

## Histological Alterations of the Duodenum Induced by Sleeping Pills

Alfian Silvia Krisnasari<sup>1\*</sup> & Yohanes Sugianto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Akupunktur & Pengobatan Herbal, Fakultas Kesehatan & Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Karanganyar, Karanganyar, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

### Article History

Received : August 16<sup>th</sup>, 2025

Revised : September 17<sup>th</sup>, 2025

Accepted : October 05<sup>th</sup>, 2025

\*Corresponding Author:

**Alfian Silvia Krisnasari,**

Universitas Muhammadiyah

Karanganyar, Surakarta,

Indonesia;

Email : [alfiansilvia@umuka.ac.id](mailto:alfiansilvia@umuka.ac.id)

**Abstract:** In Indonesia, sleep disorders, including those triggered by fatigue, have a relatively high prevalence. Data indicate that about 10% of the population, or approximately 28 million people, experience insomnia, with findings from the Indonesia Family Life Survey (IFLS-5) revealing that 33.3% suffer from mild insomnia, 11% from clinical insomnia, and 1% of respondents use sleeping pills. One type of sleeping pill classified as a narcotic and psychotropic substance is Diazepam (Psychotropic IV). This study aimed to investigate changes in the digestive system, particularly in the duodenum, as the organ responsible for absorbing various substances entering the body. The research used 12 rats divided into four groups: a control group (1% Polyethylene Glycol 1000) and three diazepam-treated groups (P1, P2, P3) with concentrations of 62.25, 83, and 124.5 mg/kg BW, respectively. Treatments were administered for 28 days. Afterward, the rats were euthanized, and the duodenum was necropsied. Specimens were prepared using the paraffin method and stained with hematoxylin-eosin. Histological structures were examined microscopically and scored. Observed histological damage included glandular dilation, edema, pyknosis, congestion, epithelial erosion, and neutrophil infiltration. Diazepam acts by enhancing the effect of the neurotransmitter GABA in the central nervous system, producing sedative and muscle relaxant effects; however, this muscle relaxation can also affect smooth muscles in the gastrointestinal tract, reducing intestinal motility.

**Keywords:** Dizaepam, duodenum, gastrointestinal, relaxtant.

### Pendahuluan

Gangguan psikologis seperti stress akibat berbagai permasalahan hidup, tekanan pekerjaan, hingga gaya hidup yang kurang sehat dapat menimbulkan gejala seperti sulit tidur. Proporsi penduduk dunia yang mengalami penurunan kualitas tidur berkisar antara 15,3% hingga 39,2% (Keswara et al., 2019). Di Belanda, sekitar 20.000 orang dilaporkan memiliki kualitas tidur yang buruk sejak usia muda, yakni mulai 12 tahun, dengan prevalensi sebesar 21,2% pada laki-laki dan 33,2% pada perempuan (Chattu et al., 2019). Berdasarkan laporan Sleep Foundation (2020), insiden insomnia secara global mencapai 67% di antara 1.508 responden di kawasan Asia Tenggara, dengan 23,8% kasus terjadi pada kelompok remaja. Sementara itu, penelitian

(Eliza & Amalia, 2022) menunjukkan bahwa di Indonesia prevalensi insomnia mencapai sekitar 67%, terdiri dari 55,8% kasus insomnia ringan dan 23,3% kasus insomnia tingkat sedang.

Prevalensi gangguan tidur pada remaja di Indonesia adalah 38% di daerah *urban* dan 37,7% di daerah *suburban*. Sementara itu, penelitian lebih baru yang dilakukan oleh (Edison & Nainggolan, 2021) menunjukkan bahwa prevalensi penderita insomnia umur  $\geq 19$  tahun di Indonesia adalah sebesar 43,7%. (Kaparang, 2020) melaporkan bahwa 95% mahasiswa yang menjalani program profesi keperawatan mengalami kualitas tidur yang rendah selama masa studi mereka.

Data tersebut menunjukkan rentannya berbagai lapisan masyarakat dari berbagai usia dan profesi mengalami gangguan tidur akibat

berbagai macam permasalahan. Gangguan tidur dapat menimbulkan berbagai dampak negatif, seperti rasa lelah berlebihan, gangguan perhatian, konsentrasi, dan daya ingat, kesulitan dalam interaksi sosial maupun pekerjaan, penurunan kinerja akademik, rasa kantuk di siang hari, berkurangnya energi, inisiatif, dan motivasi, peningkatan frekuensi kesalahan, serta keluhan fisik seperti sakit kepala.

Memperbaiki kualitas tidur umumnya dapat dilakukan dengan merubah gaya hidup seperti rutin berolahraga, makanan makanan sehat dan bergizi serta melakukan kegiatan yang dapat membawa kepada Kesehatan mental seperti meditasi, *journnalling* ataupun konseling apabila dibutuhkan. Namun, tidak sedikit pula masyarakat yang lari kepada cara instan yaitu dengan menggunakan obat tidur tanpa pengawasan dokter.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Brazil oleh (Corrêa et al., 2017) menemukan sebanyak 8,6% mahasiswa melaporkan penggunaan obat tidur. Selain itu, penelitian di Indonesia oleh (Mareta & Lontoh, 2022.) pada mahasiswa universitas Tarumanegara mendapati 22,6% mahasiswa mengonsumsi obat tidur lebih dari 3 kali dalam seminggu. Menurut data referensi yang ditulis oleh Krisnasari, 2025 bahwa Di Rumah Sakit X Purwokerto, penggunaan alprazolam meningkat dari 3.544 tablet pada tahun 2022 menjadi 18.891 tablet dalam periode Januari–Juni 2023. Penggunaan diazepam juga meningkat dari 5.853 tablet pada tahun 2022 menjadi 5.117 tablet dalam periode yang sama pada tahun 2023. Penggunaan obat tidur di Indonesia semakin umum. Meskipun mudah diakses, penggunaan tanpa batasan dapat menyebabkan ketergantungan psikologis, toleransi, dan efek samping seperti kantuk siang hari, kebingungan, pusing, atau gangguan pencernaan.

Efek penurunan kualitas tidur jangka pendek berpengaruh terhadap konsentrasi, kualitas hidup dan produktivitas kerja. Bekerja tanpa konsentrasi yang baik beresiko terhadap kecelakaan kerja. Penurunan kualitas tidur dalam periode waktu yang panjang akan memberikan dampak pada kesehatan, peningkatan terjadinya kanker dan berpengaruh pada sistem imun (Handayani.,

2023). Salah satu jenis psikotropika golongan IV yang sering digunakan sebagai obat tidur adalah golongan Benzodiazepine, contohnya adalah Diazepam.

Benzodiazepin adalah golongan obat psikotropika yang banyak diresepkan yang menargetkan reseptor GABAA (GABAAR) untuk mengatur pensinyalan sinaptik inhibitorik di seluruh sistem saraf pusat (Ohm, 2022). Obat ini dengan cepat berdifusi melalui sawar darah-otak untuk memengaruhi neurotransmitter inhibitor GABA dan memberikan efek sedatif. Terkait dengan onset yang cepat dan peredaan gejala yang cepat, Benzodiazepine digunakan bagi mereka yang kesulitan tidur, kecemasan, spastisitas akibat patologi Sistem Syaraf Pusat, relaksasi otot, dan epilepsy (Edinoff et al., 2021).

Interaksi Benzodiazepine meningkatkan afinitas GABA terhadap reseptornya. GABA merupakan jenis asam amino nonesensial yang memiliki fungsi sebagai penghambat neurotransmitter pada sistem saraf pusat yang efeknya menurunkan aktivitas neuron. Dengan aktifnya reseptor GABA, saluran ion klorida akan terbuka sehingga menyebabkan peningkatan influks air yang banyak pada sel saraf. Peningkatan jumlah air dalam sel saraf menyebabkan hiperpolarisasi sel saraf sehingga aktivitas motorik sel saraf akan menurun. Studi menunjukkan bahwa penghentian benzodiazepin yang mendadak pada tikus yang ketergantungan diazepam menginduksi perubahan aktivitas mioelektrik usus yang menyebabkan peningkatan transit gastrointestinal. Reseptor tipe sentral dan perifer terlibat dalam efek ini. Peningkatan kadar GABA di saluran cerna (GI) dapat menimbulkan berbagai efek, memengaruhi motilitas, sekresi, dan bahkan berpotensi memengaruhi mikrobiota usus serta respons imun. GABA, neurotransmitter penghambat utama dalam sistem saraf.

Benzodiapine seperti Diazepam dan metabolitnya mampu melalui barier darah-otak dan plasenta bahkan dapat ditemukan dalam ASI. Diazepam yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisasi dengan bantuan sitokrom P 450. Enzim sitokrom P 450 dalam metabolisme diazepam adalah CYP2C19 dan CYP3A4, dimana di dalam jaringan selain eritrosit akan membentuk superoksida. Dalam

eritrosit sendiri superoksida terbentuk melalui auto oksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin (Harper, 1979). Diazepam umumnya digunakan untuk mengatasi gangguan kecemasan dan panik, sebagai terapi epilepsi dan kejang otot, sebagai premedikasi sebelum prosedur medis atau operasi dan Mengatasi gejala putus zat pada pecandu alkohol (Goodman & Gilman, 2020). Diazepam yang masuk kedalam tubuh tidak hanya mempengaruhi sistem syaraf, namun juga berbagai macam organ yang menjadi tempat metabolisme nya seperti Hepar (Krisnasari & Sugiyono, 2025) dan tentunya apabila mempengaruhi organ metabolisme terdapat kemungkinan Diazepam dapat mempengaruhi organ pencernaan, seperti Duodenum.

Duodenum merupakan bagian terpendek dari usus halus, dimulai dari bulbo duodenale dan berakhir di ligamentum Treitz. Duodenum merupakan organ retroperitoneal yang tidak terbungkus seluruhnya oleh selaput peritoneum. Intestinum mempunyai dua fungsi utama yaitu pencernaan dan penyerapan atau absorpsi. Oleh karena hal tersebut, secara langsung maupun tidak langsung sistem syaraf yang terpengaruhi oleh penggunaan Benzodiazepine menyebabkan gangguan pada motilitas usus. Benzodiazepine bekerja pada reseptor GABA-A yang terdapat juga di saluran cerna, Hal ini dapat menurunkan tonus otot polos usus, termasuk duodenum, motilitas berkurang sehingga memperlambat pengosongan lambung dan pergerakan isi usus. ada penggunaan jangka panjang, terutama bila disertai NSAID atau alkohol, benzodiazepine dapat meningkatkan risiko iritasi mukosa lambung-duodenum.

Fokus riset di Indonesia tentang obat tidur lebih banyak pada aspek prevalensi dan efek neurologis, sedangkan dampak jangka panjang diazepam terhadap organ pencernaan, khususnya duodenum, masih jarang diteliti. Penelitian tentang efek histologis diazepam pada saluran pencernaan masih terbatas, padahal duodenum memiliki peran vital dalam absorpsi zat gizi dan obat. Sebagian besar studi terdahulu menyoroti efek farmakodinamik diazepam pada sistem saraf pusat, sementara efek samping pada sistem pencernaan, terutama perubahan histologi mukosa usus dua belas jari, belum banyak dieksplorasi.

Keterkaitan antara relaksasi otot polos akibat diazepam dengan perubahan struktur histologis duodenum belum jelas, sehingga mekanisme potensial terjadinya kerusakan mukosa masih belum dipahami secara komprehensif.

Besarnya proporsi jumlah penggunaan golongan benzodiazepine di masyarakat terutama anak muda, menjadi urgensi penting dalam proses mencetak kualitas pemuda menyambut Indonesia emas. Masyarakat perlu mengetahui efek samping agar dapat tercipta kebijaksanaan dalam menggunakan obat tersebut.

Penelitian ini menjadi salah satu studi awal di Indonesia yang mengkaji efek histologis diazepam pada duodenum, dimana ternyata obat tidur sejenis diazepam tidak hanya berefek pada saraf pusat dan berbagai organ yang berperan dalam metabolisme tetapi juga sistem pencernaan. Penelitian ini mengeksplorasi kerusakan spesifik pada struktur histologi duodenum (dilatasi kelenjar, edema, piknosis, kongesti, erosi epitel, infiltrasi neutrofil) sebagai akibat penggunaan diazepam dalam jangka waktu tertentu. Menawarkan pendekatan eksperimental dengan variasi dosis dan observasi histopatologi terperinci, sehingga memberi kontribusi dalam pemahaman risiko penggunaan diazepam terhadap kesehatan saluran pencernaan.

## Bahan dan Metode

### Waktu dan Tempat

Penelitian berlangsung selama 3 bulan di laboratorium Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada.

### Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan jenis rancangan percobaan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 4 kelompok perlakuan. Sampel diambil secara acak dengan metode *simple random sampling*.

### Populasi dan sampel Penelitian

Populasi penelitian berupa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*, Berkenhout 1769) jantan Galur Wistar. Jumlah sampel adalah sebanyak 12, yang dibagi kedalam 4 kelompok kontrol dan perlakuan. Tikus diberikan makan dan minum

secara ad-libitum. Bahan utama adalah diazepam 2 mg yang dilarutkan dalam Polyethylene Glicol 1000. Sedangkan Histopatogis Duodenum menggunakan metode paraffin dan pewarnaan hematoxilin eosin, kemudian dilakukan pengambilan nilai kondisi jaringan melalui *scoring* mikroskop.

Kelompok I adalah kelompok kontrol dan Kelompok 2, 3 dan 4 adalah kelompok perlakuan. Dosis yang akan digunakan adalah sebagai berikut :

1. Kelompok I (Kontrol): Tikus kontrol Polyethylene glicol 1000, 1 ml (K).

2. Kelompok II : Tikus Wistar yang diberi dosis diazepam 62,25 mg/kg/BB (1/4 LD50) (P1).

3. Kelompok III : Tikus Wistar yang diberi dosis diazepam 83 mg/kg/BB (1/3 LD50) (P2).

4. Kelompok IV : Tikus Wistar yang diberi dosis diazepam 124,5 mg/kgBB (½ LD50) (P3).

#### Analisis data

Data dibagi menjadi dua yaitu data kuantitatif dan data kualitatif. Data kuantitatif yaitu data *scoring* Duodenum yang dianalisis dengan SPSS versi 16.0, meliputi uji homogenitas untuk kenormalan dalam melihat adanya perbedaan kadar kontrol dan perlakuan dengan one way ANOVA LSD. Sedangkan data kualitatif dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan kelompok perlakuan dan kontrol dari struktur histologis Duodenum.

#### Hasil dan Pembahasan

Berbagai penelitian hewan dan klinis telah menyoroti efek diazepam pada organ tubuh. Penelitian terbaru telah mengungkap dampak multifaset dari penggunaan diazepam pada berbagai organ dan sistem biologis. Studi terhadap anak-anak yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa paparan diazepam dikaitkan dengan peningkatan risiko cedera ginjal akut (AKI), dengan odds ratio sebesar 1,85 (95% CI: 1,11–3,09). Analisis farmakovigilans di sistem pelaporan FDA (FAERS) juga memunculkan sinyal efek samping baru yang tidak tercantum dalam kemasan obat berupa Nystagmus kongenital, keterlambatan perkembangan, dan rabdomiolisis, menunjukkan adanya komplikasi

sistemik yang sebelumnya belum dikenali (He et al., 2024).

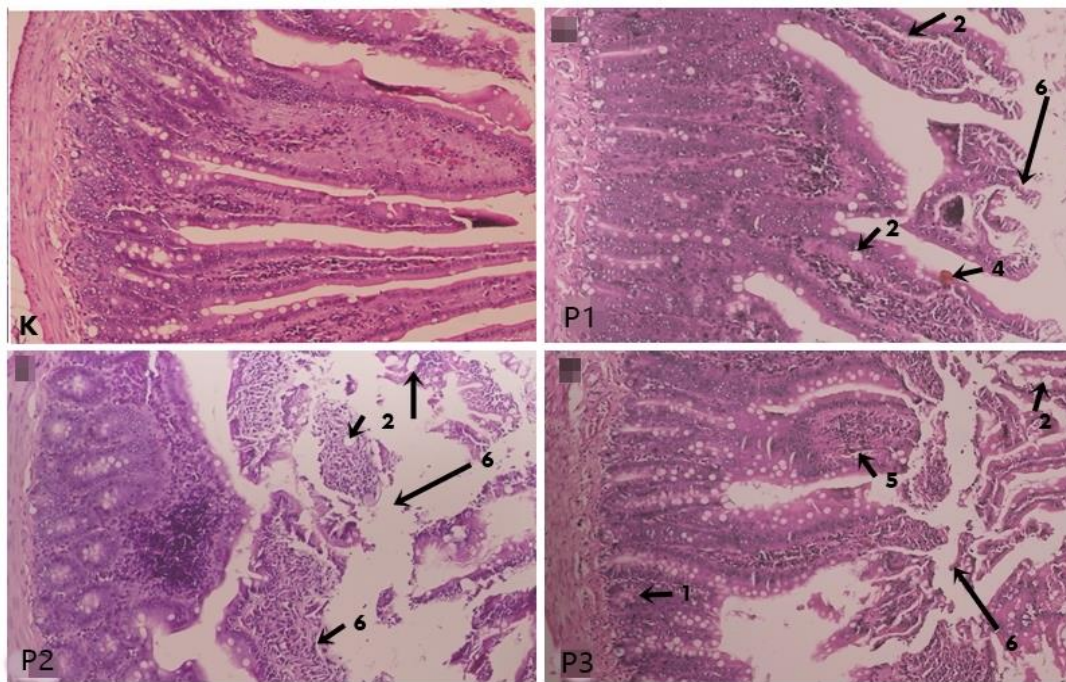
Pada ranah biologi eksperimental, paparan diazepam, toleransi terhadap efek sedatif diazepam terkait dengan adaptasi sinaptik di korteks, yang melibatkan penurunan isyarat penghambatan GABA-ergik, peningkatan jalur transmisi eksitatorik seperti CAMKII, MAPK, dan PKC, serta adaptasi proteomik yang mengganggu keseimbangan eksitasi/inhibisi (2023). Paparan diazepam dapat meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS) dan menurunkan kapasitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH-Px. Kondisi ini mengakibatkan kerusakan DNA, lipid, dan protein seluler. Kerusakan DNA yang signifikan akan memicu jalur apoptosis, salah satunya ditandai dengan terjadinya piknosis, yaitu penyusutan inti sel akibat kondensasi kromatin (Wang et al., 2021).

Studi pada tikus jantan dewasa yang diberi diazepam oral dosis 2,5–5 mg/kg selama 6 minggu menunjukkan penurunan signifikan pada parameter darah seperti hemoglobin, volume eritrosit, dan jumlah leukosit, meskipun tidak ditemukan perubahan berat hati, jantung, paru, limpa, maupun ginjal. Penelitian oleh Grahovac et al. (2022) mengungkapkan bahwa pemberian diazepam pada hewan uji dapat memicu perubahan signifikan pada parameter hematologis dan histologis. Hasil stereologi menunjukkan adanya kerusakan jaringan hati, ginjal, serta limpa, yang disertai perubahan pada komposisi darah seperti penurunan sel darah merah dan hemoglobin. Hal ini mengindikasikan adanya efek toksik diazepam yang tidak hanya terbatas pada sistem saraf pusat, melainkan juga melibatkan organ perifer yang berperan penting dalam metabolisme dan homeostasis. Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Hameed, Hadi, & Oubeid (2022) melaporkan bahwa pemberian diazepam dalam konsentrasi berbeda pada mencit menginduksi perubahan hematologis, biokimia, dan histopatologis secara nyata. Terjadi peningkatan jumlah leukosit sebagai tanda respons inflamasi serta adanya kerusakan seluler pada hati dan ginjal, yang menunjukkan sifat sitotoksik diazepam. Variasi konsentrasi memperlihatkan hubungan dosis-respons, di mana konsentrasi lebih tinggi memperburuk tingkat kerusakan jaringan dan ketidakseimbangan fisiologis (Hameed et al.,

2022). Penelitian lain oleh Rahmawati & Tana (2009) juga menunjukkan bahwa paparan diazepam, terutama bila dikombinasikan dengan agen toksik lain seperti formalin atau alkohol, menyebabkan penurunan jumlah eritrosit serta kadar hemoglobin pada mencit. Kondisi ini mencerminkan gangguan hematopoiesis serta efek negatif diazepam terhadap sistem darah. Temuan ini menegaskan bahwa penggunaan diazepam dapat memperburuk status hematologis, terlebih bila disertai paparan zat toksik lain, sehingga memperbesar risiko kerusakan organ dan disfungsi sistemik (Rahmawati & Tana, 2009).

Temuan ini menunjukkan bahwa meski diazepam masih efektif secara klinis, risiko efek samping terhadap fungsi ginjal, sistem saraf pusat, dan organ lainnya harus menjadi perhatian penelitian dan praktik klinis mutakhir untuk menghindari efek samping yang lebih berat. Pada penelitian ini, diazepam mempengaruhi struktur histologis duodenum sebagai tempat absorpsi dari

diazepam merupakan obat basa rendah yang lebih mudah terionisasi pada daerah asam seperti duodenum. Belum banyak ditemukannya penelitian terkait efek diazepam terhadap Duodenum. Sedangkan efek diazepam pada organ pencernaan lain seperti hepar menunjukkan adanya kondisi kerusakan jaringan yang signifikan (Krisnasari, 2025). Berikut ini merupakan data kualitatif dari pengaruh Diazepam terhadap perubahan struktur histologis Duodenum. Kerusakan yang terlihat adalah perubahan struktur histologis duodenum berupa dilatasi glandula, edema, piknosis, kongesti, infiltrasi neutrofil dan erosi epitel. Kerusakan histologis yang terjadi adalah dilatasi glandula, edema, piknosis, kongesti, infiltrasi neutrofil dan erosi epitel. Hasil analisis one way anova T-test dengan taraf signifikansi  $p < 0,05$  menunjukkan adanya hasil tidak berbeda nyata pada vakuolisasi, erosi epitel, edema, kongesti. Berbeda nyata pada kerusakan piknosis dan infiltrasi neutrophil.



**Gambar 1.** Struktur histologis duodenum perlakuan diazepam . K) Kontrol P1) Diazepam 62,25 mg/kg/BB P2) Diazepam 83 mg/kg/BB P3) Diazepam 124,5 mg/kg/BB (Pewarnaan HE). 1.Dilatasi Glandula. 2. Edema. 3. Piknosis 4. Kongesti 5. Infiltrasi Neutrofil 6. Erosi Epitel

Diazepam lebih larut dalam lipid sehingga efek terhadap susunan saraf pusat lebih lambat. Obat yang mudah larut dalam lemak akan diabsorpsi secara pasif karena membran sel tersusun oleh molekul lipid (lemak) akibatnya

obat yang larut dalam lipid akan berdifusi pada membran dengan lebih mudah dibanding obat yang larut dalam air. Diazepam di absorpsi duodenum, karena diazepam merupakan obat basa rendah yang akan lebih mudah terionisasi

pada daerah asam seperti duodenum karena pada lambung memiliki pH asam terlalu rendah.

Kerusakan histologis duodenum yang terjadi akibat Diazepam adalah dilatasi glandula, edema, piknosis, kongesti, infiltrasi neutrofil dan erosi epitel. Hasil analisis *One way anova T-test* dengan taraf signifikansi  $p < 0,05$  menunjukkan adanya hasil tidak berbeda nyata pada vakuolisasi, erosi epitel, edema, kongesti. Berbeda nyata pada kerusakan piknosis dan infiltrasi neutrofil (Gambar 1).

Pada kelompok kontrol, terlihat sel-sel dan jaringan yang normal pada struktur histologis duodenum walaupun terdapat kerusakan epitel dalam jumlah sedikit. Kerusakan struktur histologis duodenum akibat obat dapat dilihat dari vili sebagai tempat *absorpsi*.

Penelitian efek diazepam terhadap system pencernaan masih sangat terbatas. Beberapa penelitian telah menyoroti bahwa diazepam diserap melalui usus halus, termasuk duodenum, meskipun penelitian langsung pada struktur histologis duodenum masih terbatas. Penelitian *in situ* pada tikus menunjukkan bahwa diazepam yang disolubilisasikan dalam campuran mikel garam empedu dan produk lipolisis (monogliserida dan asam lemak) mempercepat laju absorpsi. dan diazepam masuk langsung ke dalam darah, bukan melalui sistem limfatik (Serajuddin, 1985).

Selain itu, pada manusia, diazepam oral diteliti terkait kecepatan pengosongan lambung dan motilitas antroduodenal; hasil menunjukkan bahwa diazepam cenderung mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan amplitudo kontraksi serta indeks motilitas pada fase II, yang berimplikasi pada laju absorpsi yang dipengaruhi oleh motilitas gastrointestinal (Scurizek, 1988). Absorpsi obat di saluran cerna, termasuk diazepam. Pada kondisi pengosongan lambung yang lebih cepat, obat akan lebih segera mencapai duodenum sehingga proses absorpsi dapat berlangsung lebih cepat, meningkatkan konsentrasi puncak plasma ( $C_{max}$ ) dan memperpendek waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum ( $T_{max}$ ) (Dressman et al., 1998). Sebaliknya, perlambatan pengosongan lambung seperti akibat konsumsi makanan tinggi lemak, penyakit gastroparesis, atau obat lain yang menghambat motilitas akan menunda obat mencapai duodenum, sehingga absorpsi melambat dan efek klinis diazepam dapat

tertunda (Camilleri et al., 2018). Dengan demikian, kecepatan pengosongan lambung memiliki peran penting dalam menentukan farmakokinetik obat oral, termasuk diazepam.

Pada penelitian ini terlihat vili mengalami erosi epitel tidak berbeda nyata pada kontrol dan perlakuan, kerusakan vili dapat disebabkan karena berkurangnya produksi mukus dari kelenjar Brunneri. Penurunan produksi mukus duodenum terjadi akibat penghambatan kelenjar Brunneri, hal ini juga dapat menyebabkan adanya dilatasi glandula karena adanya tekanan pada kelenjar Brunneri. Aktivasi kelenjar Brunneri dihambat oleh stimuli simpatis. Stimuli simpatis meningkat pada keadaan stress kronis, sehingga terdapat hubungan antara stress kronis dan pembentukan ulkus. Pada penelitian ini terlihat peningkatan erosi vili seiring dengan kenaikan dosis. Kerusakan epitel pada P1 (dosis Diazepam 62,25 mg/kg/BB) tidak terlalu parah, karena terjadi penurunan stimuli simpatis pada stress pada tikus, lalu meningkat pada 83 mg/kg/BB hingga dosis 124,5 mg/kg/BB. Adanya obat dengan dosis tersebut terbukti menyebabkan erosi epitel karena aktivitas vili dalam melakukan absorpsi obat. Walaupun banyak faktor lain yang mempengaruhi kerusakan vili salah satunya adalah tingkat stress tikus itu sendiri dan jumlah sel goblet yang ada pada mukosa duodenum, karena sel goblet berfungsi memproduksi dan mensekresi musin untuk melindungi epitel dari abrasi dan mencegah perlekatan dan invasi bakteri patogen dan produksi mukus serta faktor tumbuh epidermal dari kelenjar Brunneri pada masing-masing tikus.

Dilatasi glandula tidak berbeda nyata pada kontrol dan perlakuan pada  $0,231 > 0,05$ . Dilatasi glandula terjadi karena adanya pelebaran glandula Brunneri untuk memproduksi mukus yang berfungsi sebagai kelenjar yang berperan dalam penyembuhan akibat jejas sel. Apabila terjadi kerusakan vili dalam jumlah tinggi, maka kelenjar Brunneri akan menghasilkan mukus dan faktor penumbuh epidermal yang tinggi pula, tekanan yang ada, akan menyebabkan pelebaran pada kelenjar Brunneri. Faktor tumbuh epidermal (EGF) dihasilkan oleh kelenjar Brunneri tahan terhadap tripsin, kemotripsin dan pepsin. Cara kerja EGF yakni memodulasi sekresi asam lambung dan mempengaruhi kecepatan proliferasi dalam lipatan usus.

Kongesti tidak berbeda nyata pada kontrol dan perlakuan dengan  $0,627 > 0,05$ . Menurut (Wulan et al., 2024). Kongesti dapat terjadi karena tekanan darah yang masuk ke duodenum lebih tinggi dibandingkan dengan P1 dan P2. Kongesti pada kapiler menyebabkan darah terbungung, apabila pecah dan keluar dari pembuluh darah akan terjadi hemoragi pada permukaan jaringan sehingga suplai darah ke sel-sel epitel terganggu (Mutia et al., 2022). Paparan diazepam juga meningkatkan stres oksidatif dengan produksi reactive oxygen species (ROS) yang dapat merusak sel endotel kapiler. Kerusakan endotel menurunkan kemampuan regulasi kontraksi-relaksasi vaskular dan meningkatkan permeabilitas pembuluh. Akibatnya, terjadi akumulasi darah dan plasma pada jaringan duodenum yang memperburuk kondisi kongestif. Apabila infiltrasi neutrophil semakin parah, maka hal tersebut dapat memperberat kongesti yang terjadi. Diazepam dapat mengaktifasi jalur inflamasi melalui pelepasan sitokin proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ , yang memicu rekrutmen neutrofil ke duodenum. Neutrofil yang teraktivasi akan melepaskan enzim proteolitik dan ROS, sehingga memperburuk kerusakan endotel dan meningkatkan kebocoran vaskular. Hal ini memperkuat terjadinya kongesti akibat kombinasi vasodilatasi dan hambatan aliran darah (Wang et al., 2022).

Pada duodenum, diazepam diketahui memicu vasodilatasi kapiler sebagai respon terhadap modulasi reseptor GABA perifer dan pelepasan mediator vasoaktif. Vasodilatasi yang berlebihan meningkatkan volume darah yang masuk ke mikrosirkulasi, namun dengan aliran yang lebih lambat. Kondisi ini dapat memicu kongesti, yaitu penumpukan darah pada pembuluh kapiler mukosa. Terdapat pengaruh peningkatan aliran kardial dan vasodilatasi kapiler pada mikrosirkulasi duodenum ketika jantung memompa darah dalam jumlah lebih besar atau terjadi perubahan hemodinamik sistemik (mis. peningkatan curah jantung atau redistribusi aliran), kapiler dan pra-kapiler jaringan dapat mengalami vasodilatasi yang dimediasi secara aktif oleh endotel (nitric oxide, prostaglandin, mediator vasodilator lain) untuk memenuhi kebutuhan metabolik jaringan. Review tentang *intestinal microcirculation dysfunction in sepsis* mencatat bahwa salah satu

mekanisme yang sering terjadi adalah redistribusi aliran darah dalam dinding usus, pembentukan microthrombi, dan peningkatan permeabilitas kapiler. Hal tersebut membuktikan bahwa suplai darah (inflow), keluarnya darah (outflow) yang tidak proporsional menyebabkan perfusi jaringan terganggu (Tang, 2022).

Di beberapa model sepsis, meskipun terjadi vasodilatasi arteriol dan peningkatan aliran darah ke area usus kecil (inflow), aliran keluar vena dan drainase kapiler sering tidak cukup, hal ini menyebabkan stagnasi aliran darah mikro, edema jaringan, dan hipoksia lokal meskipun tekanan darah pusat (MAP) normal atau ditingkatkan. Sebuah studi pada tikus yang menggunakan terapi V-V ECMO selama sepsis menunjukkan bahwa meskipun *cardiac output* dan aliran darah keseluruhan meningkat, saturasi oksigen dan hemoglobin relatif ba, mikrosirkulasi usus mengalami menurun, hal tersebut menandakan perfusi lokal terganggu (Edinger, 2024).

Selain kongesti, timbulnya gangguan pada sistem sirkulasi darah akan menimbulkan edema. Pada penelitian ini edema pada kontrol dan perlakuan tidak berbeda nyata pada  $0,161 > 0,05$ . Edema menyebabkan epitel vili terangkat dan pada kondisi parah dapat berlanjut menjadi deskuamasi dan erosi vili. Edema yang terbentuk pada lamina propria akan mendorong lapisan epitel vili ke atas. Akibatnya, epitel tampak terangkat (*lifting of epithelial layer*) dari membran basalis. Hal ini diperparah oleh meningkatnya tekanan interstisial yang memisahkan epitel dengan jaringan pendukung. Studi histopatologi pada model hewan dengan iskemia usus menunjukkan adanya pembengkakan subepitelial dan pengangkatan epitel vili sebagai tanda awal cedera mukosa. Hal tersebut terlihat pada setiap kelompok perlakuan dimana pada P2 dan P3 banyak terjadi edema dan disitu banyak terjadi erosi epitel. Edema pada mukosa duodenum terjadi akibat akumulasi cairan di lamina propria, yang menyebabkan tekanan mekanis ke arah lapisan epitel di atasnya. Kondisi ini mendorong epitel vili terangkat (*lifting of the epithelial layer*) dari membran basalis, sehingga terjadi pemisahan antara epitel dan jaringan ikat pendukung (Engel et al., 2024). Proses ini sejalan dengan gambaran histopatologis pada berbagai enteropati inflamasi, di mana peningkatan permeabilitas

vaskular memicu edema interstisial dan mendorong perubahan struktur vili (Adrianto et al., 2024).

Pada penelitian ini terlihat piknosis yang merupakan proses nekrosis jaringan dengan hasil analisis berbeda nyata pada kontrol dan perlakuan pada  $0,016 < 0,05$ . Piknosis yang terlihat dengan inti mengecil dan lebih gelap. Pada duodenum, stres oksidatif yang dipicu diazepam menyebabkan kerusakan sel epitel vili. Sel epitel yang rusak akan kehilangan integritas membran, mengalami edema sitoplasma, dan diakhiri dengan perubahan inti berupa piknosis. Piknosis merupakan perubahan morfologi inti yang khas pada sel yang mengalami apoptosis atau nekrosis. Pada apoptosis, piknosis disebabkan oleh aktivasi caspase dan endonuklease yang memotong DNA menjadi fragmen kecil, sehingga inti menjadi padat dan gelap di bawah mikroskop cahaya. Hal ini sering terlihat pada jaringan yang mengalami stres toksik akibat paparan obat, hal tersebut didukung dengan penelitian (Wang et al., 2022) yang menyatakan histopatologi berupa piknosis ini terlihat pada studi toksikologi eksperimental dengan benzodiazepin dan obat lain yang bersifat pro-oksidan.

Infiltrasi neutrofil pada kelompok kontrol dan perlakuan berbeda nyata pada  $0,025 < 0,05$ . Infiltrasi neutrofil dipicu oleh diazepam yang bersifat toksik. Infiltrasi neutrofil pada duodenum terjadi karena adanya respons inflamasi terhadap cedera atau infeksi pada duodenum yang dapat menambah kerusakan jaringan melalui pelepasan enzim proteolitik dan *Reactive Oxygen Species*. Proses ini telah diamati pada berbagai model toksisitas obat yang menyebabkan enteritis.

Infiltrasi neutrofil dapat dipicu oleh toksisitas obat seperti diazepam, meskipun bukti langsung spesifik dalam duodenum masih terbatas. Obat yang bersifat toksik mampu menyebabkan kerusakan sel epitel sehingga memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-8 sebagai respons terhadap cedera seluler (He et al., 2024). Sitokin-sitokin ini berfungsi sebagai sinyal kemotaktik utama yang menarik neutrofil dari sirkulasi menuju mukosa yang rusak (Kang et al., 2022). Setelah neutrofil mencapai jaringan mukosa, sel-sel ini melepaskan enzim proteolitik seperti elastase dan myeloperoxidase (MPO), serta menghasilkan

reactive oxygen species (ROS), yang secara kolektif memperburuk kerusakan epitel. Dengan adanya ROS dan enzim tersebut, barier epitel dapat terganggu, sel epitel terluka, dan jaringan mengalami inflamasi lebih lanjut (Moriyama et al., 2024). Proses inflamasi yang melibatkan neutrofil dan sitokin ini telah diamati pada berbagai model enteritis akibat obat seperti NSAIDs, di mana IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  berperan dalam meningkatkan permeabilitas epitel dan menarik neutrofil ke mukosa usus kecil. Peran IL-8 sebagai chemoattractant neutrofil sangat penting, terutama karena produksi IL-8 oleh sel epitel dan sel imun mukosa meningkat setelah cedera obat atau kerusakan jaringan (Watanabe et al., 2020; Kang et al., 2022). Diazepam menimbulkan dampak merugikan terhadap histologi duodenum, khususnya melalui mekanisme degenerasi inti sel (piknosis) dan respons inflamasi (infiltrasi neutrofil). Hal ini mengindikasikan perlunya penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas diazepam pada organ saluran cerna.

## Kesimpulan

Kesimpulan Pada penelitian ini belum terjadi gangguan fungsi hepar yang berarti melalui pemberian Diazepam selama 28 hari. Didapatkan kenaikan yang tidak signifikan akibat pemberian Diazepam pada dosis  $\frac{1}{4}$  LD,  $\frac{1}{3}$  LD dan  $\frac{1}{2}$  LD terhadap kadar SGPT dan SGOT. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya kemampuan regenerasi sel hepar yang membuat kadar SGPT dan SGOT tidak terjadi kenaikan yang signifikan. Diazepam menyebabkan kerusakan struktur histologis hepar berupa Vakuolisasi, Dilatasi Sinusoid, Cloudy Swelling, Piknosis, Perlemakan, Sel Kupfer.

## Ucapan Terima Kasih

Saya ucapkan terima kasih kepada Dosen Pendamping Bapak Dr. Sugiyanto, M.Pd dan LPPT Universitas Gadjah Mada serta Laboratorium Anatomi & Histologi Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada.

## Referensi

Adrianto AA, Riwanto I, Sadhana U, Setyawan H, Mahati E, Widyarini S, Wandita AAA,

- Paramita DK. 2024. Morphological Changes and Inflammation Preceded the Pathogenesis of 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 25(6) : 2059-2067. DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.6.2059 PMID: 38918668; PMCID: PMC11382862.
- Camilleri, M., Parkman, H. P., Shafi, M. A., Abell, T. L., & Gerson, L. (2018). Clinical guideline: Management of gastroparesis. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(1), 60–78. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.207>
- Chattu, V. K., Manzar, M. D., Kumary, S., Burman, D., Spence, D. W., & Pandi-Perumal, S. R. (2019). The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. In *Healthcare (Switzerland)*, 7(1), MDPI. <https://doi.org/10.3390/healthcare7010001>
- Corrêa, C. de C., de Oliveira, F. K., Pizzamiglio, D. S., Ortolan, E. V. P., & Weber, S. A. T. (2017). Qualidade de sono em estudantes de medicina: Comparação das diferentes fases do curso. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(4), 285–289. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000178>
- Dedy Mareta, C., & Lontoh, S. O. (2022). Pengaruh Kualitas Tidur Terhadap Sleep Paralysis Pada Mahasiswa/I Di Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara. *Ebers Papyrus* 28(2). <https://doi.org/10.24912/ep.v28i2.20648>
- Edinger F, Zajonz T, Holtz L, Schmidt G, Schneck E, Sander M, Koch C. 2024. New Insights into Hepatic and Intestinal Microcirculation and Pulmonary Inflammation in a Model of Septic Shock and Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Rat. *Int J Mol Sci.*, 25(12):6621. DOI: 10.3390/ijms25126621
- Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagrera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2021). Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. In *Neurology International*, 13(4),594–607, MDPI. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>
- Edison, H., & Nainggolan, O. (2021). Hubungan Insomnia dengan Hipertensi. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 24(1), 46–56. <https://doi.org/10.22435/hsr.v24i1.3579>
- Eliza, N., & Amalia, N. (2022). Pengetahuan Insomnia pada Remaja Selama Covid 19, 3(2), 1941-1946, Borneo Student Research, SN: 2721-5725
- Engel J, Haack B, Zolk O, Greiner T, Heinze M, Toto S, Seifert J, Bleich S, Glocker C, Grohmann R, Schneider M, Stübner S. 2024. Edema related to treatment with psychotropic drugs. *J Neural Transm (Vienna)*, 131(3):253-266. DOI: 10.1007/s00702-024-02738-6 PMID: 38353811; PMCID: PMC10874320.
- Goodman & Gilman's. (2006). *The Pharmacological-Basis-of-Therapeutics-11th-Edition*. Mc.Grawhill, New York
- Grahovac, J., et al. (2022). Effects of Diazepam on Hematological and Histological Parameters in Rats / in Vivo and Unbiased Stereological Investigation. *Acta Veterinaria*, 72(2), 235-255. <https://doi.org/10.2478/acve-2022-0019>
- Hameed, M. A., Hadi, K. A., & Oubeid, W. S. (2022). Hematological, biochemical, and histopathological changes resulting from administration of three different concentration of diazepam in mice. *International Journal of Health Sciences*, 6(S1), 1360-1369. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS1.4908>
- Handayani, M., Ulfiana Fitri, A., Jayadilaga Fakultas Ilmu Keolahragaan dan Kesehatan, Y., Kesehatan, A., & Universitas Negeri Makassar Fakultas Ilmu Keolahragaan dan Kesehatan, unmacid. (n.d.). Gambaran Gangguan Tidur Yang Dirasakan Pada Remaja Dan Dewasa Muda Di Kota Makassar. *Health Journal.11(1)*, 122-128, 1–P-ISSN : 2338-7823 E-ISSN : 2747-0253
- He, W., Wang, Y., & Chen, K. (2024). A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system events for diazepam. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1278442>

- Kang L, Fang X, Song YH, He ZX, Wang ZJ, Wang SL, Li ZS, Bai Y. 2022. Neutrophil-Epithelial Crosstalk During Intestinal Inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 14(6):1257-1267. 10.1016/j.jcmgh.2022.09.002 . PMID: 36089244; PMCID: PMC9583449.
- Kaparang dan Wini Nabut (2020). Hubungan Resiliensi dan Kualitas Tidur Mahasiswa Profesi Ners Universitas Klabat Tahun Ajaran 2019/2020, 2(1), 30-36, *Klabat Journal of Nursing*. <https://doi.org/10.37771/kjn.v2i1.421>
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2019). *Neutrophil recruitment and function in health and inflammation*. *Nature Reviews Immunology*, 19(7), 365–382. DOI:10.1038/nri3399
- Krisnasari, Alfian S & Yohanes S. 2025. The Role of Psycotropic Diazepam as Liver toxicity Causes Damage to Histological and Hepatic Function. *Jurnal Biologi Tropis*, 25 (1): 1096 – 1103 DOI: <http://doi.org/10.29303/jbt.v25i1.8643>
- Maliza, R., Yatalaththov, F. G., Setiawan, H., & Utami, L. B. (2021). The Effect of Coffee Arabica (*Coffea arabica* L.) Fruit Skin Extracts on Small Intestine Morphometry of mice (*Mus musculus* L.) with Ethanol-Induced. *Bioscience*, 5(1), 21. <https://doi.org/10.24036/0202151111571-0-00>
- Moriyama,Eiji., Yuji Nadatami. 2024. Neutrophil extracellular trap formation and its implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury. *Journal of Gastrointestinal & Hepatology*, 39(6): 1123-1133. <https://doi.org/10.1111/jgh.16543>
- Mutia, F., Hadi, R. S., Arifandi, F., Kunci, K., & Madu, F. (2022). The Effect of Honey (*Apis Mellifera*) Fermentation On Cisplatin Induced Hepatic Histology of Rats and The Review According to Islamic Perspective. In *Junior Medical Jurnal*, 1(2), 197-205, <https://doi.org/10.33476/jmj.v1i2.2890>
- Rahmawati, H., & Tana, S. (2009). Pengaruh pemberian diazepam, formalin & minuman beralkohol terhadap jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* L. *Buletin Anatomi dan Fisiologi Cellula*, 17(2). DOI: <https://doi.org/10.14710/baf.v17i2.2560>
- Romayati Keswara, U., Syuhada, N., Tri Wahyudi, W. (2019). Perilaku Penggunaan Gadget Dengan Kualitas Tidur Pada Remaja, *Holistik Jurnal Kesehatan*, 13(3), 233-239. <https://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/holistik/article/view/1599/pdf>
- Schurizek BA, Kraglund K, Andreassen F, Jensen LV, Juhl B. (1988). Gastrointestinal motility and gastric pH and emptying following ingestion of diazepam. *Br J Anaesth*, 61(6):712-9. DOI: 10.1093/bja/61.6.712
- Serajuddin, A., Rosoff, M., & Goldberg, A. (1985). In situ intestinal absorption of a poorly water-soluble drug from mixed micellar solutions of bile salt and lipolysis products in rats. *Pharmaceutical Research*, 2, 221–224. <https://doi.org/10.1023/A:1016312827680>
- Tang A-ling, Shen Mei-jia, Zhang Guo-qiang. 2022. Intestinal microcirculation dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and therapeutic interventions. *World J Emerg Med*, 13(5):343-348. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.031
- Wang Y, Liu Y. 2021. Neutrophil-Induced Liver Injury and Interactions Between Neutrophils and Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Inflammation*, 44(4):1246-1262. DOI: 10.1007/s10753-021-01442-x . PMID: 33649876.
- Watanabe, T., Fujiwara, Y., Chan, F.K.L. 2022. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *Journal of Gastroenterology.*, 55:481-495. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8
- Wulan Sari, N., Mutmainna, A., Nani Hasanuddin, S., Perintis Kemerdekaan VIII, J., & Makassar, K. (2024). Hubungan Stres Dengan Kejadian Hipertensi Pada Penderita Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Tamangapa Kota Makassar. *JIMPK : Jurnal Ilmiah Mahasiswa & Penelitian Keperawatan*, 225-231, ISSN : 2797-0019 | E-ISSN : 2797-0361