

**PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK, UBI JALAR UNGU (*Ipomea
Batatas*) dan ZINC TERHADAP TEBAL EPITEL USUS MENCIT
JANTAN BALB/c KOLITIS ULSERATIF
(Studi Eksperimental pada Mencit Jantan BALB/c
yang Diinduksi Asam Asetat)**

SKRIPSI

Untuk memenuhi Sebagian persyaratan
Guna mencapai gelajar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:
Ghefira Tsuraya
30102000080

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

SKRIPSI

PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK, UBI JALAR UNGU (*Ipomea Batatas*) dan ZINC TERHADAP TEBAL EPITEL USUS MENCIT JANTAN BALB/c KOLITIS ULSERATIF
(Studi Eksperimental pada Mencit Jantan BALB/c yang Diinduksi Asam

Asetat)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Ghefira Tsuraya

301020000080

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 15 Maret 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji 1

dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed.

dr. Mohamad Riza, M.Si

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji 2

Dr. Dra. Atina Husaana, Apt., M.Si.

dr. Masfiah M.Si.Med., Sp.MK

Semarang,

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KE

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ghefira Tsuraya

NIM : 30102000080

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK, UBI JALAR UNGU (*Ipomoea Batatas*) dan ZINC TERHADAP TEBAL EPITEL USUS MENCIT JANTAN BALB/c KOLITIS ULSERATIF”

(Studi Eksperimental pada Mencit Jantan BALB/c yang Diinduksi Asam Asetat)

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 8 Maret 2024
Yang menyatakan,



Ghefira Tsuraya

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah hirabbil 'alamin, segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, taufik, dan hidayah-Nya, penulis telah diberikan kesehatan serta kekuatan, sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, **“PENGARUH KOMBINASI PROBIOTIK, UBI JALAR UNGU (*Ipomoea Batatas*) dan ZINC TERHADAP TEBAL EPITEL USUS MENCIT JANTAN BALB/c KOLITIS ULSERATIF”** untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Penulis menyadari atas keterbatasan dan kekurangan, sehingga dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat dukungan, bantuan, dan bimbingan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih setulus-tulusnya, kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Semarang yang telah mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian.
2. dr. Conita Yuniarifa, M. Biomed, selaku dosen pembimbing I dan Dr. Dra. Atina Husaana Apt. M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah sabar dalam memberikan bimbingan, arahan, dan meluangkan waktu, sehingga penyusunan karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr Mohammad Riza, M.Si, selaku dosen penguji I dan dr. Masfiah, M.Si. Med., Sp.MK (K), selaku dosen penguji II yang telah berkenan meluangkan

waktu untuk menguji, memberikan bimbingan dan masukan dalam perbaikan dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.

4. dr. Sumarno. M. Si. Med. Sp. PA yang telah banyak membantu dalam penelitian dan melakukan uji.
5. dr. Astrandaya Adji, Sp.An yang telah banyak membantu dalam persiapan penelitian
6. Seluruh Dosen dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah membantu kelancaran penulis dalam menyelesaikan studi.
7. Mbak Ratu elza, Mbak Ita, Bu evi, Bu sukma, Pak Hadi, Pak Mardi, Pak Taufiq yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian di Laboratorium dan membimbing peneliti dalam melakukan uji.
8. Ibu dan Papah saya tercinta yang telah memberikan Kasih sayang, selalu mendoakan, tulus memberikan dari moral maupun material
9. Kakak-kakak ku tercinta Mba Widya, Mba tika, Mas Yan, Mas Dya, dan Mas Yusuf beserta keluarga besar terima kasih atas doa dan dukungannya.
10. teman teman ASTROCYTES 2020 yang menemani masa masa preklinik saya dan senantiasa berjuang bersama.
11. Teman – teman Asisten Fisika dan keluarga besar Laboratorium Fisika atas motivasi, dukungan dan doanya
12. Sahabatku Neysa, Shoffa , Tiaralaras, Tiara putri, Safira , Salsabila Ratna Dea, Zaura , dan Devita dan sahabat – sahabat yang lain yang tidak bisa disebutkan satu-sati terimakasih atas dikungannya

13. Sahabat se perbimbingan saya Sri Bintang Bimantoro terimakasih telah membantu saya dalam menjalankan penelitian.
14. Saya ucapkan terimakasih kepada seseorang dengan no akademik 2022.120 yang sedang menempuh pendidikan akademi militer angkatan darat di Magelang karena telah memberikan motivasi, dukungan, dan doa.
15. Dan kepada semua teman-teman atau berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, Terima kasih atas semuanya.

Penulis sadar bahwasanya skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan serta belum mencapai tingkat kesempurnaan yang diharapkan, hal ini diakibatkan oleh keterbatasan kemampuan penulis. Oleh sebab itu, penulis sangat menghargai masukan, kritik, dan saran yang membangun untuk perbaikan serta penyempurnaan skripsi ini.

Meskipun menghadapi banyak kesulitan dalam proses penulisan, penulis bersyukur dapat mengatasi dan menyelesaikannya dengan baik. Terakhir, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak dan semoga segala amal baik yang telah dilakukan penulis mendapatkan balasan dari Allah SWT.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 25 Maret 2024



Ghafira Tsuraya

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Usus Besar.....	7
2.1.1. Definisi Usus Besar.....	7
2.1.2. Gambaran Histologi Usus Besar	8
2.1.3. Definisi Kolitis Ulseratif.....	10
2.1.4. Epidimiologi Kolitis Ulseratif.....	11
2.1.5. Etio-Patogenesis Kolitis Ulseratif.....	12
2.1.6. Faktor Resiko Kolitis Ulseratif.....	14
2.1.7. Gambaran Patohistologi Kolitis Ulseratif.....	15
2.1.8. Tatalaksana Kolitis Ulseratif.....	17

2.2.	Probiotik.....	18
2.2.1.	Definisi Probiotik.....	18
2.2.2.	Jenis Bakteri Asam Laktat.....	20
2.3.	Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomea Batatas</i>).....	22
2.3.1.	Definisi Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomea Batatas</i>).....	22
2.3.2.	Morfologi Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomea Batatas</i>).....	23
2.3.3.	Kandungan Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomea Batatas</i>).....	24
2.4.	<i>Zinc</i>	24
2.4.1.	Definisi <i>Zinc</i>	24
2.4.2.	Farmakokinetik <i>Zinc</i>	25
2.5.	Hubungan Probiotik, Ubi jalar ungu dan <i>Zinc</i> terhadap Tebal Epitel Usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif.....	26
2.6.	Kerangka Teori.....	29
2.7.	Kerangka Konsep.....	29
2.8.	Hipotesis.....	30
BAB III METODE PENELITIAN.....		31
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	31
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	31
3.2.1.	Variabel.....	31
3.2.2.	Definisi Operasional.....	31
3.3.	Populasi dan Sampel.....	32
3.3.1.	Populasi.....	32
3.3.2.	Sampel.....	32
3.3.3.	Besar Sampel.....	33
3.3.4.	Teknik <i>Sampling</i>	34
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	34
3.4.1.	Instrumen Penelitian.....	34
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	35
3.5.	Cara Penelitian.....	35
3.5.1.	Adaptasi Mencit Jantan BALB/c.....	35
3.5.2.	Pembuatan Larutan Asam Asetat.....	36

3.5.3. Induksi Asam Asetat	36
3.5.4. Pembuatan Probiotik dan Ubi Jalar Ungu	37
3.5.5. Pembuatan Probiotik dan <i>Zinc</i>	37
3.5.6. Pembuatan Probiotik, Ubi jalar ungu, dan <i>Zinc</i>	38
3.5.7. Prosedur Pengenceran Sulfasalazin.....	38
3.5.8. Dosis Penelitian.....	39
3.5.9. Perlakuan.....	40
3.5.10. Pemeriksaan Tebal Epitel.....	41
3.6. Tempat dan Waktu	42
3.6.1. Tempat Penelitian.....	42
3.6.2. Waktu Penelitian	42
3.7. Alur Penelitian.....	43
3.8. Analisis Hasil	44
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1. Hasil Penelitian	45
4.2. Pembahasan.....	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
5.1. Kesimpulan.....	54
5.2. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN.....	61

DAFTAR SINGKATAN

SCFA	: Bakteri penghasil asam lemak rantai pendek
IBD	: inflammation bowel disease
pANCA	: <i>perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody</i>
TLR	: Toll like receptor
KU	: Kolitis Ulseratif
BAL	: Bakteri Asam Laktat
CBG	: cytosolic β glukosidase
UDP-GT	: <i>UDPglucuroosyltransterase</i>
COMT	: <i>catechol-O- methyltransferase</i>
DNA	: Asam deoksiribonukleat
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SOD	: Superoksida dismutase
MT	: metallothionein
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Faktor-alpha</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
ZIP-14	: <i>Zinc Importer-14</i>
5-ASA	: 5-aminosalsilat
iFN- γ	: <i>Interferon beta-1a</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 beta</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Kolon manusia.....	8
Gambar 2.2.	Pembagian Dinding Usus Menjadi Lapisan-Lapisan Fungsional ...	9
Gambar 2.3.	Patofisiologi Kolitis Ulseratif.....	14
Gambar 2.4.	Perubahan Struktur Kronis pada Kolitis Ulseratif.	16
Gambar 2.5.	Kriteria dan Karakteristik Probiotik yang Aman.....	18
Gambar 2.6.	Bakteri <i>Streptococcus thermophilus</i>	21
Gambar 2.7.	Bakteri <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	22
Gambar 2.8.	Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomea batatas</i>)	23
Gambar 2.9.	Kerangka Teori.....	29
Gambar 2.10.	Kerangka Konsep	29
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	43
Gambar 4.1.	Rerata tebal epitel kelompok kontrol dan perlakuan.....	47
Gambar 4.2.	Gambar Histologi ketebalan kolon Mencit dengan pengecatan hematoxylin dan eosin menggunakan (perbesaran 400x) (A) KN, (B) K-, (C) K+, (D) P1, (E) P2, (F) P3.	49

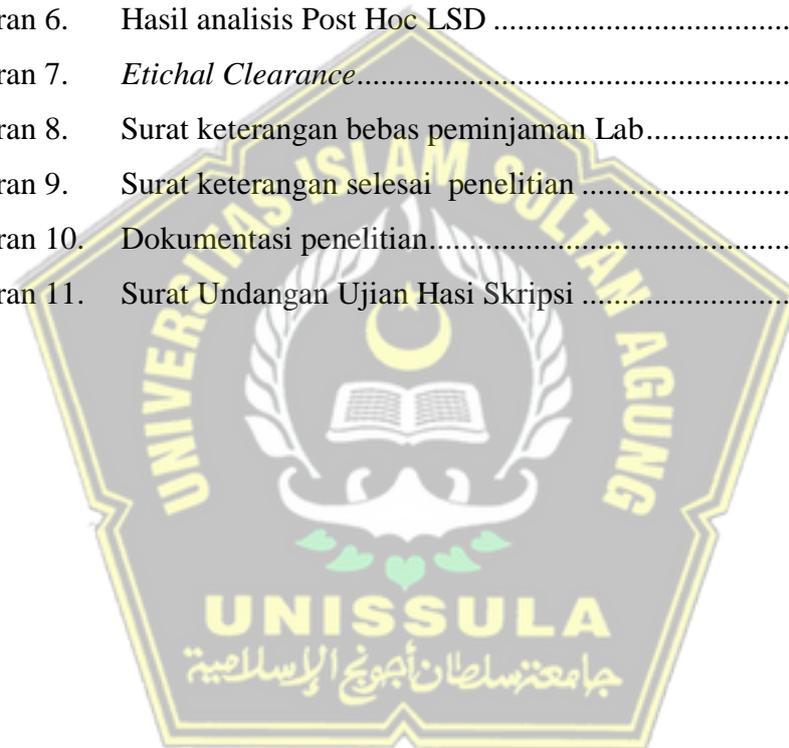
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil analisis rerata tertinggi tebal epitel pada mencit jantan BALB/c Kolitis Ulseratif	46
Tabel 4.2. Hasil uji <i>Post hoc</i> untuk tebal epitel.....	47



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Analisis Statistic Deskriptif Tebal Epitel	61
Lampiran 2.	Hasil analisis uji normalitas	64
Lampiran 3.	Hasil analisis uji homogenitas.....	65
Lampiran 4	Hasil analisis uji deskriptif, uji normalitas, dan uji homogenitas	66
Lampiran 5.	Hasil analisis uji Anova	67
Lampiran 6.	Hasil analisis Post Hoc LSD	68
Lampiran 7.	<i>Etichal Clearance</i>	70
Lampiran 8.	Surat keterangan bebas peminjaman Lab.....	71
Lampiran 9.	Surat keterangan selesai penelitian	72
Lampiran 10.	Dokumentasi penelitian.....	73
Lampiran 11.	Surat Undangan Ujian Hasi Skripsi	77



INTISARI

Penggunaan probiotik untuk memperbaiki parameter kolitis masih belum memuaskan, sehingga perlu ditingkatkan dengan pemberian kombinasi Probiotik, ubi jalar ungu dan *zinc*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu dan *zinc* terhadap tebal epitel sebagai salah satu parameter kolitis.

Penelitian eksperimental *post test only randomized control group* design menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok, Kelompok K-,K+, P1, P2, P3 diinduksi asam asetat 4% pada hari ke-1 untuk membuat kondisi kolitis kecuali kelompok KN, selanjutnya setiap kelompok diberikan perlakuan selama 5 hari, K- diberi aquades, K+ diberi sulfasalazine 1,3mg/20gBB, P1 diberi probiotik 0,078mg/20gBB + ubi jalar ungu 0,00169/20gBB, P2 diberi probiotik 0,078mg/20gBB + *zinc* 0,0052mg/20gBB, P3 diberi kombinasi probiotik 0,078mg/20 g BB + ubi jalar ungu 0,00169/20gBB + *zinc* 0,0052mg/20gBB. Preparat histologi kolon diwarnai menggunakan *Hematoxylin-Eosin* dan dilihat dalam perbesaran 400x dengan 10 lapang pandang.

Hasil rerata tebal epitel yaitu KN $75,48 \pm 15,09$), K- ($28,02 \pm 5,60$), K+ ($69,1 \pm 13,82$), P1 ($47,05 \pm 9,41$), P2 ($48,65 \pm 9,73$), P3 ($71,57 \pm 14,31$). Data dianalisa dengan uji One Way Anova didapatkan perbedaaan bermakna antara kelompok ($p=0,000$). Analisis uji Post Hoc LSD menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) antar semua pasangan kelompok, kecuali antara kelompok K(+) dengan kelompok P3 ($p=0,134$) dan kelompok P1 dengan kelompok P2 ($p=0,349$). Kelompok P3 merupakan kelompok yang memiliki rerata tertinggi $71,57 \pm 14,31$)

Kesimpulan penelitian ini bahwa kombinasi probiotik, ubi jalar ungu dan *zinc* berpengaruh terhadap tebal epitel usus mencit jantan BALB/c Kolitis ulseratif

Kata kunci : Probiotik, ubi jalar ungu, *zinc*, tebal epitel, kolitis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Probiotik merujuk kepada mikroorganisme hidup yang dikonsumsi dengan jumlah yang memadai untuk mengubah ekosistem mikroba dalam usus tuan rumah dengan mikroba yang dapat merugikan ekosistem usus (Sitonang *et al.*, 2019). Yogurt adalah salah satu probiotik yang dapat diberikan karena mengandung asam laktat yang dapat meningkatkan beberapa fungsi salah satunya adalah peningkatan proliferasi sel epitel usus (Hartono *et al.*, 2016). Menurut penelitian Husein Abdurrahman & Yanti, 2018 proliferasi sel epitel usus dapat meningkat karena yogurt juga mengandung bakteri seperti *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus*, *Lactobacillus acidophilus*, dan *Bifidobacterium*.

Pemberian probiotik terhadap usus dapat dikombinasi dengan Ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) yang mempunyai kandungan antosianin yang berguna untuk meningkatkan fungsi bakteri dalam menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA), SCFA akan berfungsi sebagai sumber energi untuk sel epitel dalam melawan patogen (Verediano *et al.*, 2021). Pemberian yogurt bisa dikombinasikan dengan Ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*), gabungan keduanya bisa menaikkan resistensi bakteri probiotik sehingga tubuh tuan rumah bisa mendapatkan keuntungan dari penggabungan tersebut. (Tari *et al.*, 2021). Kombinasi pemberian Ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) dan Zinc juga dapat digunakan dalam penelitian ini,

karena menurut penelitian Riskiyah, 2017 *Zinc* mempunyai manfaat yakni dapat meningkatkan produksi antibodi dan limfosit dalam melawan patogen dan mengembalikan keutuhan mucosa usus terutama dalam regenerasi lapisan epitel usus. Penelitian hubungan efek probiotik dengan ubi jalar ungu dan *zinc* belum pernah dilakukan, sementara ketiganya berpotensi dalam memperbaiki infeksi terutama dalam memperbaiki epitel usus halus.

Kolitis ulseratif merupakan gangguan inflamasi kronis yang menyerang saluran pencernaan terutama pada kolon (Salverra Yosy *et al.*, 2014). Penyakit Kolitis Ulseratif dapat mengakibatkan kematian dibuktikan dengan angka kematian sebab penyakit ini meningkat di abad ke-20 (Pudjo Wahono, 2020). Kolitis Ulseratif merupakan gangguan yang mengakibatkan kerusakan di sekitar saluran cerna dan mengakibatkan perubahan bakteri pada usus dan peningkatan permeabilitas akibat kerusakan dari barrier epitel (Danastri I Gusti Ayu Mahaprani, 2013). Manifestasi klinis yang bisa timbul pada penyakit ini mencakup diare berdarah, nyeri perut yang parah, keluarnya lendir per anum, serta tenesmus (Syafuruddin Arl & Martamala, 2017). Kejadian kolitis ulseratif makin meningkat terutama di Asia bisa mencapai 5,3% sampai 63,6% per 100.000 orang, angka kejadian kolitis ulseratif di Indonesia masih belum diketahui karena belum ada studi epidemiologi terkait penyakit tersebut (Pudjo Wahono, 2020). Beberapa data yang didapatkan di RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2019 didapatkan 13 pasien yang terdiagnosis kolitis ulseratif, pasien di RSUD DR.H.Moch Ansari Saleh terdapat 11 orang yang di diagnosis kolitis

ulseratif sepanjang tahun 2017-2018 (Ranti *et al.*, 2021). Beberapa rumah sakit di Jakarta didapatkan kasus kolitis ulseratif sebanyak 5,5% pada tahun 2017 (Batista *et al.*, 2021). Kolitis ulseratif lebih sering terjadi pada individu dengan kulit putih, status sosial ekonomi yang tinggi, bukan perokok, menggunakan kontrasepsi oral, serta diet rendah (Firmansyah, 2013). Kasus Kolitis ulseratif rentan terkait pasien dewasa muda, dengan insiden paling tinggi pada umur 15-40 tahun, selanjutnya umur 55-65 tahun, hal ini dibuktikan dimana dari semua pasien kolitis ulseratif 10% nya umurnya <18 tahun (Danastri I Gusti Ayu Mahaprani, 2013).

Efek Kolitis Ulseratif dapat mengakibatkan kerusakan barrier epitel usus sehingga terjadi peningkatan permeabilitas, yang terjadi karena regulasi dari tight junction, kerusakan dari barrier epitel dapat meningkatkan penyerapan antigen luminal (Rachmi, 2021). Terapi kolitis ulseratif yang dapat diberikan adalah beragam obat meliputi Antibiotika, 5-aminosalisilat, kortikosteroid, sulfasalazine, modulator kekebalan tubuh, metotreksat, terapi nutrisi, probiotik, atau tindakan pembedahan, ataupun gabungan dari berbagai metode tersebut (Salverra Yosy *et al.*, 2014). Terapi lain yang bisa digunakan adalah terapi kombinasi probiotik salah satunya, menurut penelitian Wahyu Purnasari, 2020 pemberian kombinasi probiotik dengan dosis 6.12 mg/hari dan *zinc* dengan dosis 0.36 mg/hari yang diberikan pada hewan coba dapat mengakibatkan atrofi mukosa usus juga menurunkan kerusakan vili usus. Memberikan *zinc* sebesar 20 mg/hari juga mempunyai manfaat tambahan seperti mempercepat proses regenerasi lapisan epitel

usus, memperbaiki penyerapan air dan elektrolit di usus, menaikkan aktivitas enzim pada enterosit brush-border, serta mempercepat respons imun untuk menghilangkan patogen dari usus (Riskiyah, 2017). Terapi Probiotik juga bisa dikombinasikan dengan ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) karena dapat meningkatkan SCFA yang berguna untuk mengasamkan pH usus dan menghambat proliferasi bakteri patogen, dan SCFA sebagai butirir bertindak sebagai bahan bakar untuk menyediakan energi bagi sel epitel, sehingga meningkatkan penghalang usus untuk menghindari translokasi patogen dan antigen. Disarankan bahwa potensi manfaat antosianin dapat secara tidak langsung dikaitkan dengan modulasi mikrobiota usus dan produksi metabolit akibat aktivitas fermentasi bakteri, yang meningkatkan beberapa parameter yang berkaitan dengan kesehatan usus (Verediano *et al.*, 2021). Pernyataan tersebut diperkuat dengan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa pemberian ubi jalar ungu dengan dosis 0,84g/kgBB/hari atau sekitar 0,00169g/20 g BB mencit BALB/c / hari yang di induksi ovalbumin, mampu menurunkan derajat peradangan pada lapisan duodenum (Pribaningrum, 2014).

Berlandaskan latar belakang yang sudah terjabarkan, maka peneliti ingin mengetahui “Pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) dan Zinc terhadap tebal epitel usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif”.

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) dan *Zinc* terhadap tebal epitel usus mencit BALB/c Kolitis Ulseratif?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi probiotik, ubi jalar ungu, dan *Zinc* terhadap tebal epitel usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui tebal epitel usus Mencit Jantan BALB/c pada KN, K-, K+ (Sulfasalazine 0,5 ml), P1 (probiotik 0,078mg/20 BB + ubi jalar ungu 0,00169g/20gBB), P2 (probiotik 0,078mg/20 gBB + *zinc* 0,052mg/20gBB), P3 (kombinasi probiotik 0,078mg/20gBB , ubi jalar ungu 0,00169g/20 g BB dan *zinc* 0,052mg/20 gBB).
2. Mengetahui perbedaan tebal epitel usus Mencit Jantan BALB/c pada KN,K-,K+ (Sulfasalazine 1,3mg/20gBB, P1 (kombinasi probiotik 0,078mg/20 g BB dengan ubi jalar ungu 0,00169g/20gBB), P2 (probiotik 0,078mg/20gBB + *zinc* 0,052mg/20gBB), dan P3 (kombinasi probiotik 0,078mg/20gBB, ubi jalar ungu 0,00169g/20 g BB dan *zinc* 0,052mg/20gBB).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait pengaruh kombinasi, probiotik ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) dan *Zinc* terhadap tebal epitel usus dilihat dari histopatologinya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan bisa memberikan wawasan dibidang kesehatan terkait terapi probiotik yang di kombinasikan dengan ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) serta *Zinc* terhadap tebal epitel usus pada penyakit kolitis ulseratif.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Usus Besar

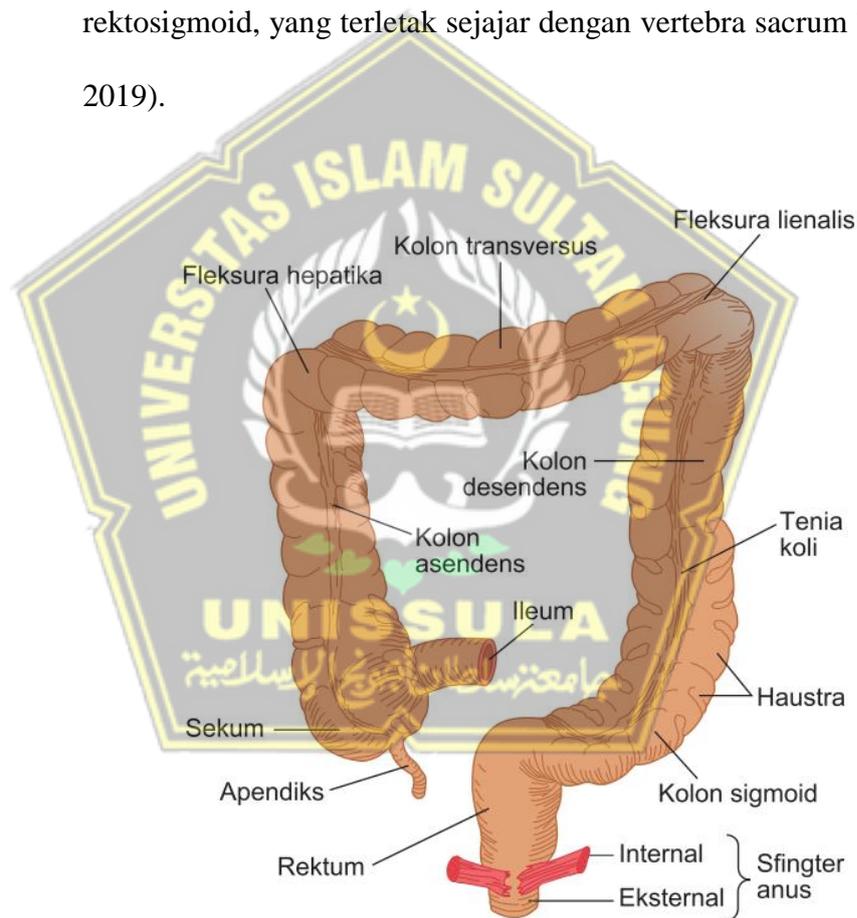
2.1.1. Definisi Usus Besar

Usus besar ialah usus yang mempunyai 3 bagian besar yakni sekum, kolon, dan rectum. Sekum terletak di bawah katup ileosekal. Kolon merupakan bagian dari usus besar yang membentang dari sekum hingga rectum, tersusun dari tiga bagian, yakni kolon asenden, kolon transversa, dan kolon desenden. Kolon desenden melintang di sisi kiri abdomen dan berlanjut menjadi kolon sigmoid (Chalik, 2016).

Fungsi usus besar meliputi penerimaan hasil kerja dari usus halus, menyimpan serta mengeluarkan massa tinja, menyerap air dan garam, serta mengatur aktivitas bakteri yang memecah sisa-sisa makanan yang tidak diserap, termasuk vitamin dan gas (Didik Dwi Sanyoto *et al.*, 2020).

Usus besar mempunyai beragam karakteristik yang mencakup adanya taenia coli, haustra, apendiks omental, dan diameter yang besar. Sekum, yang merupakan bagian awal dari usus besar, memiliki bentuk mirip kantong dan menghubungkan ileum serta menampilkan apendiks di dalamnya. Secara superior, sekum berlanjut menjadi kolon asenden. Kolon asenden merupakan segmen terpendek dari kolon, terletak di retroperitoneal, dan bergabung

dengan kolon transversum di fleksura koli dextra. Kolon transversum adalah segmen terpanjang dari kolon, dimulai dari fleksura koli dextra dan bergabung dengan kolon desenden di fleksura koli sinistra. Kolon desenden terletak di bagian retroperitoneal dan berhubungan dengan kolon sigmoideum dekat krista iliaka sinistra. Kolon sigmoideum berakhir di batas rektosigmoid, yang terletak sejajar dengan vertebra sacrum 3 (Ernest, 2019).

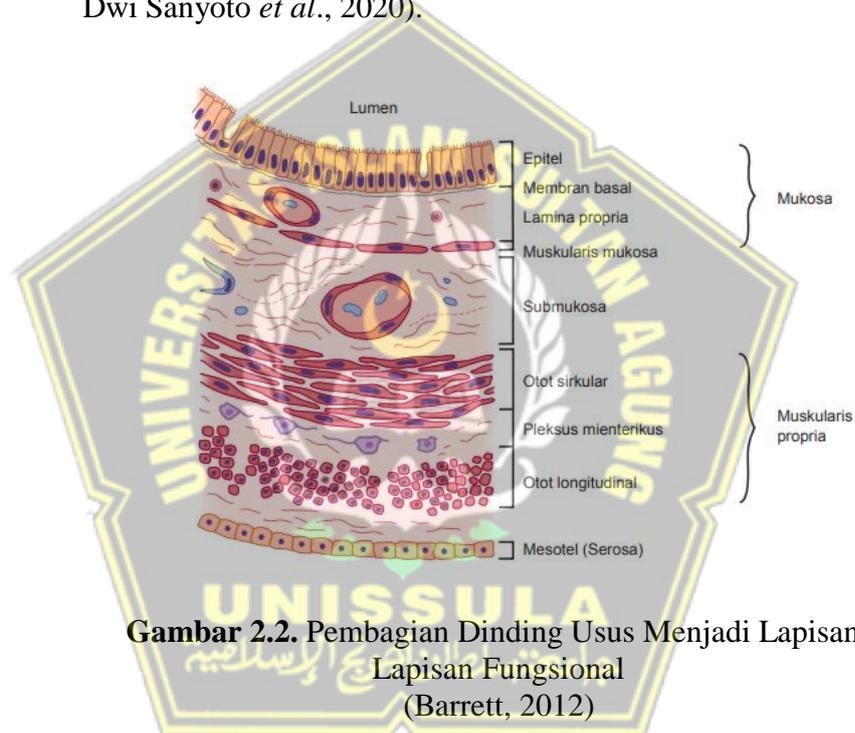


Gambar 2.1. Kolon manusia
(Barrett, 2012)

2.1.2. Gambaran Histologi Usus Besar

Usus besar mempunyai mukosa yang mengandung kripta Lieberkuhn, tetapi satu-satunya sekresi yang signifikan di dalamnya

ialah mukus yang dihasilkan oleh sel goblet yang menyebar di antara sel epitel. Fungsi mukus dalam usus besar termasuk menjaga dinding usus dari kerusakan mekanis serta aktivitas bakteri, bertindak sebagai bahan perekat untuk feses, dan sifat alkali dari sekresi tersebut dengan pH sekitar 9.0 berperan dalam memberikan perlindungan terhadap asam yang dihasilkan dalam feses. (Didik Dwi Sanyoto *et al.*, 2020).



Gambar 2.2. Pembagian Dinding Usus Menjadi Lapisan-Lapisan Fungsional (Barrett, 2012)

Usus besar tidak mempunyai vili serta lipatan melingkar (circular folds), dengan diameter yang lebih besar, panjang yang lebih pendek, serta mempunyai kekuatan tarik yang lebih besar daripada usus halus. (Chalik, 2016).

2.1.3. Definisi Kolitis Ulseratif

Kolitis Ulseratif ialah penyakit kronis yang menyerang saluran pencernaan dan termasuk ke dalam salah satu penyakit radang usus (IBD) (Rachmi, 2021). Umumnya penyakit ini terkait bagian saluran pencernaan yakni kolon dan bersifat idiopatik sehingga mempengaruhi mukosa kolon. Faktor yang mengakibatkan terjadinya Kolitis ulseratif diantaranya infeksi Salmonella ataupun Campylobacter sebelumnya, riwayat merokok, serta riwayat keluarga. Gejala umum yang kerap timbul pada penyakit Kolitis yakni diare, nyeri abdomen, dan hematokezia (Pudjo Wahono, 2020). Selain 3 gejala tersebut adapun gejala lain yang dapat dijumpai pada penyakit kolitis diantara lain, dermatologis (eritema nodosum, pyoderma gangrenosum), oftalmologis (skleritis, episkleritis), serta reumatologis (ankylosing spondylitis, arthritis aksial) (Rachmi, 2021).

Pemberian asam asetat pada tikus dapat membuat tikus menjadi terkena kolitis ulseratif dengan cara mengurangi antioksidan serta menaikkan produksi radikal bebas seperti *reactive oxygen species* (ROS). Produksi ROS berlebih mengakibatkan lipid peroxidation (LPO), bisa menghambat kemampuan antioksidan yang nantinya menimbulkan peradangan pada kolon. Secara klinis, pasien kolitis ditemukan memproduksi ROS dan spesies nitrogen secara berlebihan yang mengakibatkan LPO membran dan menyerang

protein jaringan dan DNA. Pertahanan antioksidan endogen terhadap produksi ROS bahkan dalam konsentrasi rendah mempengaruhi dua jenis utama enzimatis meliputi glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), serta catalase (CAT), dan non enzimatis seperti glutathione (GSH) dan asam askorbat. Respon inflamasi dapat menginduksi kemotaksis sel inflamasi mengakibatkan pelepasan ROS dan sitokin inflamasi seperti faktor nekrosis tumor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 dan IL-1 β , yang memicu respons patologis dan gejala selama IBD. Peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi IBD berperan dalam menentukan tingkat keparahan penyakit (Piechota-Polanczyk & Fichna, 2014).

2.1.4. Epidemiologi Kolitis Ulseratif

Kolitis ulseratif dominan terjadi di wilayah Eropa Utara dan Amerika Utara, dengan tingkat kejadian sekitar 9-20 kasus per 100.000 orang setiap tahun. Prevalensinya mencapai angka sekitar 156-291 kasus per 100.000 orang setiap tahun (Ranti *et al.*, 2021). Angka insidensi kolitis ulseratif di Amerika Serikat diperkirakan berkisar antara 70 hingga 150 kasus per 100.000 individu, sementara di Eropa angkanya lebih rendah, sekitar 7,3 kasus per 100.000 individu. Di Asia khususnya Indonesia sendiri masih belum ada studi lanjut terkait epidemiologi tentang Kolitis Ulseratif (Firmansyah, 2013). Salah satu studi penelitian memperlihatkan insiden Kolitis Ulseratif yang merupakan salah satu penyakit IBD

memiliki insiden yang sangat rendah daripada dengan negara barat, hal tersebut diakibatkan karena ada beberapa faktor dan sukar mendirikan diagnosis IBD yang membutuhkan beberapa pemeriksaan penunjang misalnya, endoskopi, radiologi, serta histologi yang masih jarang di Indonesia (Salverra Yosy *et al.*, 2014).

2.1.5. Etio-Patogenesis Kolitis Ulseratif

Etio-Patogenesis dari Kolitis Ulseratif masih butuh banyak penelitian untuk di jelaskan secara pasti, akan tetapi dari beberapa penelitian sebelumnya yang menjelaskan ada beberapa faktor yang berpengaruh seperti, faktor lingkungan, mikrobiota usus, genetik dan faktor imunologis menjadi faktor dalam timbulnya Kolitis Ulseratif.

a. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan seperti infeksi yang disebabkan oleh *Bacillus* sp., *E. coli* adhesif, dan *Fusobacterium varium* diyakini memiliki peran dalam perkembangan Kolitis Ulseratif. Selain itu, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid yang berisiko tinggi, pola makan rendah serat dan tinggi susu, serta faktor stres juga diyakini mempengaruhi meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. (Salverra Yosy *et al.*, 2014).

b. Mikrobiota Usus

Mikrobiota merupakan beberapa kumpulan dari bakteri hidup pada tubuh inang (host). Timbulnya Kolitis Ulseratif di

akibatkan oleh adanya disbiosis mikroba yang terjadi di kolon, mikroba akan meningkatkan sistem imun didalam tubuh terutama kolon karena mikroba mampu untuk meningkatkan respon imun spesifik dan non spesifik dengan cara meregulasi makrofag. Disbiosis mikroba yang terjadi mengakibatkan disfungsi epitel yang selanjutnya akan meningkatkan kerentanan terhadap kejadian Kolitis Ulseratif (Melizah Kurniati, 2016).

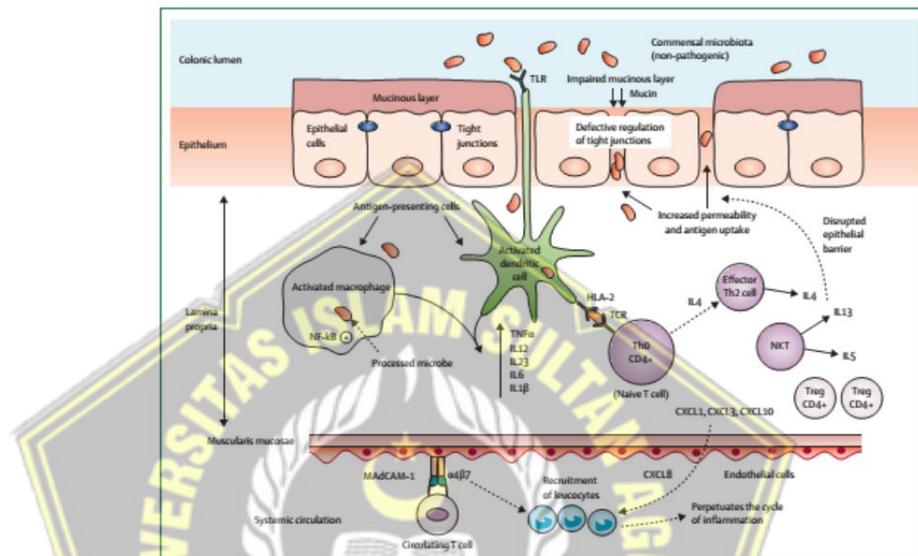
c. Faktor Genetik

Epitel barrier, neutrofil, sel T, sel B, dan sel Treg dapat terjadi defek yang dapat menjadi penyebab genetik timbulnya Kolitis Ulseratif. Hiperinflamasi dan autoinflamasi juga dapat menjadi faktor utama dari timbulnya penyakit Kolitis Ulseratif (Melizah Kurniati, 2016).

d. Faktor Immunologis

Autoantibodi ditemukan pada IBD yang salah satunya adalah Kolitis Ulseratif, Autoantibodi tersebut menandakan bahwa IBD merupakan penyakit autoimun. pANCA ditemukan sekitar pada 70% pasien Kolitis Ulseratif (Danastri I Gusti Ayu Mahaprani, 2013). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa terdapat respon inflamasi pada pasien Kolitis Ulseratif yang diakibatkan oleh adanya disfungsi pada jalur sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem imun tubuh penderita memiliki TLR yang terdeteksi mengalami perubahan pada permukaan sel.

Ketidak seimbangan antara sel T reg dan sel T efektor adalah pemicu timbulnya KU. sel Treg mengalami penurunan yang mengakibatkan sel T efektor menjadi berlebihan dan memicu timbulnya Kolitis Ulseratif (Melizah Kurniati, 2016).



Gambar 2.3. Patofisiologi Kolitis Ulseratif (Rachmi, 2021)

2.1.6. Faktor Resiko Kolitis Ulseratif

Insiden terjadinya penyakit Kolitis Ulseratif juga berhubungan dengan faktor ras, Insiden oleh ras kulit putih perkiraan lebih besar empat kali dari ras yang lain. Perbandingan jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki hampir serupa, namun pada perempuan sedikit lebih tinggi insidennya. Faktor umur yang paling sering terdiagnosa adalah usia 15-40 tahun dengan insiden paling tinggi, lali diikuti yang berumur 55-65 tahun. Akan tetapi, pada anak-anak dengan usia di bawah 5 tahun ataupun usia lanjut terkadang bisa

diketahui kasusnya hanya saja jarang terjadi (Danastri I Gusti Ayu Mahaprani, 2013).

2.1.7. Gambaran Patohistologi Kolitis Ulseratif

Kolitis Ulseratif merupakan inflamasi atau peradangan yang terjadi di kolon. Peradangan merupakan proses dimana sel seperti leukosit dan zat-zat yang dihasilkannya melindungi tubuh dari infeksi seperti virus dan bakteri. Sel utama yang biasanya ditemukan pada tahap awal radang adalah sel neutrofil. Sel ini ditemukan dalam jumlah yang banyak di jaringan yang terkena radang. Selain neutrofil ada juga eosinofil, basofil, dan sel mast. Neutrofil akan menginfiltrasi kriptal epitel pada kolon dan berakumulasi pada lumen kriptal sehingga mengakibatkan abses pada kriptal, sedangkan sel eosinofil akan menginfiltrasi lamina propria. Pada keadaan berat, hal tersebut dapat mengakibatkan destruksi menyeluruh pada permukaan mukosa dengan hasil ulserasi dan inflamasi yang aktif. Pasien dengan tanda inflamasi akut mikroskopis beresiko untuk kambuh. Aktivitas mikroskopis didasarkan pada adanya kerusakan neutrofil yang jelas pada permukaan kriptal epitel. Secara histologis, neutrofil merupakan sel efektor yang mengakibatkan kerusakan epitel (Ranti, 2019).

Lapisan mukosa kolon berfungsi sebagai penghalang fisik dan kimiawi terhadap mikroba yang ada dalam saluran pencernaan, dan akan mengalami perubahan bahkan penipisan pada kondisi kolitis.

Normalnya, ketebalan lapisan mukosa kolon berkisar antara 100-300 μm serta menaik dari kolon asenden ke rektum. Namun, pada kasus kolitis, lapisan mukosa cenderung menjadi lebih tipis, beragam, dan bahkan sebagian hilang (Ranti et.al, 2021)



Gambar 2.4. Perubahan Struktur Kronis pada Kolitis Ulseratif. Terlihat percabangan kript dan ketidakteraturan bentuk dan ukuran, dengan sel-sel radang kronis pada lamina propria (Ranti, 2019)

Epitel ialah barisan pertahanan utama dalam sistem kekebalan mukosa, karena memberikan penghalang fisik yang memisahkan sel imun dari tubuh, mikroba di dalam saluran pencernaan, serta menghasilkan peptida antimikroba. Kolitis Ulseratif mengakibatkan kerusakan pada barrier epitel yang dapat mengakibatkan adanya peningkatan permeabilitas. Hilangnya fungsi penghalang ini dapat mengakibatkan peningkatan penyerapan antigen dari dalam saluran pencernaan (Rachmi, 2021)

2.1.8. Tatalaksana Kolitis Ulseratif

Penatalaksanaan penderita Kolitis Ulseratif ada 2 bisa yakni pembedahan ataupun medikamentosa, maupun gabungan. berikut terapi medikamentosa yang dapat diberikan antara lain:

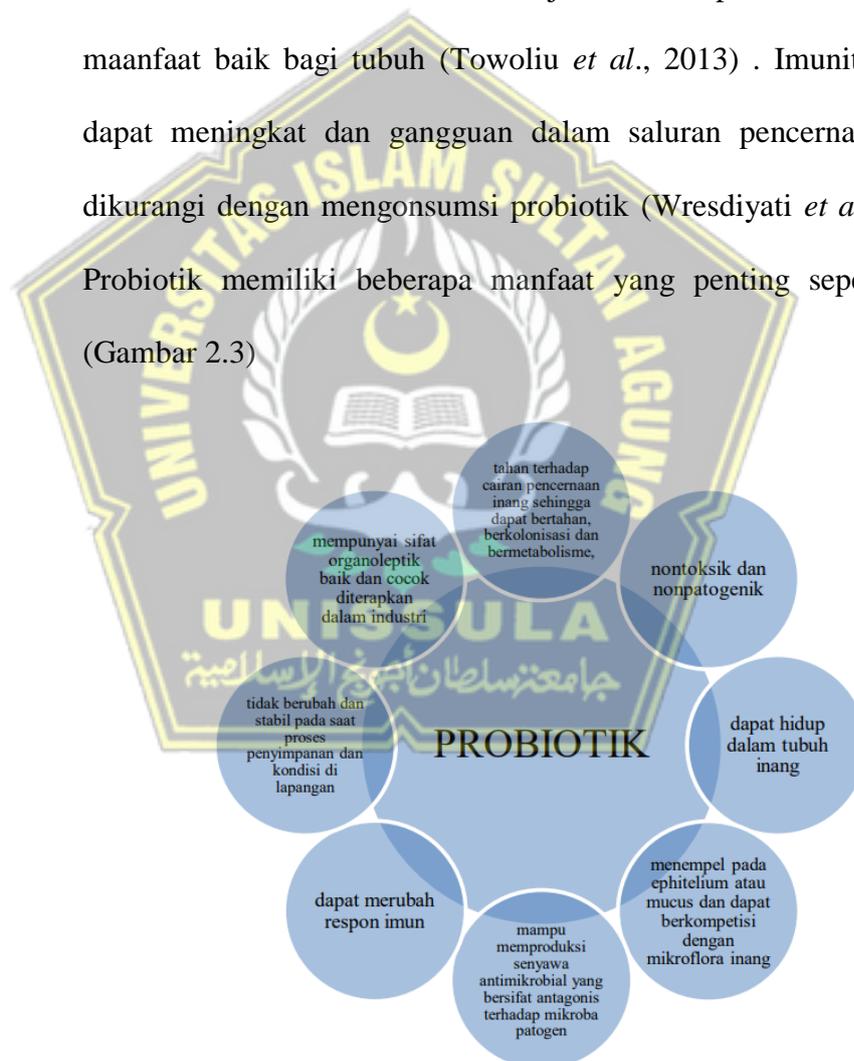
1. 5-Aminosalisilat. Dosis: 50-100 mg/kgBB/hari
2. Antibiotika: Penggunaannya dibatasi karena bisa meningkatkan risiko terjadinya kolitis pseudomembran yang terkait dengan penggunaan antibiotik.
3. Immune modifiers yang digunakan adalah 6-MP dan Azathioprine. Dosis 6-MP atay Azathioprin ialah 1-2 mg/kg/hari.
4. Anti TNF-alpha monoclonal antibody yang dapat diberikan ialah infliximab melalui invus dengan dosisi 5mg/kg/kali, diberika bertahap selama tiga kali, yakni pada awal pengobatan, minggu ke-2, dan minggu ke 6.
5. Berbagai obat simptomatik yang dapat diberikan adalah anatgonis histamin 2 reseptor, anti diare, dan antipasmodik
6. Terapi probiotik sering digabungkan dengan obat lain untuk meningkatkan stabilisasi serta regenerasi mukosa usus yang terkena inflamasi.
7. Terapi pembedahan yang biasanya dilakukan apabila ada indikasi seperti, inflamasi yang sulit diatur, perubahan dini ke

arah keganasan, strikturam serta ada efek samping obat-obatan (Danastri I Gusti Ayu Mahaprani, 2013)

2.2. Probiotik

2.2.1. Definisi Probiotik

Probiotik merupakan bakteri hidup yang hidup dan apabila diberikan atauoun dikonsmsi dalam jumlah cukup bisa memberikan maanfaat baik bagi tubuh (Towoliu *et al.*, 2013) . Imunitas tubuh dapat meningkat dan gangguan dalam saluran pencernaan dapat dikurangi dengan mengonsumsi probiotik (Wresdiyati *et al.*, 2013). Probiotik memiliki beberapa manfaat yang penting seperti pada (Gambar 2.3)



Gambar 2.5. Kriteria dan Karakteristik Probiotik yang Aman (Husein Abdurrahman & Yanti, 2018)

Bakteri probiotik berguna untuk menaikkan sistem kekebalan tubuh serta beberapa faktor kesehatan yang baik bagi inang (host) baik pada manusia maupun hewan coba misalnya tikus. Pencegahan serta pengobatan dibidang ini dinilai menarik menurut penelitian biomedis saat ini (Tari *et al.*, 2021). Bakteri yang umumnya ditemukan ialah bakteri asam laktat (BAL), seperti *Lactobacillus* serta *Bifidobacterium*, yang mempunyai sifat probiotik serta memproduksi senyawa antimikroba. Senyawa antimikroba yang diproukdi oleh BAL tersebut mempunyai kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri patogen seperti *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella typhimurium* (Towoliu *et al.*, 2013). Salah satu produk pangan yang mengandung probiotik dan dapat diberikan adalah Yogurt. Yogurt merupakan minuman yang mempunyai cita rasa asam dan kental hingga semi padat yang dihasilkan dari fermentasi susu memakai bakteri *L. Bulgaricus* serta *S. thermophilus*. Proses pembuatan yogurt, bakteri asam laktat memecah laktosa menjadi asam laktat, asam laktat yang terbentuk membuat pH yogurt menjadi lebih taham lama dan bakteri patogen tidak mampu tumbuh. Penelitian ini memakai starter yang berasal dari yogurt biokul yang mengandung bakteri *Streptococcus thermophilus* serta *Lactobacillus bulgaricus* untuk membantu dalam proses fermentasi. Yogurt plain biokul dalam penelitian ini digunakan

sebagai pengganti bakteri yang berasal dari biakan murni (Rahma Putri *et al.*, 2021).

2.2.2. Jenis Bakteri Asam Laktat

Streptococcus thermophilus ialah bakteri gram positif yang berbentuk bulat, tidak mempunyai spora, dengan ciri nonmotil, serta anaerobik fakultatif, serta katalase negatif. Bakteri ini tumbuh optimal pada pH 6,8 dengan suhu 37°C. *Streptococcus thermophilus* tumbuh dengan cepat dan menghasilkan asam serta karbon dioksida. Peran utamanya dalam yogurt ialah menaikkan rasa serta tingkat keasaman dengan menurunkan pH. Selain itu, aroma yogurt juga dipengaruhi dari keberadaan bakteri *Streptococcus thermophilus*. (Hendarto *et al.*, 2019a).

Klasifikasi dari *S. thermophilus* ialah :

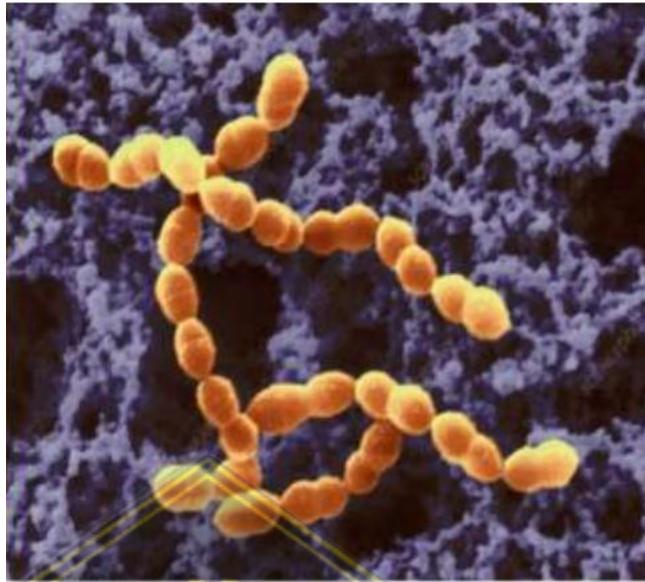
Kelas : *Bacilli*

Ordo : *Lactobacillales*

Famili : *Streptococaceae*

Genus : *Streptococcus*

Spesies : *Streptococcus thermophilus*



Gambar 2.6. Bakteri *Streptococcus thermophilus*
(Hendarto *et al.*, 2019)

Lactobacillus bulgaricus ialah mikroorganisme gram positif bentuknya semacam batang serta tidak membentuk endospora. Bakteri ini bersifat homofermentatif, artinya fermentasinya menghasilkan asam laktat sebagai produk utama. *Lactobacillus bulgaricus* tidak mencerna kasein, tidak menghasilkan indol dan H₂S, tidak memiliki enzim katalase, dan bukan patogen. Keadaan optimum untuk pertumbuhan bakteri ini ada di pH 5,5 dengan suhu 37°C. Kesamaan yang dimiliki antara *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* adalah tidak tahan garam, litmus yang kuat dan mampu bertahan hidup pada suhu yang tinggi (Hendarto *et al.*, 2019). *Lactobacillus bulgaricus* mempunyai peran besar dalam menjaga keseimbangan mikroflora usus, sehingga tubuh menjadi lebih tahan terhadap penyakit (Purkan *et al.*, 2017).

Adapun klasifikasi dari *L. bulgaricus* adalah:

Kelas : *Bacilli*

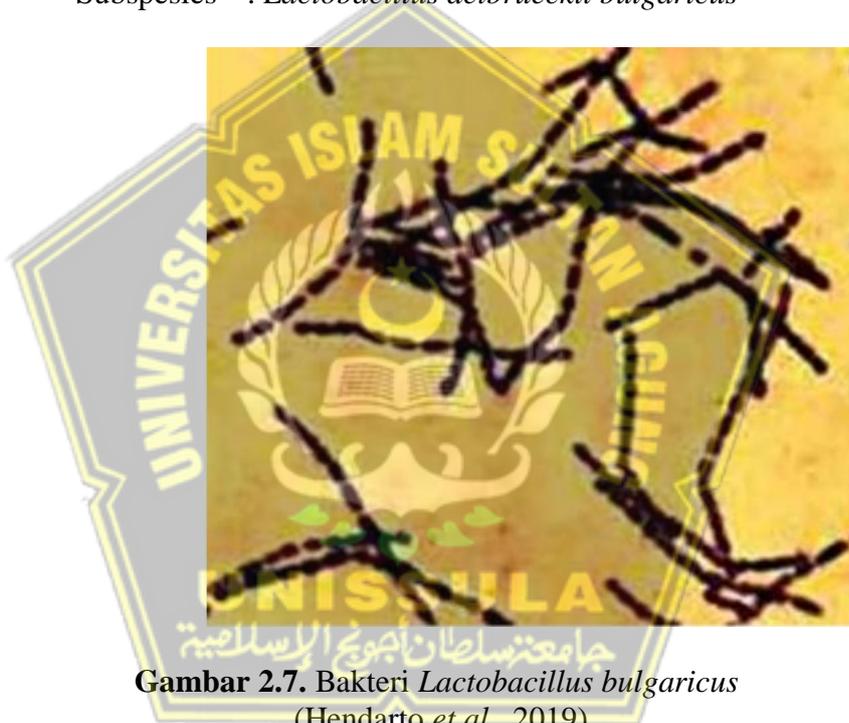
Ordo : *Lactobacillales*

Famili : *Lactobacillaceae*

Genus : *Lactobacillus*

Spesies : *Lactobacillus delbrueckii*

Subspesies : *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*



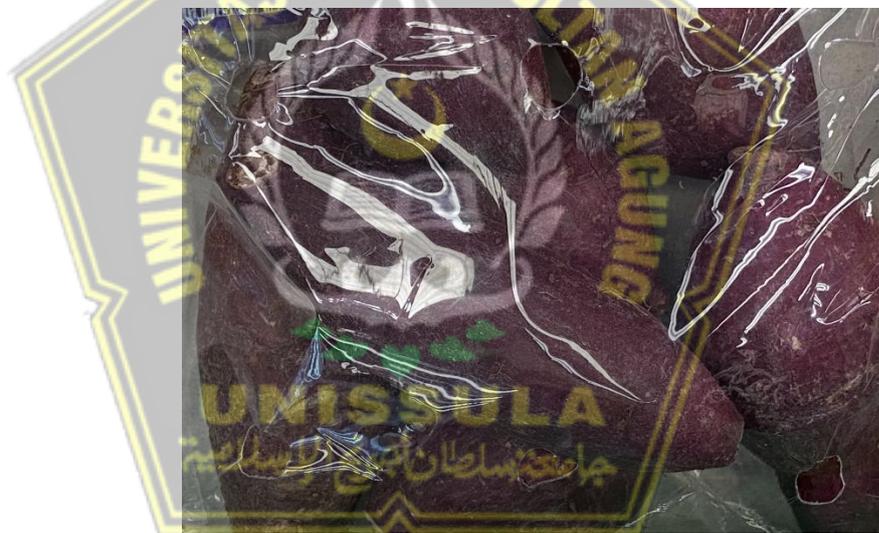
Gambar 2.7. Bakteri *Lactobacillus bulgaricus*
(Hendarto *et al.*, 2019)

2.3. Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas*)

2.3.1. Definisi Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas*)

Ubi jalar ialah satu diantara jenis tanaman herbal yang tumbuh menjalar didalam tanan dan memproduksi umbi. Umbi dari ubi jalar mempunyai beberapa warna yang berbeda diantari lain, warna ungu, oranye, kuning, dan putih. Warna umbi yang berbeda diakibatkan

karena setiap umbi memiliki kadar betakarotin yang berbeda, Semakin pekat warna umbi semakin tinggi kadar betakarotinya, contohnya seperti ubi jalar ungu dan kuning yang mengandung betakarotin sebesar 2900 mg/100 gram umbi. Ubi jalar ungu merupakan ubi yang memiliki umbi dengan kulit dan daging umbi yang berwarna ungu kehitaman. Nama lain dari ubi jalar ungu adalah *Ipomea batatas* var *Ayumarasaki*, Ubi jalar ungu juga mengandung pigmen antisianin yang tinggi daripada ubi jalar yang lain (Rijal *et al.*, 2019).



Gambar 2.8. Ubi Jalar Ungu (*Ipomea batatas*)
(Dokumentasi Pribadi, 2023)

2.3.2. Morfologi Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas*)

Keragaman genetik ubi jalar sangat luas serta diberikan dampak oleh beragam faktor, termasuk susunan genetik alami tanaman yang bersifat heksaploid, kemampuan berbunga, dan sifat inkompatibilitas tanaman. Keragaman genetik ini dapat dilihat

menggunakan analisis dari karakter morfologi dan agronominya, hasil dari analisis tersebut dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan kekekrabatan dan potensi variasi genetik yang dihasilkan, sehingga dapat memudahkan saat pemilihan klon-klon ubi jalar dengan keunggulan yang dikehendaki (Prayudha *et al.*, 2019).

2.3.3. Kandungan Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas*)

Ubi jalar ungu memiliki kandungan nutrisi yang lengkap seperti karbohidrat, serat pangan, antioksidan, berbagai vitamin, dan mineral (Prayudha *et al.*, 2019). Warna Ungu pada ubi jalar diakibatkan karena ubi jalar ungu mengandung zat warna alami yang disebut antisionanin. Antisionanin merupakan kelompok pigmen yang dapat menimbulkan kemerah merahan, letak dari antisoanin adalah di dalam cairan sel yang sifatnya larut dalam air. Antosianin ubi jalar ungu adalah senyawa mono atau diasetil 3-2 (2-glukosil) glukosil-5-5glukosil peonidin dan sianidin (Rijal *et al.*, 2019).

2.4. Zinc

2.4.1. Definisi Zinc

Zinc merupakan salah satu mineral yang mempunyai banyak fungsi antara lain, untuk sintesis DNA, integritas seluler, metabolisme tulang dan hepar, berperan juga dalam transkripsi dan regulasi gen, untuk proliferasi dan diferensiasi jaringan contohnya

pada saluran pencernaan (Abdurrachman Latif, 2015). *Zinc*, yang juga dikenal sebagai seng, merupakan elemen esensial bagi manusia, hewan, dan tumbuhan, yang biasanya diperoleh melalui konsumsi makanan. Makanan utama yang mengandung seng meliputi daging, unggas, ikan, makanan laut, sereal, dan produk susu. *Zinc* berperan sebagai komponen utama dalam banyak enzim yang terlibat dalam metabolisme asam nukleat, sintesis protein, serta perbaikan struktur dan fungsi membran. Selain itu, *zinc* juga penting untuk aktivitas katalitik karbonat anhidrase, yang merupakan bagian dari sel darah merah dan memiliki peran dalam pembentukan endapan garam kalsium pada gigi dan tulang. *Zinc* juga ditemukan dalam alpha-macroglobulin, sebuah protein penting dalam sistem kekebalan tubuh, yang berfungsi sebagai protein pengangkut dalam plasma. Kekurangan zink dapat berdampak negatif pada kesehatan manusia, karena *zinc* memainkan peran penting dalam berbagai fungsi biologis tubuh (Riskiyah, 2017).

2.4.2. Farmakokinetik *Zinc*

Zinc diserap di usus kecil melalui carier-mediated mechanism. *Zinc* yang diberikan dalam larutan air diserap secara efisien (60-70%), sedangkan penyerapan dari makanan padat kurang efisien dan beragam bergantung pada kandungan *Zinc* serta komposisi makanan. umumnya, 33% diterima sebagai penyerapan *Zinc* rerata pada manusia. Disamping itu, status *Zinc* dapat mempengaruhi

penyerapan seng. Manusia yang kekurangan *Zinc* menyerap unsur ini dengan efisiensi yang meningkat, sedangkan manusia yang diet tinggi seng memperlihatkan efisiensi penyerapan yang berkurang (Roohani *et al.*, 2013)

Zinc dilepaskan dari makanan dalam bentuk ion bebas selama pencernaan. Berbagai ion ini kemudian bisa berikatan dengan ligan yang dihasilkan secara alami sebelum diserap oleh enterosit di duodenum serta jejunum. Transporter protein khusus memfasilitasi penyerapan seng melalui membran sel ke dalam sirkulasi portal. Pada asupan yang tinggi, *zinc* juga bisa diserap secara pasif lewat jalur paraseluler. Setelah diserap, *zinc* yang masuk ke dalam sistem portal diangkut ke hati, lalu dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik untuk didistribusikan ke jaringan lain. Sekitar 70% *Zinc* dalam sirkulasi terikat pada albumin, dan setiap kondisi yang mengubah konsentrasi albumin serum dapat memiliki efek sekunder pada kadar seng serum. Walaupun *zinc* serum hanya merupakan sebagian kecil (0,1%) dari total *zinc* dalam tubuh, *zinc* yang bersirkulasi bisa berubah dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Riskiyah, 2017).

2.5. Hubungan Probiotik, Ubi jalar ungu dan *Zinc* terhadap Tebal Epitel Usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif

Kolitis ulseratif ditandai dengan peradangan kronis yang terdapat pada permukaan mukosa rektum meluas hingga seluruh usus besar disertai

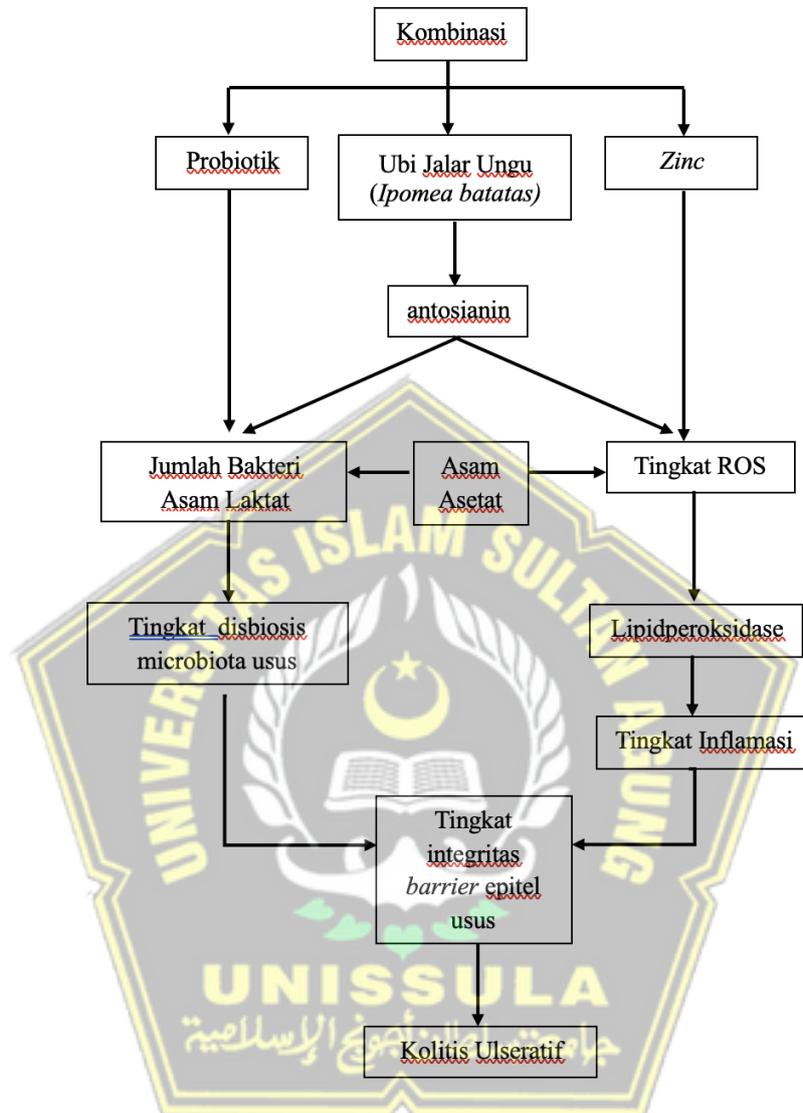
dengan diare berdarah sebagai gejala utamanya. Beberapa faktor seperti faktor genetik dan lingkungan, pola makan, perubahan penghalang epitel usus, dan respons imun abnormal pada mukosa mengaktifkan kaskade imun-inflamasi di usus. Infiltrasi neutrofil pada mukosa yang meradang meningkatkan sintesis sitokin pro inflamasi dan spesies oksigen reaktif (ROS), sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan, yang berpuncak pada stres oksidatif dan peradangan kronis (Soares *et al.*, 2018).

Pemberian Probiotik pada saluran cerna dapat membantu dalam menginduksi kolonisasi serta pertumbuhan flora normal di usus, mencegah perlekatan bakteri pathogen pada mukosa usus, dan mengaktifasi sistem imun. Prosedur probiotik dalam mencegah perlekatan patogen pada mukosa usus ialah dengan melakukan kompetisi dengan mikroorganisme pathogen untuk mengadakan perlekatan dengan sel epitel mukosa sehingga epitel mukosa yang sudah jenuh dengan probiotik tidak dapat melakukan perlekatan dengan bakteri lain sehingga kolonisasi lebih lanjut oleh bakteri patogen dapat dicegah. Pemberian zinc yang tercukupi dalam saluran pencernaan dapat menjaga integritas mukosa usus, karena zinc mempunyai manfaat yakni dapat meregenerasi sel epitel dan menstabilkan kerusakan mukosa usus akibat infeksi yang diakibatkan oleh radikal bebas (Salwan *et al.*, 2014). Zinc bekerja pada beberapa jalur yang terlibat dalam netralisasi ROS dan menurunkan regulasi inflamasi yakni SOD dan MT, yang menghambat penyebaran radikal bebas dengan mengikat secara selektif ion pro-oksidan. Dalam pengertian ini, suplementasi Zn diindikasikan sebagai

terapi tambahan untuk pengobatan penyakit kronis dan inflamasi, mampu memodulasi TNF- α , IL-6 dan IL-10 dan memodifikasi ekspresi gen MT dan ZIP-14 dalam sel darah putih (Soares *et al.*, 2018). Kombinasi antara probiotik dan zinc secara klinis dapat bekerja secara sinergi, karena zinc dapat bekerja sebagai antioksidan sehingga dapat melindungi membrane sel yang diakibatkan karena kerusakan oleh adanya oksidasi. Sedangkan, probiotik mempunyai peran dalam menghambat adhesi patogen dan imunomodulasi (Abdurrachman Latif, 2015).

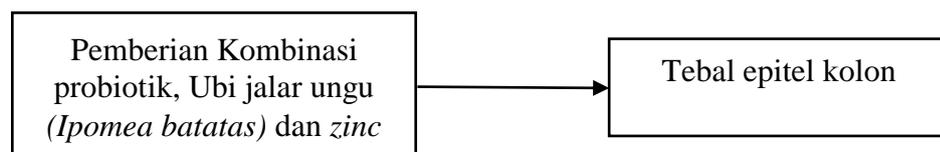
Ubi jalar ungu mempunyai senyawa yakni antosianin yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat menangkap radikal bebas (yadnya, 2016). Kandungan antosianin terbukti dapat menekan peradangan usus dan meningkatkan fungsi epitel usus (Li *et al.*, 2021). Penyerapan antosianin terjadi pada permukaan usus halus di bagian lumen Anth -3- gly, antosianin 3-glkosida, adanya enzim LPH, lactat phlorizin hidrolase menghasilkan anthocyanin , kemudian masuk ke sel epitel usus halus, sebagian lagi berubah menjadi SGLT (sodium-glukosa cotransporter) dan setelah di sel epitel usus halus kembali menjadi Anth-3-gly kemudian berubah menjadi CBG, kemudian CBG berubah menjadi Anth(Anthocyanin), dan berubah menjadi UDP-GT. Adanya pengaruh COMT , kemudian Anth-3- gly dan Anth – gluc masuk ke pintu gerbang masuk ke hati dan terjadilah sirkulasi systemic (yadnya, 2016).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.9. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.10. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) dan *zinc* berpengaruh terhadap tebal epitel usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang sedang dijalankan ini merupakan jenis penelitian experimental dengan memakai hewan coba berupa Mencit Jantan BALB/c. Pengukuran yang digunakan pada penelitian ini adalah *post-test only control group design*. Dalam penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok yakni 1 kelompok kontrol dan 5 kelompok eksperimen guna melihat pengaruh terhadap kelompok eksperimen.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kombinasi Probiotik, ubi jalar ungu dan *Zinc*

3.2.1.2. Variabel Terikat

Tebal epitel

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kombinasi Probiotik, Ubi Jalar Ungu dan *Zinc*

Kombinasi yang dimaksud dalam penelitian adalah kombinasi dari olahan probiotik menggunakan ubi jalar ungu dengan dosis 0,00169g/20gBB, lalu diberi sediaan susu 500ml dan dipasteruisasikan 72°C dalam waktu 15 menit. Lalu, ditambah *zinc* sebesar 0,052mg/20gBB dan

bibit bakteri asam laktat dari biokul 30mg pada suhu 40°C pada tiap sediaan. Untuk sediaan tunggal probiotik dengan ubi jalar ungu dibuat dengan cara yang sama, tanpa penambahan *zinc*. Sedangkan, untuk sediaan tunggal Probiotik dengan *zinc* tanpa penambahan ubi jalar ungu tetap menggunakan cara yang sama.

Skala: Nominal

3.2.2.2. Tebal Epitel

Tebal epitel usus diperiksa menggunakan pewarnaan preparat sel epitel yakni Hematoxylin Eosin (HE) sehingga sel tersebut akan terlihat regenerasinya. Tebal sel epitel dilihat menggunakan mikroskop perbesaran 40 x sebanyak 10 lapang pandang.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi yang terdapat pada penelitian ini adalah Mencit Jantan BALB/c yang dipelihara di Laboratorium *Animal House* IBL FK UNISSULA.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Kriteria inklusi:

- a. Berat badan 20-30 gram

- b. Usia 2 - 3 bulan
- c. Mencit Jantan BALB/c yang sehat tidak cacat maupun terluka, bulu tidak kusam dan nafsu makan baik
- d. Bergerak aktif

3.3.2.2. Kriteria *Drop Out*:

- a. Mencit Jantan BALB/c dengan kelainan anatomis abnormalitas bawaan atau cacat fisik
- b. Mencit Jantan BALB/c mati saat penelitian

3.3.3. Besar Sampel

Penelitian eksperimental yang di jalankan ini menggunakan sampel sebanyak 30 ekor Mencit Jantan BALB/c yang akan dibagi menjadi 6 kelompok yang diambil secara acak atau random. Jumlah sampel yang ada pada penelitian eksperimental ini adalah 4. Rumus sampel yang digunakan adalah Rumus Frederer (Nurhaedah,2017) seperti berikut:

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

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

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

$$n-1 \geq 3$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = jumlah populasi Mencit Jantan BALB/c dalam satu kelompok

Berdasarkan taksiran di atas, setiap kelompok perlakuan terdapat sedikitnya lebih dari 4 ekor. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini memerlukan 30 mencit jantan BALB/C yang akan dibagi menjadi 6 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor mencit.

3.3.4. Teknik *Sampling*

Sampel diambil menggunakan teknik random sampling, yakni sampel didapatkan dengan cara masing-masing marmut yang telah memenuhi kriteria inklusi diberi nomor secara urut, kemudian dilakukan pengundian secara acak (randomisasi). Metode tersebut digunakan dengan tujuan setiap mencit memiliki kesempatan yang sama untuk menjadi sampel penelitian.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Alat suntik
2. Alat bedah hewan (scapel, pinset, gunting)
3. Alat pembuatan preparat
4. Mikroskop
5. Sonde tikus
6. Mikropipet
7. Mortar
8. Stamper

9. Wadah BPA Free kedap udara
10. Container Box
11. Objeck glass
12. Deck glass

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Mencit Jantan BALB/c
2. Asam asetat 4%
3. Aquadest 0,5 ml
4. Sulfasalazine 0,5 ml
5. Probiotik (Biokul)
6. Ubi jalar ungu 6,5g
7. *Zinc* 20mg
8. Pakan standar
9. Susu 500 ml
10. Larutan Hematoksin Eosin

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Adaptasi Mencit Jantan BALB/c

- a. Mencit Jantan BALB/c yang berusia 2-3 bulan diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu di laboratorium dengan suhu berkisar antara $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- b. Tiap kelompok mencit ditempatkan dalam satu kandang.

- c. Setiap hari dilakukan penimbangan berat badan pada masing-masing Mencit Jantan BALB/c
- d. Mencit diberi makan berupa makanan standart dan minuman berupa aquades.

3.5.2. Pembuatan Larutan Asam Asetat

Asam asetat 4% diberikan secara intrarektal menggunakan kanula IV 22G sebesar 0,5 ml/20gBB. Induksi asam asetat 4% diberikan 1 kali induksi pada hari pertama satu kali pemberian.

3.5.3. Induksi Asam Asetat

- a. Mencit pada kelompok perlakuan akan diinduksi dengan Ketamin 100mg/kgBB secara intraperitoneal, Kemudian 0,5 ml Asam Asetat dengan dosis 4% diberikan secara intrarektal di hari ke-1 untuk membuat Mencit Jantan BALB/c model kolitis. Mencit dikatakan kolitis apabila konsistensi tinja cair dan terdapat darah dalam feses atau di sekitar anus.
- b. Diambil satu sampel Mencit untuk dilihat perkembangannya dengan cara pembedahan. Mencit dipuaskan terlebih dahulu selama 4 jam sebelum tindakan.
- c. Apabila mencit belum mengalami kolitis lanjutkan perlakuan pemberian Asam Asetat 4% selama 2 hari.

3.5.4. Pembuatan Probiotik dan Ubi Jalar Ungu

- a. Menyiapkan alat dan bahan, ukur 500ml susu kemudian masukkan ke dalam blender.
- b. Kupas dan cuci ubi jalar ungu, kemudian timbang 6,5g (2% dari 500ml susu), kemudian masukkan ke blender.
- c. Blender hingga halus, kemudian saring campuran susu dan ubi ungu.
- d. Panaskan campuran susu dan ubi ungu hingga suhu 72°C, jika di rasa sudah kemudian diangkat.
- e. Dinginkan campuran susu dan ubi ungu hingga suhu 40°C.

3.5.5. Pembuatan Probiotik dan Zinc

- a. Menyiapkan alat dan bahas, ukur 500ml susu kemudian masukkan ke dalam beaker glass.
- b. Panaskan 500ml susu sampai suhu 72°C.
- c. Angkat campuran, kemudian dinginkan sampai suhu 40°C.
- d. Tambahkan 30mg biokul, campur hingga homogen.
- e. Ambil 1 kaplet Zinc, haluskan dengan mortar dan stamper
- f. Timbang serbuk 20gr Zinc, lalu campurkan dengan 500ml susu yang sudah di dinginkan.
- g. Pindahkan ke wadah BPA free kedap udara.
- h. Lapisi dengan handuk/serbet simpan di dalam container box disuhu ruang selama 20 jam.

3.5.6. Pembuatan Probiotik, Ubi jalar ungu, dan Zinc

- a. Menyiapkan alat dan bahan, ukur 500ml susu kemudian masukkan ke dalam blender.
- b. Kupas dan cuci ubi jalar ungu, kemudian timbang 6,5g (2% dari 500ml susu), kemudian masukkan ke blender.
- c. Blender hingga halus, kemudian saring campuran susu dan ubi ungu.
- d. Panaskan campuran susu + ubi ungu sampai suhu 72°
- e. Angkat campuran, kemudian dinginkan hingga suhu 40°C
- f. Tambahkan biokul 30mg, campur hingga homogen
- g. Ambil 1 kaplet Zinc, haluskan dengan mortar dan stamper
- h. Timbang serbuk 20g Zinc, lalu campur dengan campuran susu + ubi ungu
- i. Pindahkan ke wadah BPA free kedap udara
- j. Lapsi dengan handuk/serbet simpan di dalam container box disuhu ruang selama 20 jam

3.5.7. Prosedur Pengenceran Sulfasalazin

- a. Siapkan Sulfasalazin kaplet 500 mg kemudian hitung konversi dosis manusia ke mencit (1,3mg/mencit)
- b. Ambil 1 kaplet sulfasalazin, haluskan dengan mortar dan stamper

- c. Timbang serbuk Sulfasalazin 23,4 mg masukkan ke bekker glass lalu, ukur 5 ml aquadest masukkan ke bekker glass dan aduk hingga homogen
- d. Berikan 0,5 ml per oral untuk setiap mencitnya

3.5.8. Dosis Penelitian

3.5.8.1. Penetapan Dosis Probiotik

Dosis ditentukan dengan berat badan manusia 70 kg dan berat badan mencit jantan BALB/C 20 g. Dosis probiotik yang akan digunakan adalah 30mg/hari maka:

$$\frac{30 \times 0,0026}{20 \text{ gr BB mencit}} = 0,078 \text{ mg/20gBB}$$

3.5.8.2. Penetapan Dosis Ubi Jalar Ungu (*Ipomea batatas*)

Dosis ditentukan dengan berat badan manusia 70 kg dan berat badan mencit jantan BALB/C 30 g. Dosis ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) yang akan digunakan adalah 6,5g maka:

$$\frac{6,5 \times 0,0026}{20 \text{ gr BB mencit}} = 0,00169\text{g/ 20gBB}$$

3.5.8.3. Penetapan Dosis Zinc

Dosis ditentukan dengan berat badan manusia 70 kg dan berat badan mencit jantan BALB/C 20 gr. Dosis dewasa zinc yang akan digunakan adalah 20 mg/hari maka:

$$\frac{20 \times 0,0026}{20 \text{ gr BB mencit}} = 0,052\text{mg/20gBB}$$

3.5.8.4. Penetapan Dosis Sulfasalazine

Dosis ditentukan dengan cara menggunakan tabel konversi dengan berat badan manusia 70 kg dan berat badan mencit jantan BALB/C 20 g. Bobot 1 kaplet nya adalah 800mg dan Dosis sulfazalazine yang biasa digunakan manusia dewasa adalah 500mg maka:

$$\frac{500 \times 0,0026}{20 \text{ gr BB mencit}} = 1,3 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

$$= \frac{800}{500} \times 1,3 \text{ mg} = 2,34 \text{ mg/mencit}$$

3.5.9. Perlakuan

Sampel penelitian dibagi secara random sebanyak 6 kelompok, dengan masing-masing tersusun dari 5 mencit, yakni :

1. KN : Kelompok uji kontrol normal, Mencit Jantan BALB/c yang mendapat pakan standar
2. K-: Kelompok uji kontrol negatif, Mencit Jantan BALB/c yang mendapat diet pakan standar + diinduksi asam asetat 4% + sonde aquades 0,5ml
3. K + : Kelompok uji kontrol positif, Mencit Jantan BALB/c yang mendapat diet pakan standar + diinduksi asam asetat 4% + terapi standar sulfasalazine 1,3mg/20gBB
4. P1 : Kelompok uji perlakuan I, Mencit Jantan BALB/c yang mendapat diet pakan standar+ diinduksi asam asetat 4% +

probiotik 0,078mg/20gBB + Ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) 0,00169g/20gBB.

5. P2 : Kelompok uji perlakuan II, Mencit Jantan BALB/c yang mendapat diet pakan standar+ diinduksi asam asetat 4% + probiotik 0,078mg/20gBB + Zinc 0,052mg/20gBB.
6. P3 : Kelompok uji perlakuan III, Mencit Jantan BALB/c yang mendapat diet pakan standar + diinduksi asam asetat 4% + probiotik 0,078mg/20gBB+ Ubi jalar ungu (*Ipomea batatas*) 0,00169g/20gBB + Zinc 0,052mg/20gBB

3.5.10. Pemeriksaan Tebal Epitel

Setiap kelompok tersusun dari lima ekor mencit, mencit diinduksi Asam asetat hari pertama. Setelah itu pada hari pertama sampai 5 hari kedepan mencit akan diberi perlakuan sesuai dengan kelompok pemberiannya, pada hari ke-6 mencit dimatikan menggunakan klorofom dan organ kolon diambil dan dibuat preparat histologi pada segmen yang sama antara hewan uji satu dengan yang lain. Pembuatan preparat menggunakan pengecatan Hematoxylin Eosin (HE) untuk melihat regenerasi sel epitel.

Preparat diamati secara histologis untuk tebal epitel kolon pada tiap sampel hewan uji dengan menggunakan mikroskop perbesaran 400 x sebanyak 10 lapang pandang. Analisis dilakukan dengan mengamati lapisan mukosa dan epitel mukosa pada mencit yang diinduksi asam asetat.

3.6. Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat Penelitian

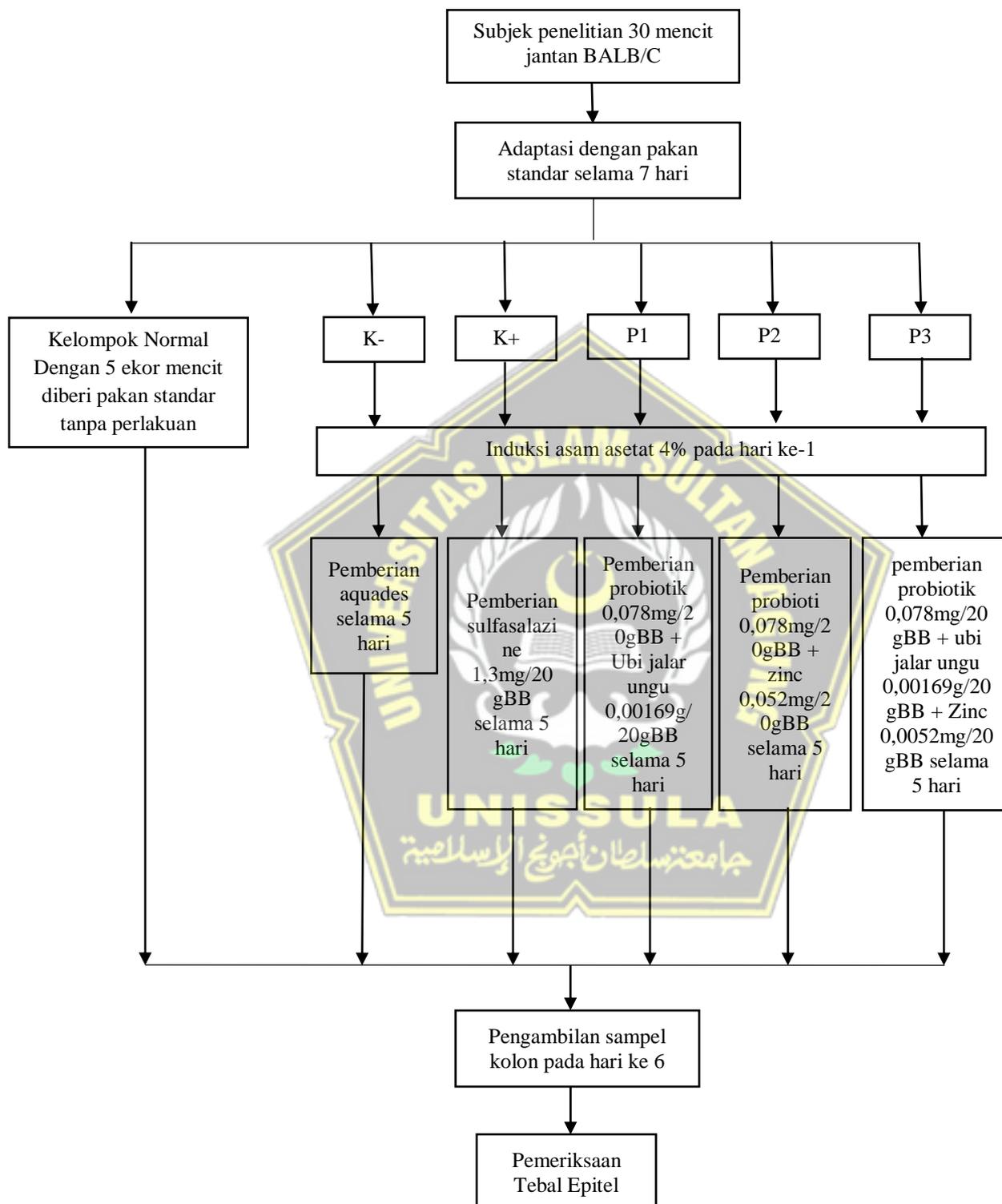
Tempat pemeliharaan serta induksi hewan dilakukan di Integrated biomedical laboratories Fk Unissula Semarang.

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan desember 2023 dan pemeriksaan tebal Sel epitel dilakukan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok.



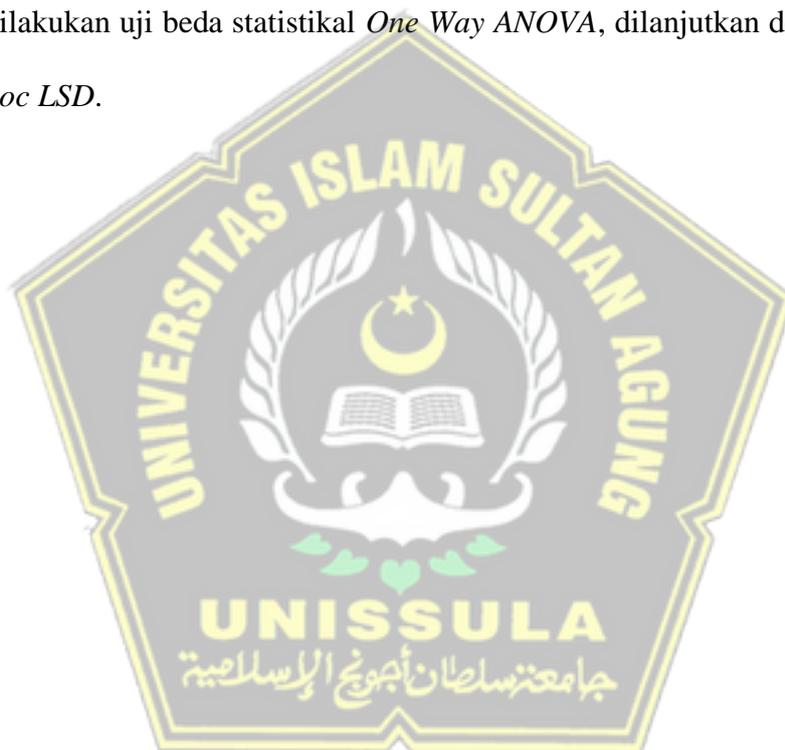
3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Analisis Hasil

Data yang terkumpul berupa tebal epitel pada mencit, diolah menggunakan program SPSS versi 28.0. Metode *Shapiro Wilk* digunakan untuk menguji normalitas dan *Levene's Test* untuk uji homogenitas data. Didapatkan hasil $p \geq 0,05$ pada *Test of Normality* dan *Test of Homogeneity of Variance* memiliki arti data terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilakukan uji beda statistik *One Way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji *Post hoc LSD*.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Hasil penelitian dengan judul pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) dan Zinc terhadap tebal epitel mencit jantan BALB/c kolisitis ulseratif dilaksanakan di Integrated Biomedic Laboratory FK Unissula pada tanggal 27 Desember 2023. Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit jantan BALB/c dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 20-30 gram yang di bagi menjadi 6 kelompok dan dirandomisasi masing masing 5 ekor tikus per kelompok. KN merupakan kelompok tanpa induksi, K- merupakan kelompok mencit yang hanya diinduksi asam asetat 4% di hari ke-1 dan diberikan perlakuan aquadest, kelompok K+, P1, P2, dan P3 merupakan kelompok mencit yang diinduksi asam asetat 4 % dihari ke-1 dengan diberi terapi sulfasalazine 1,3mg/20gBB , probiotik 0,078mg/20 g BB + ubi jalar ungu 0,00169g/20gBB , terapi kombinasi probiotik 0,078/20gBB + zinc 0,052/20gBB mencit, dan terapi kombinasi probiotik 0,078/20gBB mencit ,ubi jalar ungu 0,00169g/20g BB mencit , dan zinc 0,052/20gBB selama 5 hari.

Setelah selesai perlakuan, dilakukan pengambilan sampel kolon pada hari ke-6. Jaringan yang telah diambil, dibuat blok parafin untuk mengukur ketebalan epitel pada usus besar mencit dengan pengecatan *hematoksilin eosin* (HE). Rerata data ketebalan epitel usus mencit yang ditampilkan pada tabel 4.1 kemudian dianalisa normalitas data menggunakan uji *shapiro wilk*

dan homogenitas data menggunakan uji *Levene's Test*. Penelitian ini memperlihatkan hasil seperti yang terlihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil analisis rerata tertinggi tebal epitel pada mencit jantan BALB/c Kolitis Ulseratif

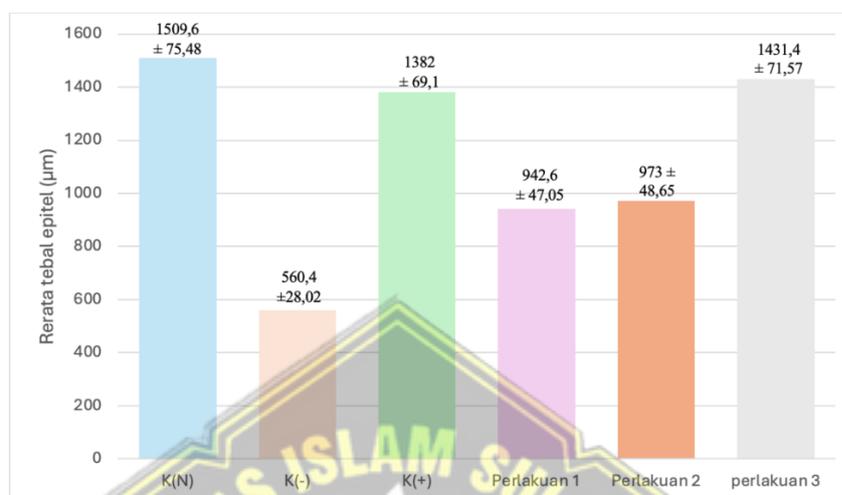
Variabel	Kelompok						P-Value
	K(N)	K(-)	K(+)	P.I	P.II	P.III	
Rerata±	1509,6	560,4	1382	942,6	973	1431,4	
SD	±75,45	±28,02	±69,1	±47,05	±48,65	±71,57	
Tebal Epitel							
<i>Shapiro-wilk</i>	0,392*	0,735*	0,349*	0,68*	0,720*	0,239*	
<i>Lavene test</i>							0,646 ⁺
<i>One way anova</i>							0,000 [^]

Keterangan: tanda * menunjukkan distribusi data normal ($p > 0,05$). Tanda ⁺ menunjukkan variasi data homogen ($p > 0,05$). Tanda [^] menunjukkan pada rerata signifikan untuk uji one way anova ($p < 0,05$).

Hasil uji normalitas data rerata ketebalan epitel diketahui bahwa nilainya terdistribusi normal karena pada uji *shapiro wilk* (tabel 4.1) didapatkan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok variabel. Hasil uji homogenitas data rerata ketebalan epitel menggunakan *levene's test* (tabel 4.1) juga didapatkan nilai $p > 0,05$ yang memperlihatkan bahwa variabel data bersifat homogen.

Mengingat variabel pada seluruh kelompok variabel memperlihatkan bahwa data bersifat normal dan varian data bersifat homogen, maka data dapat dianalisis dengan statistik parametrik. Data yang diperoleh dapat dianalisis dengan menggunakan *One Way Anova* (Tabel 4.1). Tabel tersebut memperlihatkan bahwa hasil analisis menggunakan *One Way Anova* bernilai signifikan pada semua variabel karena nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), memiliki arti bahwa H_0 ditolak H_1 diterima yakni terdapat pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu dan zinc terhadap tebal usus mencit jantan BALB/c

kolitis ulseratif atau hal tersebut memperlihatkan setidaknya terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan bermakna.



Gambar 4.1. Rerata tebal epitel kelompok kontrol dan perlakuan

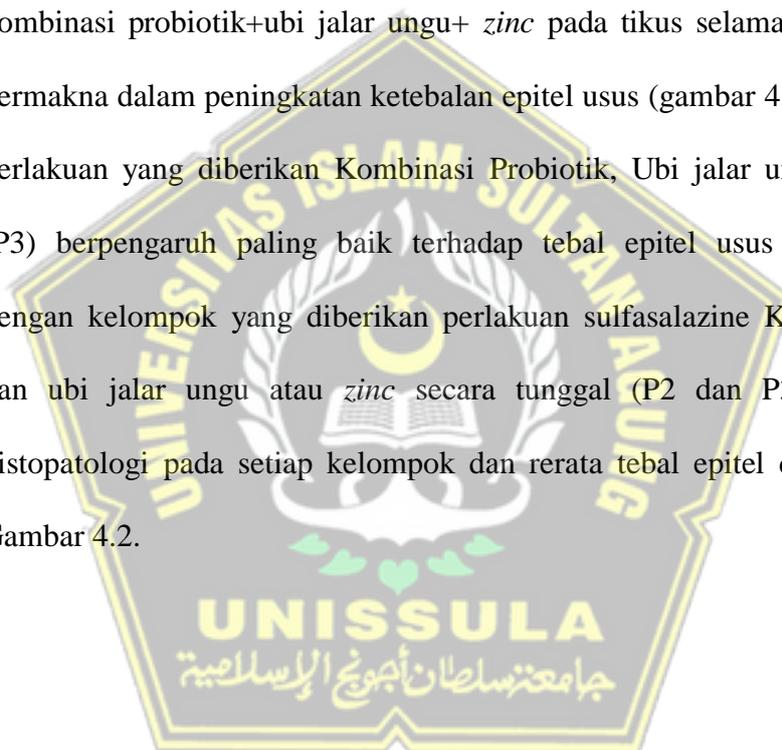
Hasil rerata tebal epitel yakni KN ($1509,6 \pm 75,48$), P3 ($1431,4 \pm 71,57$), K+ ($1382 \pm 69,1$), P2 ($973 \pm 48,65$), P1 ($942,6 \pm 47,05$), K- ($560,4 \pm 28,02$). Kebermaknaan perbedaan rerata tebal epitel antar dua kelompok dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok, sebagaimana ditampilkan pada tabel 4.2

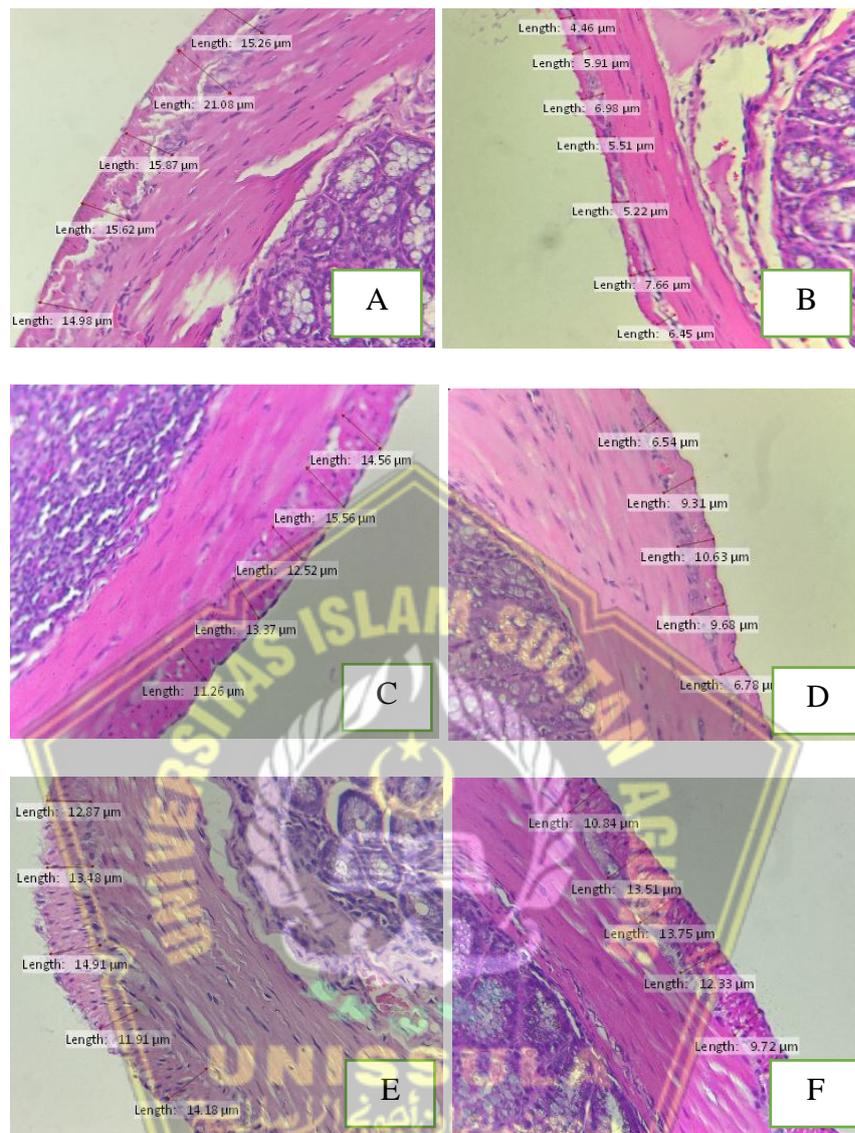
Tabel 4.2. Hasil uji *Post hoc* untuk tebal epitel

Variabel	Kelompok	Sig.
Tebal Epitel	Kelompok normal >> Kontrol negatif	0,000 [^]
	Kelompok normal >> kontrol positif	0,001 [^]
	Kelompok normal >> Probiotik + ubi jalar ungu	0,000 [^]
	Kelompok normal >> probiotik + Zinc	0,000 [^]
	Kelompok normal >> Probiotik + Ubi jalar ungu + zinc	0,022 [^]
	Kontrol Negatif >> Kontrol positif	0,000 [^]
	Kontrol Negatif >> Probiotik+Ubi jalar ungu	0,000 [^]
	Kontrol Negatif >> Probiotik+Zinc	0,000 [^]
	Kontrol Negatif >> Probiotik+Ubi jalar ungu+Zinc	0,000 [^]
	Kontrol Positif >> Probiotik+Ubi jalar ungu	0,000 [^]
	Kontrol Positif >> Probiotik+Zinc	0,000 [^]
	Kontrol positif >> Probiotik+Ubi jalar ungu+Zinc	0,134*
	Probiotik+Ubi jalar ungu >> Probiotik+Zinc	0,349*
	Probiotik+Ubi jalar ungu >> Probiotik+Ubi jalar ungu+Zinc	0,000 [^]
Probiotik+Zinc >> Probiotik+Ubi jalar ungu+Zinc	0,000 [^]	

Keterangan: tanda [^] = hasil signifikan

Hasil uji *post hoc* LSD memperlihatkan bahwa perbandingan rerata tebal epitel antar keenam kelompok terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antar semua pasangan kelompok, kecuali antara K+ dengan P3 ($p = 0,134$), dan P1 dengan P2 ($p = 0,349$) tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan sehingga H_0 ditolak H_1 diterima. Hal ini, memperlihatkan bahwa perlakuan sulfalazine, probiotik+ubi jalar ungu, probiotik+zinc, dan kombinasi probiotik+ubi jalar ungu+ zinc pada tikus selama 5 hari secara bermakna dalam peningkatan ketebalan epitel usus (gambar 4.1). Kelompok perlakuan yang diberikan Kombinasi Probiotik, Ubi jalar ungu, dan Zinc (P3) berpengaruh paling baik terhadap tebal epitel usus dibandingkan dengan kelompok yang diberikan perlakuan sulfasalazine K(+), Probiotik dan ubi jalar ungu atau zinc secara tunggal (P2 dan P3). Gambaran histopatologi pada setiap kelompok dan rerata tebal epitel disajikan pada Gambar 4.2.





Gambar 4.2. Gambar Histologi ketebalan kolon Mencit dengan pengecatan hematoxylin dan eosin menggunakan (perbesaran 400x) (A) KN, (B) K-, (C) K+, (D) P1, (E) P2, (F) P3.

4.2. Pembahasan

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa rerata tebal epitel usus mencit dari yang paling tinggi adalah KN, P3, K+, P2, P1 dan K-. Hal tersebut dibuktikan dengan tebal epitel pada KN sebanyak ($1509,6 \pm 75,45$) dan P3 sebanyak ($1431,4 \pm 71,57$) yang menyatakan bahwa pemberian kombinasi

probiotik 0,078mg, ubi jalar ungu 0,00169 mg dan zinc 0,052mg berhasil meningkatkan tebal epitel walaupun belum sama seperti kelompok normal. Kombinasi probiotik dan *zinc* secara klinis bisa bekerja secara sinergi, karena *zinc* dapat membantu pertumbuhan sel dan sebagai antioksidan dengan kata lain *zinc* dapat melindungi membran sel terhadap kerusakan yang diakibatkan karena adanya oksidasi. Sedangkan, peran pemberian probiotik adalah untuk menghambat adanya adhesi patogen dan imono modulasi (Abdurrachman Latif, 2015). Hal tersebut sejalan dengan teori sebelumnya yang menyatakan pemberian kombinasi probiotik dengan dosis 6.12 mg/hari dan *zinc* dengan dosis 0.36 mg/hari diberikan pada hewan coba dapat mengakibatkan atrofi mukosa usus juga menurunkan kerusakan vili usus (Wahyu Purnasari, 2020). Kombinasi probiotik dan ubi jalar ungu dapat mengurangi kadar lipid dalam darah dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan, sehingga dapat menghalangi laju perusakan sel akibat radikal bebas (Intan Niken Tari & Budi Handayani, 2016). Hal tersebut sejalan dengan teori yang menyatakan pemberian ubi jalar ungu dengan dosis 0,84g/kgBB/hari atau sekitar 0,00169g/20 gr BB mencit BALB/c / hari yang di induksi ovalbumin, mampu menurunkan derajat peradangan pada lapisan duodenum (Pribaningrum, 2014).

Rerata ketebalan epitel pada K⁺ yang diberikan sulfasalazine 1,3 mg adalah $1382 \pm 69,1$. Sulfasalazine mempunyai komponen yang tersusun dari mesalazine/ 5-ASA dan sulfapyridine, keduanya akan diikat oleh ikatan azo dan akan terpecah saat terkena bakteri kolon (Yasutomi *et al.*, 2019).

Sulfasalazine yang dikonsumsi 10%, tampaknya diserap di usus kecil, sedangkan 90% lainnya akan diabsorpsi di usus besar. Bagian 5-ASA dianggap sebagai komponen aktif utama dalam pengobatan untuk menghasilkan efek anti-inflamasi, 5-ASA akan dilepas di lumen kolon dengan penghancuran ikatan azo oleh azoreduktase dari mikroflora luminal (Bramantya *et al.*, 2018). Hal ini sejalan dengan penelitian Yoshino *et al.*, 2016 bahwa pemberian sulfasalazine dengan dosis 1-2g/hari efektif untuk mengobati pasien dengan Kolitis ulseratif dengan hasil ($P < 0,05$) pada uji *mann-whitney* dalam menilai keefektifan dan efek samping dari sulfasalazine.

Rerata ketebalan epitel pada P2 yang diberikan probiotik 0,078mg + zinc 0,052mg adalah $973 \pm 48,65$. Pemberian probiotik di dalam saluran cerna dapat mencegah perlekatan bakteri patogen pada mukosa dengan melakukan kompetisi dengan mikroorganisme patogen untuk mengadakan perlekatan dengan sel epitel mukosa, apabila sel epitel mukosa sudah jenuh dengan probiotik maka sel epitel mukosa tidak bisa mengadakan perlekatan dengan bakteri lain sehingga kolonisasi lebih lanjut dari bakteri patogen bisa dicegah, Pemberian zinc yang terpenuhi juga akan menjaga integritas mukosa usus, karena zinc memiliki fungsi meregenerasi sel epitel dan menstabilkan membrane sel usus yang terganggu (Salwan *et al.*, 2014). Hal tersebut sejalan dengan penelitian Wahyu Purnasari, 2020 yang menyatakan bahwa pemberian probiotik dan zinc mampu menstimulasi pertumbuhan sel epitel usus sehingga meningkatkan tinggi villi usus dengan nilai ($p < 0,05$).

Rerata ketebalan epitel pada P1 yang diberikan probiotik 0.078mg + ubi jalar ungu 0,00169mg adalah $942,6 \pm 47,05$. Kombinasi probiotik dan ubi jalar ungu mempunyai manfaat yakni dapat menekan inflamasi karena, ubi jalar ungu mengandung senyawa antosianin yang memberikan zat warna alami yakni warna ungu pada ubi jalar. Antosianin merupakan kelompok pigmen yang dapat menimbulkan kemerah merahan (Rijal *et al.*, 2019). Antosianin merupakan salah satu bagian dari senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan yang dapat memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi (Titha Saputri *et al.*, 2021). Hal tersebut didukung dengan penelitian Verediano *et al.*, 2021, bahwa sinbiotik ubi jalar ungu berfungsi meningkatkan bakteri penghasil asam lemak rantai pendek (SCFA) yang dapat menekan inflamasi dengan nilai ($p < 0,05$).

Berdasarkan hasil uji *post hoc* LSD dapat diketahui bahwa hampir semua pasangan kelompok memperlihatkan perbedaan rerata ketebalan epitel yang signifikan ($P < 0,05$). Baik kelompok K- terhadap P1, kelompok K- terhadap P2, dan kelompok K- terhadap P3. Hal tersebut karena P1, P2, dan P3 mengandung probiotik. Probiotik dapat bermanfaat bagi saluran cerna yakni dapat mencegah kolonisasi bakteri pathogen dengan sel epitel mukosa dan mengaktivasi system imun, menginduksi kolonisasi dan pertumbuhan flora normal di usus (Salwan *et al.*, 2014). Salah satu produk yang kaya akan probiotik adalah yogurt yang memiliki kandungan asam laktat dan mengandung bakteri seperti *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus*, *Lactobacillus acidophilus*, dan *Bifidobacterium* yang dapat

meningkatkan proliferasi sel epitel usus (Husein Abdurrahman & Yanti, 2018).

Penelitian ini berhasil membuktikan bahwa pemberian kombinasi probiotik, zinc dan ubi jalar ungu mampu mempertahankan dan meregenerasi sel epitel sehingga meningkatkan ketebalan epitel usus pada mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif. Keterbatasan pada penelitian ini yakni tidak dilakukan pretest untuk melihat tebal epitel mencit sebelum induksi dan setelah induksi, sehingga ada kemungkinan bias dalam menyimpulkan hasil. Penelitian ini tidak menggunakan kombinasi probiotik dengan bahan lain yang mengandung senyawa antosianin sebagai antioksidan seperti contohnya adalah Bunga Telang (*Clitoria Ternatea L.*) yang mengandung senyawa antosianin sehingga memberikan kesan warna ungu pada kelopakinya (Rifqi *et al.*, 2021). Penelitian ini tidak menilai jenis bakteri asam laktat apa saja yang terkandung dalam kombinasi probiotik, ubi jalar ungu, dan zinc seperti contohnya, bakteri asam laktat jenis *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* yang menghasilkan senyawa antimikroba sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogenik (Towoliu *et al.*, 2013). Penelitian ini tidak menilai factor sitokin proinflamasi seperti TNF- α , iFN- γ , dan IL-1 β yang muncul akibat induksi asam asetat terhadap mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian terkait pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) dan *Zinc* terhadap tebal epitel usus mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif dapat ditarik kesimpulan bahwa:

- 5.1.1. Pemberian Kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*), dan *zinc* berpengaruh terhadap ketebalan epitel usus mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif
- 5.1.2. Kombinasi yang paling efektif mempengaruhi ketebalan epitel usus mencit jantan BALB/c adalah kelompok P3
- 5.1.3. Rerata ketebalan epitel usus mencit KN, K-, k+ (sulfasalazine 1,3mg/20 g BB); P1 (probiotik 0,078mg/20 g BB + ubi jalar ungu 0,00169g/20 g BB); P2 (0,078mg/20 g BB mencit + *zinc* 0,0052mg/20 g BB); P3 (probiotik 0,078mg/20 g BB mencit + ubi jalar ungu 0,00169g/20 g BB mencit + *zinc* 0,0052mg/20 g BB) berturut turut adalah 1509,6±75,45; 560,4±28,02; 1382±69,1; 942,6±47,05; 973±48,65; dan 1431,4±71,57.
- 5.1.4. Terdapat perbedaan rerata ketebalan epitel yang signifikan ($p < 0,05$) antar semua pasangan kelompok, kecuali antara kelompok K+ dengan kelompok P3 ($p=0,134$) dan kelompok PI dengan kelompok P2 ($p=0,349$).

5.2. Saran

Berikut kesalahan peneliti dan saran untuk melakukan penelitian selanjutnya seperti berikut:

- 5.2.1. Penelitian lebih lanjut diharapkan mampu membuktikan efek kombinasi probiotik, ubi jalar ungu, dan *zinc* sebelum perlakuan dan dibandingkan dengan setelah perlakuan.
- 5.2.2. Penelitian lebih lanjut diharapkan menggunakan kombinasi probiotik dengan bahan yang mengandung senyawa antosianin lainnya seperti Bunga Telang (*Clitoria Ternatea L.*), agar mendapatkan hasil atau efek yang lebih maksimal dan efektif.
- 5.2.3. Penelitian lebih lanjut diharapkan dapat menilai jenis bakteri asam laktat apa saja yang terkandung dalam kombinasi probiotik, ubi jalar ungu dan *zinc*, agar mendapatkan manfaat baik dari setiap jenis bakteri tersebut.
- 5.2.4. Peneliti lebih lanjut diharapkan dapat menilai factor sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{iFN-}\gamma$, dan $\text{IL-1}\beta$ yang muncul akibat induksi asam asetat terhadap mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahman Latif, H. (2015a). *Terapi Suplementasi Zink dan Probiotik pada Pasien Diare*.
- Barrett, K. E. (2012). *Ganong Fisiologi Kedokteran Edisi 24*.
- Batista, J. A., Magalhães, D. de A., Sousa, S. G., Brito, T. V., Monteiro, C. E. S., Dutra, N. L. S., Pereira, C. M. C., Lima, J. V. do N., Albuquerque, I. F. de, Rodrigues, L. da R., Franco, Á. X., Silva, F. R. P. da, Vasconcelos, D. F. P., & Barbosa, A. L. R. (2021). Gabapentin improves colonic inflammatory damage and oxidative stress on acetic acid-induced colitis independent of cannabinoid pathway. *Research, Society and Development*, 10(7), e38510716693. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16693>
- Bramantya, Nusi, A., Setiawan, B., Purbayu, H., Sugihartono, T., Maimunah, U., Kholili, U., Widodo, B., Vidyani, A., Miftahussurur, M., & Thamrin, H. (2018). *Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis*.
- Chalik, R. (2016). *Anatomi fisiologi manusia*. <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
- Danastri I Gusti Ayu Mahaprani. (2013). *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*.
- Didik Dwi Sanyoto, Ida Yuliana, & Roselina Panghiyangani. (2020). *SISTEM PENCERNAAN - TINJAUAN ANATOMI, HISTOLOGI, BIOLOGI, FISILOGI, DAN BOKIMIA*. www.irdhcenter.com
- Ernest, W. (2019). *Pendahuluan I. ANATOMI MANUSIA*.
- Firmansyah, M. A. (2013). *Perkembangan Terkini Diagnosis dan Penatalaksanaan Inflammatory Bowel Disease* (Vol. 40, Issue 4).
- Hartono, E. F., Iriyanti, N., & Suhermiyati, S. (2016). Efek Penggunaan Sinbiotik Terhadap Kondisi Miklofora dan Histologi Usus Ayam Sentul Jantan. *Jurnal Agripet*, 16(2), 97. <https://doi.org/10.17969/agripet.v16i2.5179>
- Hendarto, D. R., Handayani, A. P., Esterelita, E., & Handoko, Y. A. (2019). MEKANISME BOKIMIAMI DAN OPTIMALISASI Lactobacillus bulgaricus DAN Streptococcus thermophilus DALAM PENGOLAHAN YOGHURT YANG BERKUALITAS BIOCHEMISTRY MECHANISM AND OPTIMIZATION Lactobacillus bulgaricus AND Streptococcus thermophilus IN PROCESSING QUALITY YOGHURT. In *J. Sains Dasar* (Vol. 8, Issue 1).
- Husein Abdurrahman, Z., & Yanti, Y. (2018). Gambaran Umum Pengaruh Probiotik dan Prebiotik pada Kualitas Daging Ayam. *TERNAK TROPIKA*

Journal of Tropical Animal Production, 19(2), 95–104.
<https://doi.org/10.21776/ub.jtapro.2018.019.02.4>

- Intan Niken Tari, A., & Budi Handayani, C. (2016). POTENSI PROBIOTIK INDIGENUS *Lactobacillus plantarum* Dad 13 PADA YOGURT DENGAN SUPLEMENTASI EKSTRAK UBI JALAR UNGU UNTUK PENURUN DIARE DAN RADIKAL BEBAS *Lactobacillus plantarum*. In *AGRITECH* (Vol. 36, Issue 1).
- Li, S., Wang, T., Wu, B., Fu, W., Xu, B., Reddy Pamuru, R., Kennett, M., Vanamala, J. K. P., & Reddivari, L. (2021). *Anthocyanin-containing Purple Potatoes Ameliorate DSS-induced Colitis in Mice*. <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>
- Melizah Kurniati, A. (2016). Mikrobiota Saluran Cerna: Tinjauan dari Aspek Pemilihan Asupan Makanan. In *Tinjauan dari Aspek Pemilihan Asupan Makanan JK Unila* | (Vol. 1).
- Piechota-Polanczyk, A., & Fichna, J. (2014). Review article: The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. In *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (Vol. 387, Issue 7, pp. 605–620). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00210-014-0985-1>
- Prayudha, H. N., Noerrizki, A. M., Maulana, H., Ustari, D., Rostini, N., & Karuniawan, A. (2019). Keragaman Genetik Klon Ubi Jalar Ungu Berdasarkan Karakter Morfologi dan Agronomi. *Buletin Palawija*, 17(2), 94. <https://doi.org/10.21082/bulpa.v17n2.2019.p94-101>
- Pribaningrum, A. (2014). *DERAJAT PERADANGAN DUODENUM MENCIT BALB/C SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL UBI JALAR UNGU (IPOMEA BATATAS L) DIINDUKSI OVALBUMIN*.
- Pudjo Wahono, S. (n.d.). LAPORAN KASUS: ULCERATIVE COLITIS DAN INFEKSI ANCYLOSTOMA DUODENALE PADA LAKI-LAKI DEWASA CASE REPORT: COLITIS ULCERATIVE AND ANCYLOSTOMA DUODENALE INFECTION IN A MAN. In *Jurnal Kedokteran Raflesia* (Vol. 6, Issue 2). <https://ejournal.unib.ac.id/index.php/jukeraflesia>
- Pudjo Wahono, S. (2020). LAPORAN KASUS: ULCERATIVE COLITIS DAN INFEKSI ANCYLOSTOMA DUODENALE PADA LAKI-LAKI DEWASA CASE REPORT: COLITIS ULCERATIVE AND ANCYLOSTOMA DUODENALE INFECTION IN A MAN. In *Jurnal Kedokteran Raflesia* (Vol. 6, Issue 2). <https://ejournal.unib.ac.id/index.php/jukeraflesia>

- Purkan, P., Laila, N., Prodi, S., Kimia, S.-1, Kimia, D., Sains, F., & Teknologi, D. (2017). LACTOBACILLUS BULGARICUS SEBAGAI PROBIOTIK GUNA PENINGKATAN KUALITAS AMPAS TAHU UNTUK PAKAN CACING TANAH. In *Jurnal Kimia Riset* (Vol. 2, Issue 1).
- Rachmi, E. (2021). PATOFISIOLOGI KOLITIS YANG DIINDUKSI DEXTRAN SODIUM SULFAT PATHOPHYSIOLOGY INDUCED COLLITIS DEXTRAN SODIUM SULFAT. 20. <http://bit.ly/OJSIbnuSina>
- Rahma Putri, I., Hilda Putri, D., Fevria, R., & Advinda Jurusan, L. (2021). MAKING YOGHURT USING A BIOKUL AS A STARTER Pembuatan Yoghurt Menggunakan Biokul Sebagai Starter. *Universitas Negeri Padang, 01*(2021). <https://doi.org/10.24036/prosemnasbio/voll/45>
- Ranti, F., Ary Wibowo, A., Poerwosusanta, H., Kustiyah Oktaviyanti, I., Lambung Mangkurat, U., Bedah Digestif Departemen Ilmu Bedah, D., Ulin Banjarmasin, R., Bedah Anak, D., Ilmu Bedah RSUD Ulin Banjarmasin, D., Patologi Anatomi, D., & Kedokteran, F. (2021). GAMBARAN HISTOPATOLOGI KOLON PASIEN KOLITIS DI RSUD ULIN BANJARMASIN TAHUN 2019 Tinjauan Terhadap Distribusi Sel Radang dan Jumlah Sel Goblet.
- Rifqi, M., Pangan, T., & Gizi, D. (2021). EKSTRAKSI ANTOSIANIN PADA BUNGA TELANG (CLITORIA TERNATEA L.): SEBUAH ULASAN. In *Pasundan Food Technology Journal (PFTJ)* (Vol. 8, Issue 2).
- Rijal, M., Natsir, N. A., & Sere, I. (2019). ANALISI KANDUNGAN ZAT GIZI PADA TEPUNG UBI UNGU (*Ipomea batatas* var *Ayumurasaki*) DENGAN PENGERINGAN SINAR MATAHARI DAN OVEN. *Jurnal Biotek*.
- Riskiyah. (2017). PERANAN ZINC PADA PENANGANAN KASUS PENYAKIT DIARE YANG DIALAMI BAYI MAUPUN BALITA.
- Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. In *Journal of Research in Medical Sciences* (Issue 144).
- Salverra Yosy, D., Salwan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, H., & Moh Hoesin, R. (2014). *Inflammatory Bowel Disease Pada Anak* (Vol. 46, Issue 2).
- Salwan, H., Bakri, A., & Husin, S. (2014). *Efek Pemberian Kombinasi Zinc dan Probiotik Terhadap Lama dan Frekuensi Diare Pada Penderita Diare Akut* (Vol. 46, Issue 3).

- Sitonang, S. N., Roza, E., Rossi, E., Aritonang, S. N., Probiotik, E. R., Prebiotik, D., Kedelai, D., Probiotik, P. F., Kedelai, D. P., & Fungsional, P. (2019). *PROBIOTIK & PREBIOTIK dari Kedelai untuk Pangan Fungsional*. www.indomediapustaka.com
- Soares, N. R. M., de Moura, M. S. B., de Pinho, F. A., Silva, T. M. C., Barros, S. É. de L., Amorim, A. de C., Vieira, E. C., Neto, J. M. M., Parente, J. M. L., Cruz, M. do S. P. e., Marreiro, D. do N., & Nogueira, N. do N. (2018). Zinc supplementation reduces inflammation in ulcerative colitis patients by downregulating gene expression of Zn metalloproteins. *PharmaNutrition*, 6(3), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2018.06.004>
- Syafruddin Arl, H., & Martamala, R. (2017). *INSIDENSI KHOLANGITIS KRONIK SEBAGAI MANIFESTASI EKSTRAINTESTINAL PENDERITA IBD DI RSPAD GATOT SOEBROTO JAKARTA PUSAT*.
- Tari, A. I. N., Handayani, C. B., & Hartati, S. (2021). Sinbiotik Ekstrak Ubi Ungu dan Probiotik Lokal pada Yogurt: Kesehatan Pencernaan, Hematologi, dan Sistem Imun. *AgriTECH*, 40(4), 312. <https://doi.org/10.22146/agritech.29718>
- Titha Saputri, D., Sinung Pranata, F., & Reni Swasti, Y. (2021). POTENSI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN UBI JALAR (*Ipomoea batatas* L.) UNGU DAN EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea* L.) DALAM PEMBUATAN PERMEN JELI: REVIEW. In *Pasundan Food Technology Journal (PFTJ)* (Vol. 8, Issue 3).
- Towoliu, S., Lintong, P., Kairupan, C., Patologi, B., Fakultas, A., Universitas, K., & Manado, S. R. (2013). *PENGARUH PEMBERIAN *Lactobacillus* TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS MUKOSA USUS HALUS TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINFEKSI DENGAN *Escherichia coli**.
- Verediano, T. A., Stampini Duarte Martino, H., Dias Paes, M. C., & Tako, E. (2021). Effects of anthocyanin on intestinal health: A systematic review. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13041331>
- Wahyu Purnasari, P. (2020). Suplementasi Probiotik dan Zinc untuk Malnutrisi. In *JOHC* (Vol. 1, Issue 2).
- Wresdiyati, H. T., Wresdiyati, T., Setiorini, Y., Laila, R., Arief, I. I., Astawan, D. M., Fisiologi, D. A., Farmakologi, D., Kedokteran, F., Institut, H., Bogor, P., Produksi, D. I., Teknologi, D., Fakultas, P., Institut, P., Ilmu, D., Pangan, T., Teknologi, F., & Institut, P. (2013). *PROBIOTIK LOKAL MENINGKATKAN KANDUNGAN IgA USUS HALUS TIKUS YANG*

DIINFEKSI ENTEROPATHOGENIC E. Coli (EPEC): STUDI IMUNOHISTOKIMIA Indigenous Probiotic Increased IgA in Intestine of EPEC Infected Rats: An Immunohistochemical Study.

yadnya, tjokorda gede belawa. (2016). *PEMANFAATAN UBI JALAR UNGU UNTUK TERNAK UNGGAS.*

Yasutomi, E., Hiraoka, S., Yamamoto, S., Oka, S., Hirai, M., Yamasaki, Y., Inokuchi, T., Kinugasa, H., Takahara, M., Harada, K., Kato, J., & Okada, H. (2019). Switching between three types of mesalazine formulation and sulfasalazine in patients with active ulcerative colitis who have already received high-dose treatment with these agents. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/jcm8122109>

Yoshino, T., Sono, M., & Yazumi, S. (2016). Usefulness of sulfasalazine for patients with refractory-ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterology*, 3(1). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000103>

