b>21</b>
5.1 Kesimpulan	21
5.2 Saran	21
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>22</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>25</b>
<b>RIWAYAT HIDUP PENULIS</b>	<b>34</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tikus putih ( <i>R. norvegicus</i> )	3
Gambar 2. Anatomi lambung tikus	4
Gambar 3. Histologi lambung tikus normal dan tidak normal	4
Gambar 4. Kurma ajwa	7
Gambar 5. Alur penelitian	14
Gambar 6. Histologi lambung tikus kelompok K1 (kontrol negatif)	16
Gambar 7. Histopatologi lambung tikus kelompok K2 (kontrol positif)	16
Gambar 8. Histopatologi lambung tikus kelompok P1	17
Gambar 9. Histopatologi lambung tikus kelompok P2	17
Gambar 10. Histopatologi lambung tikus kelompok P3	18

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan total fenol (TP) air dan alkohol ekstrak dalam varietas Kurma	8
Tabel 2. Kandungan fitokimia kurma ajwa	9
Tabel 3. Skor perubahan histologi kerusakan jaringan lambung	13
Tabel 4. Derajat kerusakan lambung tikus putih	14
Tabel 5. Hasil analisis histologi lambung dengan uji <i>Mann-Whitney</i>	17

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisi data (Uji Normalitas dan Uji Mann-Whitney)	24
Lampiran 2. Data berat badan tikus sebelum dan sesudah perlakuan	29
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	30

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Obat-obatan pada hewan telah banyak digunakan baik sebagai terapi, profilaksis maupun pemacu pertumbuhan (Beyene dan Tesega, 2014). Ada berbagai jenis obat yang sering digunakan sebagai terapi untuk mengobati penyakit pada hewan, salah satu jenis obat hewan yang paling sering digunakan adalah *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang telah banyak digunakan untuk mengobati nyeri kronis yang terkait dengan osteoarthritis (OA) sejak aspirin pertama kali dipasarkan pada tahun 1899 (Innes *et al.*, 2010).

Salah satu NSAID yang sering digunakan dalam kedokteran hewan adalah Meloxicam misalnya untuk mengobati nyeri pasca operasi pada anjing yang menjalani ovariohisterektomi (Tomacheuski *et al.*, 2020). Terlepas dari popularitas dan kemanjurannya, meloxicam juga tentunya memiliki dampak buruk apabila pemberiannya melebihi batas normal. Seperti yang dijelaskan oleh Anshar *et al.* (2018) Overdosis meloxicam akut atau kronis dapat mengakibatkan kerusakan pada hati, ginjal dan tukak lambung. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Mabry *et al.* (2021) ditemukan bahwa erosi terkait NSAID telah dilaporkan yaitu 70% hingga 73% anjing penelitian yang sehat dan anjing milik klien yang sehat setelah pengobatan dengan berbagai jenis NSAID, yang semuanya juga bersifat subklinis.

Melihat dampak dan efek samping yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan meloxicam pada hewan, maka dibutuhkan alternatif yang mampu melindungi dari kerusakan tersebut, seperti yang dijelaskan oleh Herdiana *et al.* (2021) yang menyatakan bahawa obat herbal dapat dijadikan sebagai alternatif karena murah dan aman dibandingkan dengan sistem perawatan kesehatan hewan modern. Salah satu jenis tanaman herbal yang dapat dijadikan pengobatan alternatif adalah kurma ajwa. Kurma ajwa mengandung banyak fitokimia seperti flavonoid, glikosida, pitosterol dan polifenol yang diklaim memiliki sifat hepatoprotektif, nefroprotektif, antioksidan dan anti-inflamasi (Khan *et al.*, 2016). Kurma ajwa dapat digunakan sebagai anti inflamasi pada proses inflamasi karena mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan menangkap radikal bebas (gugus hidroksil) pada kerusakan lambung akibat induksi NSAID (Ahmad *et al.*, 2021).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh protektif ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) Terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam dosis toksik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka dapat diambil rumusan masalah yaitu apakah kurma ajwa memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung tikus yang diinduksi meloxicam dosis toksik?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah kurma ajwa terhadap gambaran histopatologi lambung tikus yang diinduksi meloxicam dosis toksik.

### **1.4 Manfaat**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh ekstrak kurma ajwa terhadap gambaran histopatologi lambung tikus yang diinduksi meloxicam dosis toksik serta diharapkan dapat memberikan rujukan informasi kepada masyarakat terkait manfaat buah kurma ajwa sebagai herbal alternatif yang tidak hanya untuk manusia namun juga dapat dikonsumsi oleh hewan kesayangan seperti kucing dan anjing.

### **1.5 Hipotesis**

Hipotesis dari penelitian ini yaitu ekstrak kurma ajwa memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih yang diinduksi meloxicam dosis toksik terkait dengan kandungan antioksidan yang dimiliki oleh kurma ajwa.

### **1.6 Keaslian Penelitian**

Penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik” belum pernah dilakukan, namun penelitian terkait pernah dilakukan sebelumnya oleh Gozali (2019) dengan faktor penginduksi yang berbeda. Penelitian tersebut berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) Sebagai Protektor Terhadap Kerusakan Sel Mukosa Lambung Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Timbal (Pb)”.

## 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Rodensia seperti tikus, adalah hewan percobaan yang banyak digunakan dalam penelitian. Penggunaan tikus sebagai hewan model untuk analisis biomedis sudah banyak dilakukan contohnya penyakit kardiovaskular, metabolik, neurologik, perilaku, kanker, dan ginjal (Suckow *et al.*, 2006). Saat ini tikus laboratorium merupakan bagian tak terelakkan dari penelitian biomedis. Tikus diakui sebagai model terbaik di berbagai bidang, termasuk studi neurobehavioral, kanker, dan toksikologi. Hampir 80% hewan percobaan terdiri dari golongan hewan pengerat yang meliputi mencit, tikus, marmut dan lain-lain sedangkan 10% adalah ikan, amfibi, reptil dan burung. Tikus adalah hewan yang paling banyak digunakan untuk tujuan eksperimental diantara hewan pengerat lain yang biasa digunakan sebagai hewan coba (mencakup sekitar 20% dari total jumlah mamalia yang digunakan untuk tujuan ilmiah) (Sengupta, 2013).



Gambar 1. Tikus putih (*R. norvegicus*) (Komang *et al.*, 2014).

#### 2.1.1 Klasifikasi Tikus Putih

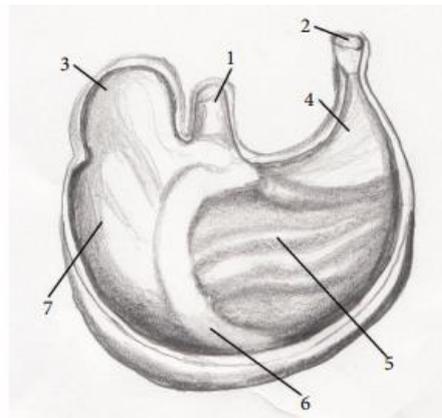
Menurut Komang *et al.*, (2014) taksonomi tikus putih yaitu :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

#### 2.1.2 Anatomi dan fisiologi lambung tikus putih

Lambung adalah organ yang digunakan untuk mencerna dan menyimpan makanan. Tugas utama lambung pada hewan adalah memecah molekul besar menjadi molekul yang lebih kecil, sehingga dapat diserap ke dalam usus dengan lebih mudah. (Ofusori *et al.*, 2008). Lambung (*ventriculus*) tikus berada di sebelah kiri rongga perut, setinggi vertebra *thoracalis* terakhir dan lumbal pertama, ke arah dorsal hati dan mengarah *transversal*. Lambung tikus merupakan kantung besar yang berbentuk semilunar dengan berat sekitar 3,90 dan 8,50 g. Lambung setidaknya mewakili sekitar 1,8% dari total berat badan. Lambung terdiri dari beberapa bagian yaitu bagian jantung (*pars cardiaca*) yang terletak disebelah kiri, bagian pilorus (*pars pylorica*) yang terletak disebelah kanan dan

permukaan parietal (*facies parietalis*) yang bersentuhan dengan diafragma dan dinding perut kiri. Bagian dari permukaan parietal ditutupi oleh lobus kiri hati. Limpa berbatasan dengan lengkungan lambung yang lebih besar disatukan oleh ligamen gastrosplenic (*lig. gastrosplenale*). Bagian glandular kanan (*pars glandularis*) buram, berotot, berdinding tebal, dan kemerahan berisi daerah fundus dan pilorus. Bagian ini termasuk kelenjar lambung (*pars cardiaca*, lambung kanan, dan pilorus). Kelenjar jantung ditemukan di belakang bagian nonglandular (*Vdoviaková et al.*, 2016).

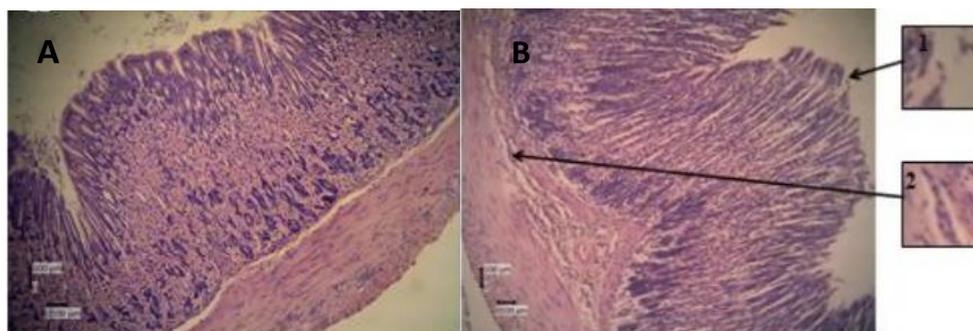


Gambar 2. Anatomi lambung tikus yang terdiri dari . 1: *pars cardiaca*, 2: *pars pylorica*, 3: *fundus ventriculi*, 4: *glandulae pyloricae*, 5: *glandulae gastricae propriae*, 6: *glandulae cardiaca*, 7: *pars nonglandularis* (*Vdoviaková et al.*, 2016)

Lambung adalah salah satu organ pencernaan yang letaknya berada di antara bagian akhir esofagus dan usus halus. Dinding lambung disusun oleh empat lapisan dasar utama yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. Mukosa lambung juga dilapisi oleh mukus bikarbonat yang merupakan pertahanan utama bagi dinding lambung untuk menghindari kerusakan mukosa. Prostaglandin sendiri memiliki peran penting yaitu untuk mengatur regulasi pengeluaran dari mukus bikarbonat lambung (*Maria et al.*, 2017).

Gambaran mikroskopis yang terlihat pada lambung normal yaitu terdapat lapisan bening, yang terdiri dari lapisan mukosa (M), muskularis mukosa (MM), dan submukosa (SM). Ciri khas dari gambaran mikroskopis lambung yaitu adanya *gastric pit* (GP), bagian ini dapat memanjang hingga setengah kedalaman lapisan mukosa. Lapisan mukosa juga terdapat kelenjar *pilorus/pyloric gland* (PG) sedangkan pada lapisan submukosa terdapat pembuluh darah-arteri/ *blood vessel* (BV) berukuran besar (*Aryani et al.*, 2017).

Histologi lambung tikus normal tidak ditemukan adanya kerusakan pada lapisan epitel mukosa sedangkan histologi lambung yang rusak akan ditemukan kerusakan seperti erosi vili pada epitel mukosa lambung dan infiltrasi sel radang seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3 dibawah ini.



Gambar 3. Histologi lambung tikus normal (A), Histopatologi lambung tikus tidak normal, 1: erosi vili, 2: infiltrasi sel radang (B) (Yogini *et al.*, 2021).

Nekrosis yang terjadi pada epitel lambung akan terlihat sebagai erosi vili. Erosi vili adalah hilangnya sebagian sel-sel epitel pada vili akibat terjadinya kematian sel (nekrosis). Sedangkan infiltrasi sel radang adalah kondisi histologis dimana sel yang mengalami kerusakan akan mengeluarkan senyawa kimia untuk memberi sinyal kepada sel-sel radang melalui sistem sirkulasi menuju tempat terjadinya kerusakan (Yogini *et al.*, 2021).

## 2.2 Meloxicam

Meloxicam adalah obat anti inflamasi golongan nonsteroid dari kelas oxicam. Meloxicam diserap dengan baik setelah pemberian oral yang penyerapannya tidak terpengaruh oleh makanan (Peterson and Keefe, 2004). Meloxicam memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat pada model hewan, toksisitas gastrointestinal dan ginjal yang rendah serta memiliki waktu paruh yang panjang. Waktu paruh pada kucing 11 hingga 21 jam setelah pemberian parenteral dan pemberian oral. Selain sebagai antiinflamasi, meloxicam juga memiliki aktivitas sebagai *antiarthritic*, analgesik, dan antipiretik (Carroll *et al.*, 2005).

Kemanjuran meloxicam dalam mengobati nyeri akut dan kronis pada anjing dan kucing telah didokumentasikan oleh beberapa studi klinis baik secara subjektif maupun objektif (Peterson dan Keefe, 2004). Meloxicam memiliki efek analgesik dan efek antipiretik atau penurun demam. Formulasi meloxicam untuk veteriner tersedia dalam bentuk suspensi oral 1,5 mg/ml dan larutan injeksi 5 mg/ml. Meloxicam digunakan untuk pengobatan *osteoarthritis* pada anjing dan juga digunakan pada kucing untuk mengontrol nyeri pasca operasi dan peradangan yang terkait dengan operasi ortopedi, ovariohisterektomi, dan pengebirian bila diberikan sebelum operasi (Khan dan McLean, 2012).

### 2.2.1 Indikasi dan Dosis Meloxicam

Meloxicam umumnya digunakan untuk mengurangi rasa sakit, peradangan, dan demam. Meloxicam telah digunakan untuk pengobatan akut dan kronis pada anjing dan kucing. Salah satu kegunaan yang paling umum adalah osteoarthritis, tetapi juga telah digunakan untuk mengatasi nyeri yang berhubungan dengan pembedahan. Penggunaan pada kucing terbatas pada penggunaan jangka pendek atau penggunaan jangka panjang pada dosis rendah. Meloxicam pada kucing memiliki efektivitas yang lebih unggul dibandingkan dengan butorphanol untuk mengobati rasa sakit pasca operasi. Meloxicam efektif untuk sindrom

*mastitis-metritis-agalactia* (MMA) pada babi. Meloxicam juga efektif untuk mengobati rasa sakit dan peradangan yang terkait dengan operasi pada kuda (Papich, 2016).

Formulasi oral meloxicam banyak digunakan untuk mengobati berbagai sindrom nyeri yang berasal dari skeletomuskular seperti *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis* dan *ankylosing spondylitis*. Konsentrasi plasma meloxicam maksimum dicapai sekitar 10 jam setelah pemberian oral (pasien dalam keadaan puasa) hal ini karena tingkat disolusi meloxicam yang buruk (Bekker *et al.*, 2019).

Dosis meloxicam untuk hewan berbeda-beda pada tiap spesies. Dosis meloxicam yang diberikan pada anjing tidak boleh >0,2 mg/kgBB per hari sedangkan untuk kucing dianjurkan tidak lebih dari >0,1 mg/kgBB per hari kemudian perlahan-lahan dosis diturunkan menjadi 0,03-0,05 mg/kgBB (Anshar *et al.*, 2018). Dosis meloxicam untuk babi yaitu 0,4 mg/kg IM; sapi 0,5 mg/kg; domba dan ruminansia kecil 0,1 mg/kg dan kuda 0,6 mg/kg setiap 24 jam IV atau PO (Papich, 2016).

### **2.2.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Meloxicam**

Kadar puncak meloxicam terjadi sekitar 7-8 jam setelah pemberian. Volume distribusi pada anjing adalah 0,3 L/kg dan sekitar 97% terikat pada protein plasma. Meloxicam secara ekstensif mengalami biotransformasi menjadi beberapa metabolit berbeda di hati. Waktu paruh eliminasi dalam anjing rata-rata 24 jam (kisaran: 12–36 jam); spesies lain: babi: 4 jam; kuda: 3 jam; sapi: 13 jam. Injeksi subkutan hampir sepenuhnya diserap pada kucing. Kadar puncak setelah injeksi terjadi sekitar 1,5 jam. Meloxicam relatif sangat terikat pada protein plasma kucing (97%) dan volume distribusinya sekitar 0,27 L/kg (Plumb, 2011). Meloxicam, seperti kebanyakan NSAID lainnya sangat terikat protein (>99%) dengan albumin. Pengikatan protein tinggi ini menghasilkan volume distribusi terbatas (Vd). Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa meloxicam sebagian besar didistribusikan ke perfusi tinggi (kaya albumin). kompartemen seperti darah, hati dan ginjal (Bekker *et al.*, 2019).

Meloxicam memiliki efek penghambatan preferensial terhadap siklooksiganase-2 (COX-2) (Pawlukianiec *et al.*, 2020). Seperti NSAID lainnya, meloxicam memiliki efek analgesik dan anti-inflamasi dengan menghambat sintesis prostaglandin. NSAID bekerja dengan cara menghambat enzim COX. Enzim COX sendiri terbagi dalam dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 bertanggung jawab untuk sintesis prostaglandin yang penting untuk menjaga saluran pencernaan yang sehat, fungsi ginjal, fungsi trombosit, dan fungsi normal lainnya sedangkan COX-2 diinduksi dan bertanggung jawab untuk mensintesis prostaglandin yang merupakan mediator penting dari nyeri, peradangan, dan demam (Papich, 2016).

### **2.2.3 Efek samping**

Gangguan gastrointestinal (GI) adalah efek samping yang paling sering dilaporkan dalam uji coba lapangan di Amerika Serikat. Efek samping yang paling umum yaitu muntah, tinja lunak, diare, dan kecacatan. Efek samping yang juga sering dilaporkan termasuk, anoreksia, diare, melena, ulserasi, peningkatan enzim hati, pruritus, azotemia, peningkatan kreatinin, dan gagal ginjal. Beberapa kucing mengalami peningkatan *Blood urea nitrogen* (BUN), anemia pasca

perawatan pada beberapa uji coba lapangan. Meloxicam juga telah menyebabkan efek tidak nafsu makan, perubahan perilaku, dan lesu. Penggunaan meloxicam berulang pada kucing masih kontroversial, hal ini disebabkan karena penggunaan dosis berulang dikaitkan dengan gagal ginjal dan kematian (Plumb, 2011).

Ulserogenesis lambung merupakan efek samping dari penggunaan NSAID. Patogenesis kompleks dari tukak lambung yang disebabkan oleh penggunaan NSAID terkait dengan penghambatan biosintesis prostaglandin sitoprotektif (PE) di mukosa lambung. PGE2 dan PGI1 melindungi mukosa dan menghambat sekresi asam di lambung. Meloxicam merupakan inhibitor lemah PGE2 pada lambung tikus dan merupakan stimulator sekresi asam lambung yang jauh lebih kuat (Bekker *et al.*, 2019).

### 2.3 Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*)

Kurma telah dibudidayakan oleh peradaban gurun sehingga disebut sebagai salah satu buah tertua. Varietas khusus kurma kering (*Phoenix dactylifera L.*) telah dibudidayakan secara eksklusif di Timur Tengah tepatnya di kota Medina Arab Saudi, yang secara lokal dikenal sebagai “Ajwa” (Al-Yahya *et al.*, 2016). Kurma Ajwa merupakan buah penting dari daerah gurun di Timur Tengah, Afrika Utara, India, Pakistan, Eropa Selatan dan Amerika Selatan. Kurma ajwa merupakan buah beri yang lembut yang memiliki garis-garis putih basal pada eksokarp hitam. Kurma ajwa umumnya paling disukai karena kaya akan karbohidrat, protein, mineral, serat, vitamin, lemak serta memiliki nilai gizi yang tinggi dibandingkan dengan jenis kurma lainnya (Khan *et al.*, 2016).



Gambar 4. Kurma ajwa (Rahmani *et al.*, 2014)

#### 2.3.1 Klasifikasi Kurma Ajwa

Taksonomi dari kurma ajwa menurut Mallhi *et al.* (2014) yaitu :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super division	: Spermatophyta
Division	: Magnoliophyta
Class	: Liliopsida
Subclass	: Arecidae
Order	: Arecales
Family	: Arecaceae
Genus	: <i>Phoenix</i>
Species	: <i>Phoenix dactylifera L.</i>

### 2.3.2 Kandungan dan Manfaat Kurma Ajwa

Buah kurma memiliki nilai gizi yang baik sehingga memiliki potensi yang sangat besar untuk dimanfaatkan sebagai bahan pangan. Buah kurma mengandung 6,5-11,5% total serat makanan (84-94% tidak larut dan 6-16% serat makanan larut), sekitar 1% lemak, 2% protein, dan 2% abu dan merupakan sumber yang kaya antioksidan fenolik. 1-2%) (Ghnimi *et al.*, 2017). Buah kurma memiliki komposisi karbohidrat, garam mineral yang tinggi, serat, vitamin, asam lemak dan asam amino. Selain itu bubuk biji kurma juga merupakan sumber pilihan bagi orang-orang yang lebih menyukai kopi non-kafein dengan rasa yang mirip dengan kopi. Pohon kurma berperan penting dalam netralisasi radikal bebas yang akan menekan berbagai jenis perkembangan penyakit. Kurma juga diketahui memiliki kemampuan ampuh untuk menekan radikal bebas (Rahmani *et al.*, 2014).

Studi *in vitro* membuktikan bahwa *P. dactylifera* memiliki sifat antioksidan dan antimutagenik. Sebuah penelitian menjelaskan bahwa ekstrak dari buah dan biji *P. dactylifera* dapat menjadi pengobatan tukak lambung pada tikus yang diinduksi etanol. Ekstrak buah dan ekstrak biji kurma ajwa dalam batas tertentu mampu menormalkan tingkat histamin dan gastrin yang tinggi karena ulkus yang disebabkan oleh etanol. Aktivitas gastroprotektif karena potensi antioksidan yang dimiliki oleh *P. dactylifera* terbukti dapat mengurangi keparahan ulkus pada lambung (Mallhi *et al.*, 2014).

Secara umum, kandungan total fenol kurma ajwa pada ekstrak air dan alkohol lebih tinggi dari pada kurma sukari dan khalas, yaitu masing-masing 455,88 dan 245,66 mg/100g. Hal ini menjelaskan bahwa kurma Ajwa menunjukkan kapasitas antioksidan terkuat daripada varietas lain, khususnya dalam ekstrak air, mungkin disebabkan kandungan antioksidan polifenol kuat tak terukur lainnya dalam kurma ajwa seperti *proanthocyanidins* (Saleh *et al.*, 2011).

Tabel 1. Kandungan total fenol air dan alkohol ekstrak dalam varietas kurma (Saleh *et al.*, 2011).

Varietas pelarut	Total Fenol (mg/100g)	
	Air	Alkohol
Ajwa	455.88 ± 6.9	245.66 ± 4.5
Sukari	377.66 ± 6.4	222.7 ± 5.3
khalas	238.54 ± 10	106.06 ± 7.3

Kurma ajwa mengandung banyak fitokimia seperti flavonoid, glikosida, pitosterol dan polifenol. Fitokimia ini diklaim memiliki sifat hepatoprotektif, nefroprotektif, antioksidan dan anti-inflamasi (Khan *et al.*, 2016). Kurma ajwa mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat digunakan sebagai anti inflamasi. Antioksidan bekerja dengan menangkap radikal bebas (gugus hidroksil) pada kerusakan lambung akibat induksi aspirin (salah satu jenis NSAID). Gugus hidroksil senyawa flavonoid memberikan atom hidrogen pada radikal bebas sehingga menjadi stabil dan proses kerusakan lambung berhenti. Selain itu, kurma kaya akan garam alkali seperti kalsium, kalium, dan natrium. Kandungan (mg/100 g) kurma Ajwa terdiri dari 187 mg kalsium, 27 mg fosfor, 476,3 mg kalium, 7,5 mg natrium, dan 150 mg magnesium. Kurma ajwa juga mengandung asam lemak tak jenuh, seperti linoleat, yang merupakan prekursor asam arakidonat. Selanjutnya asam arakidonat diubah menjadi prostaglandin,

dimana prostaglandin sendiri merupakan preparat anti inflamasi. Mekanisme ini bertindak sebagai preparat pelindung gastro dan dapat menahan efek aspirin dan mengurangi kerusakan lambung (Ahmad *et al.*, 2021).

Tabel 2. Kandungan fitokimia kurma ajwa (Mirza *et al.*, 2019)

<b>Fitokimia kurma Ajwa</b>	<b>Kuantitas (mg/100g DW)</b>
<b>Fenolik</b>	
<i>Caffeic acid</i>	0.026–0.050
<i>Ferulic acid</i>	2.52–2.20
<i>Protocatechuic acid</i>	1.27–2.20
<i>Catechin</i>	0.50–0.80
<i>Gallic acid</i>	13.90–14.10
<i>p-Coumaric acid</i>	3.08–3.50
<i>Resorcinol</i>	0.03–0.05
<i>Chlorogenic acid</i>	0.18–0.20
<i>Syringic acid</i>	0.82
<b>Total fenolik</b>	<b>22.10–455.80</b>
<b>Flavonoid</b>	
<i>Quercetin</i>	1.21
<i>Luteolin</i>	0.04
<i>Apigenin</i>	0.26
<i>Isoquercitrin</i>	0.41
<i>Rutin</i>	0.86
<b>Total flavonoid</b>	<b>2.78</b>
<b>Asam organik</b>	
<i>Oxalic</i>	1.46
<i>Malic</i>	10.12
<i>Succinic</i>	0.76
<i>Citric</i>	2.01
<i>Isobutyric</i>	3.12
<i>Formic</i>	0.35