

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH TIMUN PAPASAN  
(*Coccina grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR  
SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Fadilah Alwiyah**

**2018011011**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH TIMUN PAPASAN  
(*Coccina grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR  
SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

Oleh

**FADILAH ALWIYAH**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
**SARJANA KEDOKTERAN**  
Pada  
Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TIMUN  
PAPASAN (*COCCINA GRANDIS*) TERHADAP  
HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN  
(*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR SPRAGUE-  
DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa : Fadilah Alwiyah

NPM : 2018011011

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**

Pembimbing I

Pembimbing II

**dr. Waluyo Rudiyanto, M. kes., Sp.  
KKLP**  
NIP 197610292003121002

**dr. Dwi Indria Anggraini, S. Ked.,  
M. Sc., Sp.KK. FINSDV**  
NIP 198110242006042003

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

**Dr.dr. Evi Kurniawaty, M.Sc**  
NIP 197601202003122001

**MENGESAHKAN**

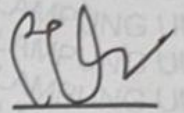
1. Tim Penguji  
Ketua

: **dr. Waluyo Rudiyanto, M. kes., Sp. KKL**



Sekretaris

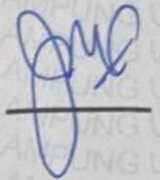
: **dr. Dwi Indria Anggraini, S. Ked., M. Sc.,  
Sp.KK. FINSDV**



Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Dr.dr. Evi Kurniawaty, M.Sc**  
NIP 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 23 Januari 2024

Lampung dengan @an Soarmer

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH TIMUN PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiat.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Februari 2024

Pembuat Pernyataan,



Fadilah Alwiyah

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Palembang pada tanggal 14 Januari 2003, sebagai anak keempat dari empat bersaudara dari Bapak Pangestu dan Ibu Halima.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK Harapan Bunda Palembang, Sekolah Dasar Negeri (SDN) 124 Palembang pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama Negeri (SMPN) 14 Palembang pada tahun 2014, Sekolah Menengah Atas Negeri (SMAN) 17 Palembang pada tahun 2017.

Tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa penulis aktif dalam Lembaga Kemahasiswaan Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina dan tergabung pada Departemen Kemuslimahan sebagai bendara departemen Tahun 2022-2023.

## SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena atas Rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberuan Ekstrak Buah Timun Papasan (*Coccinia grandis*) Terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Parasetamol” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung
2. Dr.dr. Evi Kurniawaty, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. dr. Waluyo Rudiyanto, M. kes., Sp. KKL., selaku pembimbing I atas kesediannya untuk meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan dan arahan, saran, kritik serta memberikan banyak ilmu selama proses penyelesaian skripsi ini.
4. dr. Dwi Indria Anggraini, M. Sc., Sp.KK, FINS DV., selaku pembimbing II atas kesediannya untuk meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan dan arahan, saran, kritik serta memberikan banyak ilmu selama proses penyelesaian skripsi ini.
5. Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA., Selaku penguji pada ujian skripsi atas masukan, saran, bimbingan dalam pembacaan preperat dan ilmu yang telah diberikan
6. dr. Risti Graharti, S. Ked, M.Ling., selaku pembimbing akademik atas bimbingan dan arahnya
7. Buya terhebat dan tersayang, terima kasih untuk selalu memberikan dukungan, nasehat, semangat, doa dan selalu memberikan motivasi .  
Semoga Allah SWT selalu melindungi Buya dalam setiap aktivitas

8. Umi terhebat dan tersayang, terima kasih untuk selalu memberikan motivasi, dukungan, doa, semangat dan selalu memberikan perhatian. Semoga Allah SWT selalu melindungi Umi dalam setiap aktivitas.
9. Kakak Irham, Ayuk Pipit, Mas Abi dan Jihan, terima kasih banyak sudah selalu memberikan semangat, doa serta memberikan kata penenang setiap saat.
10. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman berharga yang telah diberikan kepada penulis dalam menambah wawasan
11. Seluruh Staf TU, Administrasi dan Akademik FK Unila, serta pegawai yang turut membantu dalam proses penelitian ini.
12. Sahabat terbaikku Rere, Imti dan Caca, yang selalu menemani, membantu setiap saat dan memberikan dukungan, terima kasih sudah menjadi teman yang suportif dan selalu ada.
13. Teman-temanku yang selalu membantu dan menemani dalam proses penelitian, Nahra, Salman, Rere, Mba Nimas, Qia, Rati, Virgon Fams, dan Teman KKN yang selalu memberikan doa dan dukungannya.
14. Sepupuku Ambar dan Rara yang selalu memberikan dukungan dan doanya.
15. Rekan sejawat FK Unila Angkatan 2020 yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Terima kasih atas kebersamaan dan kerja sama dalam mencari ilmu di kampus tercinta ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, sedikit harapan semoga skripsi ini dapat berguna dan memberikan manfaat kepada yang membaca. Aamiin.

Bandar Lampung, Februari 2024  
Penulis,

Fadilah Alwiyah



## ABSTRAK

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH TIMUN PAPANAN (*Coccina grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARACETAMOL**

Oleh

**Fadilah Alwiyah**

**Latar Belakang:** Parasetamol merupakan obat analgesik dan dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal jika digunakan secara berlebihan. Kerusakan tersebut berpotensi dapat dicegah oleh buah timun papasan (*Coccina grandis*) sebagai tanaman obat yang terkandung senyawa aktif yang bekerja sebagai antioksidan.

**Metode:** Penelitian ini berlangsung selama 10 hari dengan menggunakan 25 ekor tikus putih galur *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok KN sebagai tikus tanpa perlakuan. Kelompok K(-) tikus diberikan parasetamol dosis 250mg/KgBB. Kelompok P1 diberikan parasetamol 250mg/KgBB dan ekstrak buah timun papasan dosis 125mg/KgBB. Kelompok P2 diberikan parasetamol 250mg/KgBB dan ekstrak buah timun papasan dosis 250mg/KgBB. Kelompok P3 diberikan parasetamol 250mg/KgBB dan ekstrak buah timun papasan dosis 500mg/KgBB.

**Hasil:** Uji fitokimia dari timun papasan menunjukkan terdapat senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, terpenoid, tannin dan fenolik. Pada perhitungan rerata skor infiltrasi sel radang limfosit didapatkan kelompok KN = 0; K(-) = 1,6; P1 = 0,8; P2 = 0,4 dan P3 = 0,4. Kesimpulan penelitian ini bahwa terdapat penurunan infiltrasi sel radang limfosit setelah pemberian ekstrak buah timun papasan (*Coccina grandis*) pada gambaran jaringan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

**Kata Kunci:** *Coccina grandis*, ginjal, parasetamol

**ABSTRACT****EFFECT OF GIVING CUCUMBER PAPASAN FRUIT EXTRACT  
(*Coccina grandis*) ON KIDNEY HISTOPATHOLOGY  
WHITE RAT (*Rattus norvegicus*) MALE STRAINE  
INDUCED SPRAGUE-DAWLEY  
BY PARACETAMOL****By****Fadilah Alwiyah**

**Background:** Paracetamol is an analgesic drug and can cause kidney damage if used excessively. This damage can potentially be prevented by papasan cucumber (*Coccina grandis*) as a medicinal plant that contains active compounds that work as antioxidants.

**Method:** This research lasted for 10 days using 25 white Sprague Dawley rats which were divided into 5 groups, namely the KN group as rats without treatment. Group K(-) mice were given paracetamol at a dose of 250mg/KgBW. Group P1 was given paracetamol 250mg/KgBW and papasan cucumber fruit extract at a dose of 125mg/KgBW. Group P2 was given paracetamol 250mg/KgBW and papasan cucumber fruit extract at a dose of 250mg/KgBW. Group P3 was given paracetamol 250mg/KgBW and papasan extract at a dose of 500mg/KgBW.

**Results:** Phytochemical tests from papasan cucumbers showed that there were flavonoids, alkaloids, saponins, terpenoids, tannins and phenolic compounds. In calculating the mean score of inflammatory cell lymphocyte infiltration, it was found that the KN group = 0; K(-) = 1.6; P1 = 0.8; P2 = 0.4 and P3 = 0.4. The conclusion of this study was that there was a decrease in lymphocyte inflammatory cell infiltration after administration of papasan cucumber fruit extract (*Coccina grandis*) in the kidney tissue of male white rats (*Rattus norvegicus*) of the Sprague-Dawley strain induced by paracetamol.

**Keywords:** *Coccina grandis*, kidney, paracetamol

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktisi .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Timun Papasan .....	6
2.1.1 Morfologi.....	6
2.1.2 Kandungan dan Khasiat.....	7
2.2 Paracetamol .....	12
2.2.1 Mekanisme Toksisitas Paracetamol .....	14
2.3 Ginjal .....	16
2.3.1 Struktur Ginjal.....	17
2.3.2 Struktur Mikroskopis Ginjal .....	18
2.3.3 Peran Ginjal .....	20
2.3.4 Peredaran Darah Ginjal .....	21
2.4 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	22
2.5 Kerangka Teori.....	27
2.6 Kerangka Konsep .....	30
2.7 Hipotesis.....	30
2.7.1 Hipotesis H <sub>0</sub> .....	30
2.7.2 Hipotesis H <sub>a</sub> .....	30
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>31</b>
3.1 Desain Penelitian .....	31
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
3.2.1 Waktu Penelitian .....	31
3.2.2 Tempat Penelitian.....	31
3.3 Populasi dan Sampel.....	31
3.3.1 Populasi Penelitian .....	31

3.3.2	Sampel Penelitian.....	32
3.3.3	Teknik sampling.....	33
3.4	Kriteria Penelitian.....	34
3.4.1	Kriteria inklusi : .....	34
3.4.2	Kriteria Ekslusi : .....	34
3.5	Variabel Penelitian .....	34
3.6	Alat dan Bahan Penelitian.....	35
3.6.1	Alat Penelitian.....	35
3.6.2	Bahan Penelitian.....	36
3.7	Prosedur Penelitian .....	36
3.7.1	Persiapan Hewan Coba.....	36
3.7.2	Pemberian Dosis Paracetamol.....	37
3.7.3	Pembuatan Ekstrak Timun Papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ).....	37
3.7.4	Pemberian Ekstrak Buah Timun Papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ).....	38
3.7.5	Pembuatan Preparat Histopatologi Ginjal .....	38
3.7.6	Pengamatan Preparat Histopatologi .....	40
3.7.7	Alur Penelitian .....	41
3.8	Definisi Operasional .....	42
3.9	Analisis Data .....	42
3.10	Etika Penelitian.....	43

#### **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... Error! Bookmark not defined.**

4.1	Hasil Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.1	Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Timun Papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.2	Gambaran Makroskopis Ginjal Tikus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.3	Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.4	Analisis Histopatologi Ginjal Tikus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2	Pembahasan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

#### **BAB V KESIMPULAN DAN SARAN ..... 44**

5.1	Kesimpulan.....	44
5.2	Saran.....	44

#### **DAFTAR PUSTAKA..... 58**

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Nilai obat pada <i>Coccinia grandis</i> .....	7
2. Kandungan pada <i>Coccinia grandis</i> .....	8
3. Definisi Operasional.....	40
4. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Timun Papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ).....	45
5. Kerusakan Ginjal.....	56
6. Uji Normalitas.....	57
7. Uji Kruskal Wallis.....	57
8. Hasil Analisis Kruskal Wallis.....	57
9. Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	58

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. <i>Coccinia grandis</i> .....	6
2. Korteks Ginjal.....	18
3. Makroskopis Ginjal Tikus.....	23
4. Histologi Ginjal Tikus Yang Normal.....	23
5. Histopatologi Ginjal Tikus Dengan Kerusakan Ringan.....	24
6. Histopatologi Ginjal Tikus Dengan Kerusakan Sedang.....	24
7. Histopatologi Ginjal Tikus Dengan Kerusakan Berat.....	25
8. Gambar Ginjal Tikus Secara Makroskopis.....	46
9. Histopatologi Ginjal Tikus KN dengan pewarnaan H.E perbesaran 400x.....	47
10. Histopatologi Ginjal Tikus Kelompok K(-) dengan perbesaran 400x.....	47
11. Histopatologi Ginjal Tikus Kelompok P1 dengan perbesaran 400x.....	49
12. Ginjal Tikus P3 secara makroskopik.....	47
13. Histopatologi Ginjal Tikus KN dengan perbesaran 400x.....	48
14. Histopatologi Ginjal Tikus Kelompok P1 dengan perbesaran 400x.....	49
15. Histopatologi Ginjal Tikus Kelompok P2 dengan perbesaran 400x.....	49
16. Histopatologi Ginjal Tikus Kelompok P3 dengan perbesaran 400x.....	50

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Ginjal merupakan salah satu organ yang memiliki fungsi sangat penting untuk tubuh. Hal ini dikarenakan ginjal berfungsi dalam mengekskresikan sisa-sisa metabolisme tubuh (Sudira *et al.*, 2018). Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh yang berkerja dalam memfiltrasi hasil metabolisme, mengatur cairan tubuh dan elektrolit, mempertahankan keseimbangan asam basa, serta berfungsi dalam sistem endokrin (Setiati *et al.*, 2014). Pemberian senyawa-senyawa yang bersifat toksik ataupun senyawa-senyawa yang bersifat iritatif dapat menimbulkan perubahan-perubahan degeneratif seperti degenerasi melemak sampai nekrosis (Suparman *et al.*, 2013).

Parasetamol merupakan salah satu obat yang dijual bebas dengan atau tanpa resep dari dokter sehingga obat ini dapat dikonsumsi secara umum oleh masyarakat di berbagai negara dengan bentuk sediaan tunggal sebagai analgetik antipiretik atau bentuk sediaan yang dicampur dengan obat lain misalnya obat flu. Parasetamol adalah obat analgetik non narkotik yang beraksi dengan menghambat sintesis dari prostaglandin (Sudira *et al.*, 2018). Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) menyebutkan bahwa jumlah kasus keracunan akibat parasetamol di Indonesia sejak tahun 2002-2005 yang dilaporkan ke sentra informasi keracunan BPOM sebanyak 201 kasus. Kasus overdosis parasetamol ini meningkat setiap tahunnya (BPOM RI, 2006 dikutip dalam Keswanty, 2021). Paracetamol dengan dosis tinggi bisa membuat iritasi, erosi, ulkus, perdarahan lambung dan kerusakan ginjal seperti efek gastrointestinal obat-obat *non steroid anti inflamasi drugs* (NSAIDs) (Sudira *et al.*, 2018).

Menurut Cobden *et al* (dikutip dalam Ibrahim *et al.*, 2013) bahwa overdosis penggunaan parasetamol dapat menyebabkan disfungsi pada ginjal. Efek yang

diberikan lebih banyak pada anak-anak dan remaja dibandingkan orang dewasa. Mekanisme dari toksisitas parasetamol pada ginjal belum pasti. Namun kemungkinan yang terjadi berdasarkan data manusia dan hewan, memperlihatkan peran jalur sitokrom P-450, serta prostaglandin sintetase, dan enzim N-deasetilase. Kerusakan pada ginjal biasanya berupa nekrosis tubular akut baik secara klinis maupun histologis. Gambaran nekrosis sel epitel tubular jika dilihat menggunakan mikroskop cahaya (Bjorck *et al.*, 1988, dikutip dalam Ibrahim *et al.*, 2013).

Salah satu tanaman obat yang memiliki potensi untuk mencegah penyakit ginjal yaitu mentimun papasan (*Coccinia grandis*). Timun papasan (*Coccinia grandis*) merupakan tanaman obat yang juga berfungsi untuk menjaga kesehatan saluran pencernaan dengan menjaga keseimbangan mikrobioma dan meningkatkan metabolisme (Banerjee *et al.*, 2020). Tanaman obat berpotensi untuk terus berkembang karena keberagaman jenis, manfaat dan kandungannya yang bermacam-macam. Penggunaan tanaman sebagai obat alami lebih menarik di masyarakat karena lebih aman dan lebih murah. Salah satu dari keberagaman tanaman obat yaitu mentimun papasan yang dikenal mempunyai manfaat dan khasiat untuk tubuh (Rohman, 2015). Salah satu jenis mentimun yang dibudidayakan di Kota Padang adalah varian mentimun padang atau mentimun papasan. Mentimun ini berwarna muda hijau keputihan, buahnya berbentuk lonjong Panjang sekitar 12-25 cm, serta berdiameter 3-4 cm, berteskstur renyah, rasa buah manis berair, dan pangkal buah tidak pahit (Hasnah *et al.*, 2017). Mentimun papasan berasal dari Afrika lalu menyebar ke Asia (Raja *et al.*, 2014).

Mentimun papasan (*Coccinia grandis*) atau juga disebut mentimun merah merupakan tanaman obat yang mempunyai berbagai khasiat (Pekamwar *et al.*, 2013). Bagian-bagian dari mentimun ini juga terdapat beberapa bahan aktif yang memiliki manfaat bagi Kesehatan (Raja *et al.*, 2014). Di Bengali, *Coccinia grandis(L.)* dikenal sebagai labu ivy, dijadikan sebagai salah satu bahan masakan dan juga dihargai karena khasiat obatnya (Banerjee *et al.*,



2020). *Coccinia grandis* mengandung sifat antimikroba, antioksidan, dan proliferasi sel (Sakharkar & Chauhan, 2017).

Sebelumnya belum terdapat informasi yang lengkap tentang karakteristik tanaman mentimun papasan secara morfologi di Bandar Lampung. Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Oktoriadi (2015), tidak terdapat perbedaan karakter kualitatif dan kuantitatif antara mentimun papasan aksesori Sragen dan Bandung dengan mentimun yang dibudidayakan di Bandar Lampung. Bandar Lampung mempunyai suhu rata-rata 26,2 °C dan curah hujan berkisar antara 2.257 – 2.454 mm/tahun. Sedangkan, tanaman mentimun membutuhkan iklim, sinar matahari cukup (tempat terbuka), temperatur berkisar 21,1 - 26,70 C. Hal tersebut menunjukkan bahwa tanaman mentimun papasan dapat tumbuh di Kota Bandar Lampung (Oktoriadi, 2015).

Dalam hal mengenai bahwa timun padang atau timun papasan yang bersifat antimikroba, antioksidan, dan proliferasi sel (Sakharkar & Chauhan, 2017). Menjadikan timun papasan mempunyai peluang yang besar sebagai antioksidan dari efek samping parasetamol terhadap ginjal tikus putih. Tikus dijadikan sebagai hewan yang paling sering digunakan sebagai objek percobaan dalam penelitian ilmiah setelah mencit (Sengupta, 2013). Sebagian besar tikus yang digunakan sebagai hewan penelitian adalah tikus albino dengan bulu putih dan mata merah muda. Tikus digunakan sebagai bahan penelitian karena memiliki beberapa kelebihan seperti masa hidup dan masa hamil yang singkat, memiliki keragaman genetik, dan mudah dipelihara (Hrapkiewicz *et al.*, 2013). Maka berdasarkan hal tersebut, peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah timun papasan terhadap efek samping parasetamol pada organ ginjal tikus putih.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan pada latar belakang di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol?
2. Apakah terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Sesuai dengan rumusan masalah, maka dapat ditentukan tujuan penelitian yaitu:

1. Secara Umum:  
Untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.
2. Secara Khusus:
  - Untuk mengetahui bagaimana histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi dengan parasetamol.
  - Untuk mengetahui bagaimana histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley setelah pemberian dosis bertingkat dari ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*).

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengembangan ilmu pengetahuan yang bermanfaat bagi peneliti selanjutnya.

#### **1.4.2 Manfaat Praktisi**

1. Bagi Pembaca

Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.

2. Bagi peneliti

Sebagai sarana untuk dilakukannya penelitian sehingga menambah pengetahuan peneliti.

3. Bagi Instansi

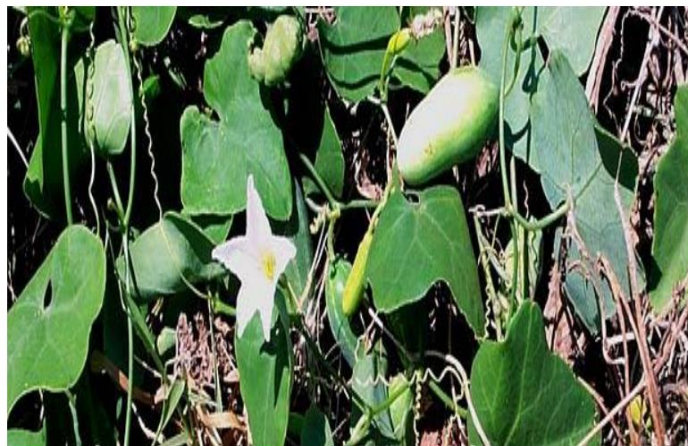
Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber kepustakaan dan referensi yang bermanfaat bagi masyarakat.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Timun Papasan

#### 2.1.1 Morfologi

Salah satu jenis mentimun yang digemari dan dibudidayakan di Kota Padang adalah jenis mentimun padang atau mentimun papasan. Mentimun ini memiliki beberapa ciri khas seperti buah berwarna muda hijau keputihan, buah berbentuk lonjong panjang sekitar 12-25 cm, serta berdiameter sekitar 3-4 cm, buah ini juga bertekstur renyah, rasa yang manis dan berair, dan pangkal buah tidak pahit (Hasnah *et al.*, 2017).



**Gambar 2.1** Buah Timun Papasan (*Coccinia grandis*) (Pekamwar *et al.*, 2013).

Klasifikasi mentimun papasan sebagai berikut Kingdom:

Plantae Divisi	: Magnoliopsita
Kelas	: Magnoliophyta
Ordo	: Violales
Famili	: Cucurbitaceae
Genus	: Coccinia

Spesies : *Coccinia grandis* L Voight  
(Pekamwar *et al.*,2013).

*Coccinia grandis* memiliki khasiat yang bekerja sebagai antimikroba, antioksidan, dan proliferasi sel. Kandungan tersebut membuat tanaman ini sering dimanfaatkan khasiatnya (Sakharkar & Chauhan, 2017).

### 2.1.2 Kandungan dan Khasiat

Seluruh bagian dari *Coccinia grandis* dapat dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional dan dapat digunakan untuk mengobati penyakit pada hati, diabetes melitus, sebagai antimikroba, asma, maag, penyakit saluran kemih, sensitivitas dan bronchitis. Tanaman yang terkandung senyawa berkhasiat secara umum digunakan sebagai diet penyembuhan untuk mengurangi hiperkolesterolemia dan risiko aterosklerotik. Antioksidan seperti flavonoid, triterpen dan tanin terkandung dalam *Coccinia grandis* dan dapat mengatasi paparan radikal bebas. Selain itu, *Coccinia grandis* bersifat hepatoprotektif yang merupakan khasiat dari flavonoid. *Coccinia grandis* juga berperan sebagai antiinflamasi pada model tikus (Banerjee *et al.*, 2020).

Pemberian ekstrak buah secara kronik 200 mg/kg selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes (Gunjan *et al.*, 2010). Beberapa khasiat yang dapat ditemukan dari masing-masing bagian tanaman *Coccinia grandis* dapat dilihat pada Tabel 2.1. Selain itu, ekstrak buah *Coccinia grandis* memiliki aktivitas antioksidan yang kuat karena terkandung glikosida dan flavonoid (Deshpande *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan Vadivu *et al* (2008) juga menyatakan buah *Coccinia grandis* terkandung flavonoid dan glikosida dan berperan sebagai hepatoprotektif terhadap CCl<sub>4</sub>- yang diinduksi pada tikus percobaan. Pattanayak & Priyashree (2009) meneliti bahwa ekstrak methanol buah *Coccinia grandis* dapat bekerja sebagai analgesik dengan adanya beberapa kandungan yang terdapat pada buah

ini seperti alkaloid, tannin, steroid, triterpenoid, glikosida, karbohidrat dan gula pereduksi.

**Tabel 2.1** Nilai obat pada *Coccinia grandis*.

No.	Bagian Tanaman	Nilai Obat
1.	Daun	Antidiabetes, oksidan, larvicidal, gangguan GI, efek mendinginkan mata, gonore, hipolipidemik, penyakit kulit, infeksi saluran kemih
2.	Buah	Hipoglikemik, analgesik, antipiretik, hepatoprotektif, TBC, eksim, antiinflamasi.
3.	Tangkai	Ekspektoran, antispasmodik, mengatasi asma, mengatasi bronkitis, gangguan saluran pencernaan, infeksi saluran kemih, penyakit kulit,
4.	Akar	Hipoglikemik, antidiabetes, penyakit kulit, menghilangkan nyeri sendi, infeksi saluran kemih

(Pekamwar *et al.*, 2013).

*Coccinia grandis* berperan sebagai antikanker karena kandungan antioksidannya. Polifenol yang terkandung dalam *Coccinia grandis* dapat menurunkan profil lipid plasma, meningkatkan kolesterol lipid dan rasio kolesterol total. Peran-peran sebagai antioksidan, penurunan kolesterol, hipoglikemik, pereda nyeri, antimikroba, antipiretik, menenangkan, antiulser, antidiabetes, hepatoprotektif, antimalaria, antidislipidemik, antikanker, antitusif, aktivitas mutagenik dengan fitokonstituen bioaktif yang berbeda khususnya alkaloid, kardenolida, flavonoid, terpenoid, saponin dan poliprenol merupakan peran yang paling menonjol di *Coccinia grandis* (Banerjee *et al.*, 2020).

Di Bengali, *Coccinia grandis*(L.) dikenal sebagai labu ivy yang dijadikan komponen masakan Bengali dan juga dikenal akan khasiat obatnya. Timun ini bekerja untuk kesehatan saluran pencernaan dengan menjaga keseimbangan mikrobioma, meningkatkan metabolisme, dan mencegah penyakit ginjal (Banerjee *et al.*, 2020). *Coccinia grandis* telah terkonfirmasi bahwa timun ini terkandung zat antioksidan seperti flavonoid, alkaloid, glikosida, saponin, steroid, terpenoid, tannin dan phenol. Kandungan antioksidan yang terdapat pada timun ini memiliki sifat antidiabetes yang memiliki dampak signifikan pada beberapa penanda diabetes. Ekstrak memperlambat kenaikan glukosa darah

setelah makan dan menurunkan glikasi protein sehingga menurunkan tingkat produk akhir glikasi lanjut darah (AGEs) (Meenatchi *et al.*, 2017).

Beberapa kandungan yang terdapat pada ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dapat dilihat pada Tabel 2.2 kandungan pada *Coccinia grandis* yang merupakan hasil dari uji fitokimia ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*).

**Tabel 2.2** Kandungan pada *Coccinia grandis*.

Tests	Aqueous Extract	Ethanol Extract	Acetone Extract
Carbohydrates	(+)	(-)	(-)
Proteins	(+)	(-)	(-)
Alkaloids	(-)	(+)	(-)
Cardiac Glycosides	(+)	(-)	(-)
Flavonoids	(-)	(+)	(+)
Tannins	(-)	(+)	(-)
Phlobatannins	(-)	(+)	(-)
Resins	(+)	(+)	(-)
Saponins	(+)	(+)	(-)
Terpenoids	(+)	(+)	(-)
Steroids	(-)	(+)	(-)

(Sakharkar & Chauhan, 2017).

Keterangan :

(+) = ada

(-) = tidak ada

Uji antioksidan yang digunakan dalam penelitian yang dilakukan oleh Sakharkar & Chauhan (2017) mengukur kapasitas antioksidan total sampel dengan mendeteksi adanya lebih dari satu fitokimia yang menunjukkan bahwa ada kaitkan dengan adanya tanin dan flavonoid.

Flavonoid memiliki sifat obat yang luas seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikanker, dan pelindung jantung.

Flavonoid adalah polifenol terhidroksilasi yang ditemukan pada tanaman yang dikenal karena aktivitas antimikrobanya yang luas secara *in vitro*. Mirip dengan tanin, flavonoid menunjukkan aktivitas antibakterinya dengan membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler dan larut (Sakharkar & Chauhan, 2017). Flavonoid memiliki kemampuan untuk mencegah cedera yang disebabkan oleh radikal bebas melalui berbagai metode, termasuk salah satunya adalah dengan melakukan pemulihan secara langsung terhadap radikal bebas. Proses ini melibatkan oksidasi flavonoid oleh radikal bebas, menghasilkan radikal yang lebih stabil dan kurang reaktif. Dengan kata lain, flavonoid mampu menjaga stabilitas spesies oksigen reaktif dengan berinteraksi dengan senyawa radikal reaktif. Sifat reaktif yang tinggi dari gugus hidroksil pada flavonoid menyebabkan radikal tersebut menjadi kurang aktif. Aktivitas antioksidan flavonoid ditunjukkan dengan kemampuannya dalam mengurangi pembentukan radikal bebas dan mengais radikal bebas. Dalam mencegah karsinogen, flavonoid mengerahkan efeknya pada sitokrom P450 untuk menghambat aktivitas isozim P450 tertentu yang bekerja untuk memproduksi sejumlah prokarsinogen. Mekanisme aksi lain yaitu flavonoid membantu dalam produksi enzim metabolisme seperti glutathione-S-transferase, quinone reductase dan uridine 5-diphosphoglucuronyl transferase dimana karsinogen didetoksifikasi kemudian dihilangkan dari tubuh. Berdasarkan beberapa riset, flavonoid memiliki sifat antioksidan dan penekanan pada fakta bahwa flavonoid dapat berperan sebagai potensi obat untuk mencegah stres oksidatif. Antioksidan merupakan senyawa yang melindungi sel dari dampak oksidatif oleh spesies oksigen reaktif, dan ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif dan antioksidan dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif memiliki potensi menyebabkan kerusakan pada sel, yang kemudian dapat menjadi penyebab berbagai penyakit seperti diabetes, kanker, penyakit jantung, gangguan neurodegeneratif, dan penuaan. Selain itu, stres oksidatif juga dapat merusak berbagai



molekul biologis, termasuk protein dan molekul DNA yang merupakan target utama dari cedera selular. Antioksidan berperan dalam mengganggu sistem pembentukan radikal bebas dan meningkatkan fungsi antioksidan endogen, yang pada gilirannya melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Flavonoid terbukti efektif dalam mencegah peroksidasi lipid, yang merupakan faktor penyebab berbagai penyakit seperti aterosklerosis, diabetes, hepatotoksisitas, peradangan, dan juga terkait dengan penuaan (Panche *et al.*, 2016).

Tannin memiliki peranannya sebagai antibakteri dan antioksidan. Tanin adalah polifenol tumbuhan alami, yang dapat diklasifikasikan menjadi tanin yang dapat terhidrolisis dan tanin yang tidak dapat terhidrolisis (terkondensasi). Mekanisme kerja dari polifenol tanaman yang merupakan bentuk aktivitas antibakteri. Kompleks dengan mineral dan polimer, memiliki mekanisme utama sebagai aktivitas antibakteri. Kompleks yang diinduksi oleh tanin ini dianggap beracun dan menghambat enzim mikroba (Sakharkar & Chauhan, 2017). Senyawa tanin mempunyai gugus OH yang atom hidrogennya dapat didonorkan ke radikal bebas yang kemudian akan menjadi senyawa yang non radikal (DPPH-H) (Hasan *et al.*, 2022).

Alkaloid dan terpenoid memiliki aktivitas sebagai antibakteri dan antioksidan sesuai penelitian yang dilakukan oleh Sakharkar & Chauhan (2017). Alkaloid dapat hadir dalam pelarut yang bersifat polar karena jenis senyawa alkaloid yang memiliki potensi sebagai antioksidan umumnya bersifat polar. Senyawa-senyawa polar ini dapat diekstraksi menggunakan pelarut yang memiliki sifat polar. Alkaloid bertindak sebagai antioksidan dengan cara menghambat atom hidrogen pada radikal bebas. Dengan demikian, mekanisme ini menunjukkan bahwa alkaloid memiliki peran sebagai antioksidan primer (Kartika *et al.*, 2020).

Terpenoid atau steroid merupakan senyawa antioksidan. Mekanisme kerja terpenoid atau steroid sebagai antioksidan primer yaitu dengan mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan cara memutus reaksi berantai dan menjadikannya produk yang lebih stabil, misalnya superoksida (Kartika *et al.*, 2020). Proliferasi sel dan aktivitas sebagai antibakteri dapat dikaitkan dengan senyawa mirip hormon steroid (Sakharkar & Chauhan, 2017).

Saponin merupakan suatu senyawa antioksidan dengan cara kerja menekan superoksida melalui pembentukan intermediet hiperoksida sehingga dapat mencegah kerusakan biomolekuler oleh radikal bebas (Hasan *et al.*, 2022).

Phlobatannin merupakan senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan yang bereaksi dengan cara menggumpalkan protein. Phlobatannin bekerja dengan melarutkan dan menetralkan asam. Senyawa phlobatannin juga berfungsi untuk melarutkan lemak dan menetralkan produksi berlebih pada kelenjar minyak (Nimah, 2015).

## **2.2 Paracetamol**

Parasetamol atau asetaminofen merupakan golongan obat yang berperan sebagai analgesik yang efektif sejak tahun 1893, namun hingga saat ini para ahli terus meneliti mengenai mekanisme kerja dari obat tersebut. Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang terkenal di kalangan masyarakat luas. Parasetamol cukup mudah untuk dibeli karena dijual secara bebas di warung, apotek, rumah sakit dan semua sarana pelayanan kesehatan lainnya. Obat ini terkenal dimasyarakat sebagai pelega sakit kepala, sakit ringan, serta demam (Zulizar, 2013).

Parasetamol adalah metabolit fenasetin yang bertanggung jawab terhadap efek analgesiknya. Obat ini bertugas sebagai penghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer dan tidak memiliki efek sebagai antiinflamasi.

Parasetamol di kalangan masyarakat digunakan sebagai penurun demam. Dosis terapi yang digunakan biasanya 500 mg. Begitupun di dunia kedokteran, parasetamol berperan sebagai obat untuk meredakan nyeri, yaitu mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Sama halnya dalam kedokteran anastesi, parasetamol mulai banyak digunakan terutama untuk pereda rasa nyeri akut pasca operasi. Parasetamol merupakan analgesik yang terbukti efek analgesik dan antipiretiknya serta keamanannya. Walaupun obat ini mempunyai aktivitas sebagai analgesik, tetapi aktivitas antiinflamasinya sangat lemah (Zulizar, 2013).

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) menginformasikan bahwa jumlah kasus keracunan akibat parasetamol di Indonesia sejak tahun 2002-2005 yang dilaporkan ke sentra informasi dengan keracunan BPOM sebanyak 201 kasus. Kasus overdosis parasetamol ini meningkat setiap tahunnya (BPOM RI, 2006 dikutip dalam Keswanty, 2021). Gagal ginjal akut terjadi pada 1-2% pasien dengan overdosis parasetamol (McCrae *et al.*, 2018).

Menurut Cobden *et al* (dikutip dalam Ibrahim *et al.*, 2013) ginjal dapat mengalami kerusakan ketika seseorang mengonsumsi analgesik yang berlebihan. Penggunaan parasetamol yang berlebihan dapat menyebabkan disfungsi pada ginjal. Efek yang diberikan lebih banyak pada anak-anak dan remaja dibandingkan orang dewasa. Mekanisme dari toksisitas parasetamol terhadap ginjal belum pasti. Namun kemungkinan yang terjadi berdasarkan data manusia dan hewan, memperlihatkan peran jalur sitokrom P-450, serta prostaglandin sintetase, dan enzim N-deasetilase. Kerusakan pada ginjal dapat berupa nekrosis tubular akut baik secara klinis maupun histologis. Glomerulus dan pembuluh darah normal dengan nekrosis sel epitel tubular jika dilihat menggunakan mikroskop cahaya (Bjorck *et al.*, 1988, dikutip dalam Ibrahim *et al.*, 2013).

Pada dosis yang sesuai, parasetamol tidak menyebabkan iritasi pada lambung, tidak mempengaruhi koagulasi darah, ataupun mempengaruhi fungsi ginjal. Akan tetapi, dengan beberapa kelebihan dari parasetamol obat ini juga

memiliki kekurangan dan efek samping. Paracetamol dengan dosis yang besar (lebih dari 2000 mg per hari) dapat menyebabkan risiko gangguan pencernaan bagian atas (Zulizar, 2013).

Dosis tinggi dari konsumsi parasetamol bisa mengakibatkan iritasi, erosi, ulkus, perdarahan lambung dan kerusakan ginjal mirip seperti efek gastrointestinal obat-obat *non steroid anti inflamasi drugs* (NSAIDs) (Sudira *et al.*, 2018). Dosis terapi maksimum paracetamol yang direkomendasikan adalah 4 g per-hari pada orang dewasa dan 50-75 mg/kg /hari pada anak-anak. Mengonsumsi paracetamol lebih dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg /kg pada anak dianggap memiliki potensi beracun pada hati dan ginjal karena metabolit yang sangat aktif, *N-acetyl-pbenzoquinone imine* (NAPQI) (Hodgman & Garrard, 2012).

### **2.2.1 Mekanisme Toksisitas Paracetamol**

Ginjal diseliputi kapsul ginjal yang merupakan lapisan tipis jaringan ikat. Daerah fungsional ginjal dalam memproduksi urine meliputi korteks sebagai lapisan fungsional luar dan medula sebagai lapisan fungsional dalam (Safrida, 2020). Ginjal yang bekerja dalam mengeliminasi dan memfiltrasi obat-obatan dan zat toksik dapat mengakibatkan potensi ginjal untuk mengalami kerusakan dan gangguan (*injury*). Penyebab gangguan yang dapat terjadi yaitu dengan sebagian darah melewati ginjal serta terjadi hipertoniitas di medula dan tubuli yang menyebabkan obat dan metabolitnya terkonsentrasi di ginjal sebelum diekskresikan ke urin. Mekanisme terjadinya gangguan ginjal akibat obat-obatan bervariasi dan seluruh struktur ginjal dapat terjadi kerusakan, seperti jaringan tubulus intersisial, glomerulus, tubuli dan vaskuler. Gangguan ginjal akibat obat dapat berupa tubulopati, glomerulonefritis, gangguan ginjal akut dan gangguan ginjal kronik. Sel-sel tubuli ginjal terutama tubulus proksimal dapat dengan mudah terkena efek toksik obat. Penyebab kerusakan dapat terjadi karena filtrat glomerulus yang tinggi pada tubuli sehingga konsentrasi zat toksik ikut meningkat. Zat toksik dapat merusak mitokondria sel tubuli dengan

meningkatkan stres oksidatif atau memicu terbentuknya radikal bebas. Salah satu obat yang bersifat toksik pada tubuli yaitu parasetamol (Setiati *et al.*, 2014).

Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan mekanisme toksisitas obat parasetamol terhadap ginjal, namun dua teori yang umumnya diterima dan sering digunakan adalah teori Sitokrom - 450 dan teori *Prostaglandin Endoperoxidase Synthetase*. Secara keseluruhan, keduanya menjelaskan bahwa parasetamol dapat menyebabkan disfungsi ginjal melalui mekanisme vasokonstriksi dan nekrosis sel tubular ginjal. Teori Sitokrom - 450 melibatkan enzim yang dihasilkan oleh ginjal, terutama di korteks ginjal. Enzim ini mengoksidasi parasetamol, menghasilkan *N - acetyl - p - benzoquinone imine* (NAPQI) sebagai metabolit radikal bebas. Radikal bebas NAPQI dapat bergabung dengan protein pada dinding sel, memicu pembentukan lisosom yang berlebihan. Kelebihan lisosom dapat menyebabkan apoptosis sel dan akhirnya nekrosis pada jaringan ginjal, terutama pada tubulus ginjal. Hal tersebut dapat menghambat fungsi reabsorpsi dan sekresi tubulus ginjal. Teori kedua melibatkan *Prostaglandin Endoperoxidase Synthetase* (PGES), enzim yang dihasilkan oleh ginjal, terutama di medulla ginjal. PGES memiliki afinitas tinggi dengan parasetamol dan dapat mengoksidasi zat tersebut, menghasilkan metabolit NAPQI sebagai radikal bebas. Mekanisme nekrosis jaringan yang diinduksi oleh NAPQI serupa dengan teori sebelumnya. Selain mengoksidasi parasetamol, PGES juga berinteraksi dengan glutathion, yang berfungsi mereduksi metabolit NAPQI dan mencegah nekrosis jaringan ginjal. Namun, PGES yang berikatan dengan glutathion dapat menyebabkan disfungsi dan deplesi jumlah glutathion, mengakibatkan penurunan kemampuan untuk mereduksi metabolit NAPQI. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan nekrosis jaringan ginjal, mengganggu fungsi reabsorpsi dan sekresi tubulus ginjal (Mazer & Perrone, 2008).

Gangguan pada fungsi reabsorpsi dan sekresi tubular ginjal yang disebabkan oleh Sitokrom – 450 dan PGES dapat mempengaruhi proses sekresi kreatinin dari pembuluh darah ke tubulus ginjal. Ketidaknormalan dalam fungsi sekresi ini dapat menyebabkan penurunan kadar kreatinin yang diekskresikan melalui urin, sementara kadar kreatinin dalam serum akan mengalami peningkatan (Pakravan *et al.*, 2007).

Mekanisme lain dari parasetamol yang dapat mengganggu fungsi ginjal adalah vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Pelepasan prostaglandin yang merupakan salah satu mekanisme parasetamol untuk mengurangi sensasi nyeri memiliki efek samping berupa vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Vasokonstriksi pembuluh darah ginjal akan membuat aliran darah yang masuk ke glomerulus akan menurun, sehingga laju filtrasi glomerulus (LFG) ginjal juga akan menurun. Kadar kreatinin serum memiliki hubungan timbal balik dengan LFG, jika LFG menurun maka kadar kreatinin dalam serum akan meningkat (Eskildsen *et al.*, 2014).

### 2.3 Ginjal

Ginjal merupakan sepasang organ yang perkiraan berukuran sekepal tangan dan mencakup 1% dari seluruh berat tubuh total. Ginjal berada di belakang organ abdomen di kedua sisi. Ginjal terletak di belakang peritoneum, pada bagian tengah belakang iga sampai bawah (Safrida, 2020). Lokasi ginjal pada area retroperitoneal bagian atas pada kedua sisi vertebra lumbalis III dan melekat langsung pada dinding abdomen. Berbentuk seperti biji buah kacang merah (kara/ercis) dengan ginjal kiri lebih besar dari ginjal kanan. Berat ginjal sekitar 200 gram pada orang dewasa dan umumnya ginjal laki-laki lebih panjang dibandingkan ginjal wanita (Nuari & Widayati, 2017).

Ginjal dan kelenjar adrenal merupakan organ retroperitoneal yang terletak dibagian ventral dari M. psoas major dan M. quadratus lumborum. Ginjal dan kelenjar adrenal terletak di dalam kapsul jaringan adiposa dengan terdapat jaringan ikat disekitarnya yaitu fascia renalis dan fascia gerota (lamina

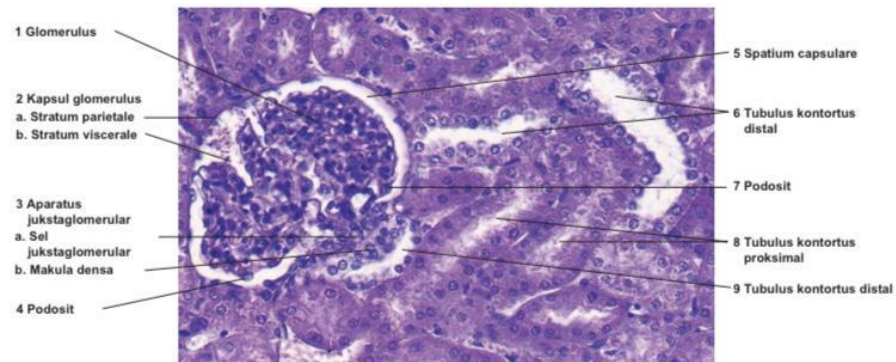
anterior renal fascia). Permukaan ginjal dibungkus oleh kapsula fibrosa. Selain itu, ginjal dan kelenjar adrenal dibungkus oleh kapsula adiposa. Kapsula tersebut dikelilingi oleh fascia renalis yang terbuka pada sisi medial inferior sebagai jalur neurovascular dan ureter. Sedangkan pada daerah dorsal ginjal membelakangi dinding abdomen dorsal (Paulsen & Waschke, 2019).

Ginjal tersusun atas korteks (korteks renalis) dan medulla (medulla renalis). Medulla terdiri dari beberapa bagian yang disebut sebagai piramida ginjal (*Pyramides renales*). Diantara piramida ginjal terdapat *columnae renales*. Satu piramida dengan kolom ginjal disebut dengan Lobus renalis. Terdapat 14 batas lobus ginjal yang tidak tampak pada permukaan ginjal orang dewasa. Bagian puncak piramida akan melanjut menjadi kaliks ginjal yaitu kaliks mayor dan minor untuk mengalirkan urin keluar. Pelvis ginjal terdapat pada lekukan atau sinus parenkim ginjal (Paulsen & Waschke, 2019).

### **2.3.1 Struktur Ginjal**

Ginjal memiliki bagian berbentuk medial cekung yang merupakan hilus sebagai tempat masuknya saraf, keluaranya ureter, serta masuk dan keluaranya pembuluh darah dan pembuluh limfe, serta memiliki bagian permukaan yang cembung, kedua bagian tersebut dilapisi oleh suatu simpai fibrosa tipis. Bagian atas ureter terdapat pelvis renalis, yang akan bercabang menjadi dua atau tiga kaliks major. Cabang yang lebih kecil, disebut kaliks minor yang akan menyambung disetiap kaliks major. Daerah sekitar pelvis renalis dan kaliks merupakan jaringan adiposa. Ginjal terdiri dari nefron yang merupakan unit fungsional ginjal (Mescher, 2012).

### 2.3.2 Struktur Mikroskopis Ginjal



**Gambar 2.2** Korteks Ginjal (Eroschenko, 2012).

Setiap nefron berasal dari berkas kapiler yang terdiri dari :

#### a) Glomerulus

Korpuskulum ginjal tersusun atas kumpulan kapiler yang dikenal glomerulus yang tersusun atas dua lapis sel epitel yaitu kapsul glomerulus dan bowman. Stratum viscerale atau lapisan dalam kapsul tersusun atas sel epitel khusus yaitu podosit. Podosit membungkus kapiler glomerulus. Sedangkan stratum parietale dari kapsul glomerulus tersusun oleh epitel selapis gepeng (Eroschenko, 2012).

Kapiler glomerulus dikelilingi oleh simpai epitel ganda yang dikenal dengan simpai (Bowman) glomerular. Lapisan viseral menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan parietal eksternal membentuk permukaan simpai. Di antara lapisan tersebut terdapat ruang kapsula (atau area perkemihan), yaitu area penampungan cairan yang akan disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral. Sedangkan lapisan parietal tersusun dari selapis epitel skuamosa sederhana. Di pusat tubular pada tubulus proksimal tersusun atas epitel selapis kuboid (Mescher, 2012).

Lapisan viseral pada korpus renalis tersusun atas sel-sel epitel selata yang dikenal dengan podosit. Podosit dan sel endotel kapiler menyusun apparatus untuk filtrasi pada ginjal. Sel podosit dapat memperluas panjang kurva sekitar kapiler glomerulus (Mescher, 2012).



#### b) Tubulus Kontortus Proksimal

Tubulus Kontortus Proksimal merupakan bagian tubulus ginjal yang berawal dari korpuskulum ginjal dengan bentuk berkelok dan melengkung. Pada bagian awal tubulus terletak pada korteks ginjal namun selanjutnya akan turun ke area medulla untuk melanjutkan menjadi ansa henle (Eroschenko, 2012). Sel-sel yang terdapat pada tubulus proksimal memiliki inti sentral dan sitoplasma asidofilik dikarenakan sebagian besar tersusun oleh mitokondria. Pada bagian apeks sel terdapat banyak mikrovili panjang dan akan membentuk *brush border* yang berfungsi untuk melakukan reabsorpsi. Sel-sel interstitial didekat tubulus proksimal pada area kortikal akan menghasilkan eritropoietin (Mescher, 2012).

#### c) Ansa Henle

Ansa henle terdiri dari bagian desenden dan asenden (Eroschenko, 2012). Kedua bagian tersebut tersusun oleh epitel skuamosa sederhana. Dinding segmen tersusun oleh sel-sel skuamosa dengan beberapa organel dan lumen prominen. Bagian asendens tebal tersusun oleh epitel kuboid sederhana. Ansa henle dan jaringan ikat disekitarnya berperan untuk menyesuaikan kandungan garam dari filtrat (Mescher, 2012).

#### d) Tubulus Kontortus Distal

Dibandingkan tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal lebih pendek dan tidak terlalu berkelok-kelok (Eroschenko, 2012). Dibandingkan tubulus proksimal, sel-sel tubulus distal lebih gepeng dan kecil dan lebih banyak inti. Begitupun dengan sel DCT memiliki mitokondria lebih sedikit dibandingkan tubulus proksimal. Pada bagian awal tubulus distal membentuk sel yang lebih kolumnar (Mescher, 2012).

#### e) Duktus Koligen Medulla

Tubulus ini bukan bagian dari nefron. Tubulus koligens yang pendek akan bersatu membentuk ductus koligens yang lebih besar. Duktus koligens yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Epitel tersebut akan berubah menjadi epitel silindris di medulla (Eroschenko, 2012). Pada area apeks piramid, sebagian duktus melanjut sebagai duktus papiler (Mescher, 2012).

Pada duktus koligens terdapat *epitheliocytus principalis (principal cell)* yang tersusun oleh beberapa organel, mikrovili yang tidak terlalu banyak, dan batas-batas sel yang berbeda. Secara ultrastruktural, sel principal mempunyai silia primer diantara mikrovili dan lipatan membran basal yang memiliki kaitan dengan perannya pada transpor ion. Medula duktus colligens adalah muara akhir dari reabsorpsi air pada proses filtrat. Sel-sel duktus colligens terkandung aquaporin yang merupakan protein integral dan dapat ditemukan pada sebagian besar membran sel yang bertugas sebagai pori selektif untuk pasase molekul air (Mescher, 2012).

### 2.3.3 Peran Ginjal

#### a) Fungsi Regulasi

Ginjal berfungsi untuk mengatur jumlah dan konsentrasi elektrolit CES dan mempertahankan eksitabilitas saraf dan otot. Ginjal menjadi keseimbangan pH agar sesuai dengan proses pembuangan H<sup>+</sup> (asam) atau HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (basa) yang berlebih di urin. Ginjal juga menjaga volume plasma yang sesuai dalam regulasi jangka panjang tekanan darah, dengan meregulasi keseimbangan garam di tubuh. Volume CES dan volume plasma menentukan jumlah garam total di CES karena natrium dan Cl<sup>-</sup> berperan lebih dari 90% dalam aktivitas osmotik (menahan air) CES. Ginjal menjaga keseimbangan air dalam tubuh dengan memelihara osmolaritas (konsentrasi zat terlarut) CES. Hal tersebut penting untuk menjaga stabilitas volume sel dengan meregulasi air agar berpindah

secara osmotik masuk atau keluar sel sehingga sel tidak membengkak atau menciut (Sherwood, 2018).

b) Fungsi Ekskresi

Ginjal berperan untuk mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme di urin. Apabila dibiarkan dan menumpuk, produk-produk sisa tersebut akan bersifat toksik bagi sel disekitarnya. Selain itu, ginjal juga berfungsi untuk mengeluarkan senyawa asing yang masuk ke tubuh (Sherwood, 2018).

c) Fungsi Hormonal

Ginjal menghasilkan eritropoietin yang merupakan hormon untuk menstimulasi sumsum tulang agar membentuk sel darah merah. Hal tersebut berperan dalam proses homeostasis dengan menjaga kandungan optimal O<sub>2</sub> darah. Di dalam darah O<sub>2</sub> terikat dengan hemoglobin pada sel darah merah. Selain itu, ginjal juga memproduksi renin yang merupakan hormon untuk memicu jalur *renin-angiotensin-aldosteron* sehingga dapat mengontrol reabsorpsi natrium di tubulus ginjal dikarenakan penting dalam pemeliharaan jangka-panjang volume plasma dan tekanan darah arteri (Sherwood, 2018).

d) Fungsi Metabolik

Ginjal juga berperan sebagai pengaktivasi vitamin D yang merupakan hal penting untuk absorpsi kalsium di saluran cerna. Kalsium, juga memiliki fungsi dalam homeostatis (Sherwood, 2018).

#### **2.3.4 Peredaran Darah Ginjal**

Setiap ginjal menerima darah dari arteri renalis yang akan bercabang di hilus menjadi cabang segmental dan akan lanjut bercabang menjadi arteri interlobaris. Arteri interlobaris akan berlanjut di area piramida ke korteks. Pada kortikomedular, arteri interlobaris akan bercabang menjadi arteri arkuata dilengkungan basis piramida kemudian membentuk arteri interlobularis. Kemudian akan lanjut bercabang

membentuk arteriol aferen. Arteriol aferen akan membentuk kapiler di glomeruli korpuskulum ginjal. Di sisi lain, arteriol eferen meninggalkan korpuskulum ginjal dan akan membuat kompleks anyaman kapiler peritubular di area tubular korteks (Eroschenko, 2012).

Ginjal menerima aliran darah masif sekitar 20% dari curah jantung. Penyaringan plasma yang dilakukan ginjal sampai 125 mL/menit dan mendekati 170L/hari (Safrida, 2020). Ginjal diperdarahi dari aorta abdominalis yang akan bercabang menjadi arteria renalis dekstra dan sinistra berlanjut menjadi cabang arteria interlobaris dan menjadi arteri akuata, arteria interlobularis berada di tepi ginjal untuk bercabang menjadi kapiler yang akan membentuk gumpalan. Gumpalan tersebut disebut dengan glomerulus dan dikelilingi simpai bowman, didalamnya terjadi penyadangan pertama dan kapiler darah meninggalkan simpai bowman dan akan masuk ke vena kava inferior (Nuari & Widayati, 2017).

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

Tikus diperkirakan berasal dari kawasan Asia yang sekarang menyebar ke Rusia Selatan dan Cina Utara. *Rattus norvegicus* biasanya dijumpai di Eropa pada tahun 1700-an (Sharp & Jason, 2012). Tikus dijadikan sebagai hewan yang paling sering digunakan sebagai objek percobaan dalam penelitian ilmiah setelah mencit (Sengupta, 2013).

Tikus laboratorium saat ini adalah keturunan *Rattus norvegicus* yang telah didomestikasi (Sharp & Jason, 2012). Secara karakteristik, ukuran tikus lebih besar dibanding mencit walaupun tampilannya yang mirip. Ukuran panjang tubuh tikus dewasa adalah 18-20 cm, ekornya ditutupi oleh rambut pendek dan sisik bertanduk melingkar. Kulit tikus tidak terdapat kelenjar keringat, yang hanya dapat ditemukan pada cakarinya (Sengupta, 2013).

Tikus mudah beradaptasi pada lingkungan dan suasana yang baru. Tikus makan dan kawin pada pagi dan malam hari karena tikus aktif selama jam

tersebut. Tikus merupakan hewan omnivora yang bisa memakan apa saja dan menjadi lebih aktif dengan makan lebih banyak pada malam hari. Tikus dewasa biasanya memiliki berat badan sekitar 250-500 g dengan ukuran jantan secara signifikan lebih besar dari betina. Sebagian besar tikus yang digunakan sebagai hewan penelitian adalah tikus albino dengan bulu putih dan mata merah muda. Tikus digunakan sebagai bahan penelitian karena memiliki beberapa kelebihan seperti masa hidup dan masa hamil yang singkat, memiliki keragaman genetik, dan mudah dipelihara (Hrapkiewicz *et al.*, 2013).

Menurut Sharp & Jason (2012), taksonomi dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut :

- Kingdom : Animalia
- Phylum : Chordata
- Class : Mammalia
- Order : Rodentia
- Suborder : Myomorpha
- Family : Muridae
- Genus : Rattus
- Species : *Rattus norvegicus*

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sudira *et al* (2018) kerusakan ginjal dapat ditemukan pada tikus dengan dosis parasetamol yang menggunakan dosis 250 mg/kg BB selama 10 hari. Sedangkan menurut Istiyani & Widyarini, (2015) parasetamol dapat merusak struktur ginjal pada tikus dengan dosis 750 /kg BB setelah tiga hari diinduksi dengan memberikan efek yang berat.

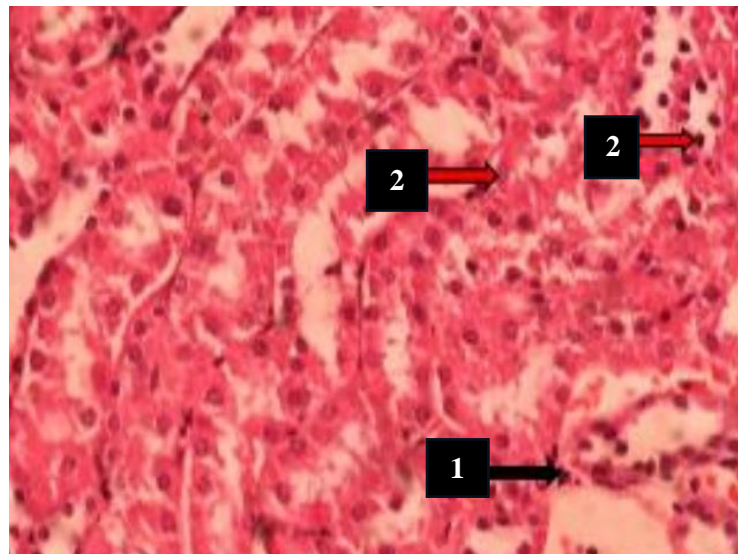
#### 2.4.1 Gambar Makroskopis Ginjal Tikus



**Gambar 2.3** Makroskopis Ginjal Tikus (Nani *et al.*, 2017)

Gambar 2.3 merupakan tampilan ginjal tikus secara makroskopis yang normal dengan permukaan organ ginjal terlihat licin dan konsistensi organ ginjal yang normal yaitu kenyal.

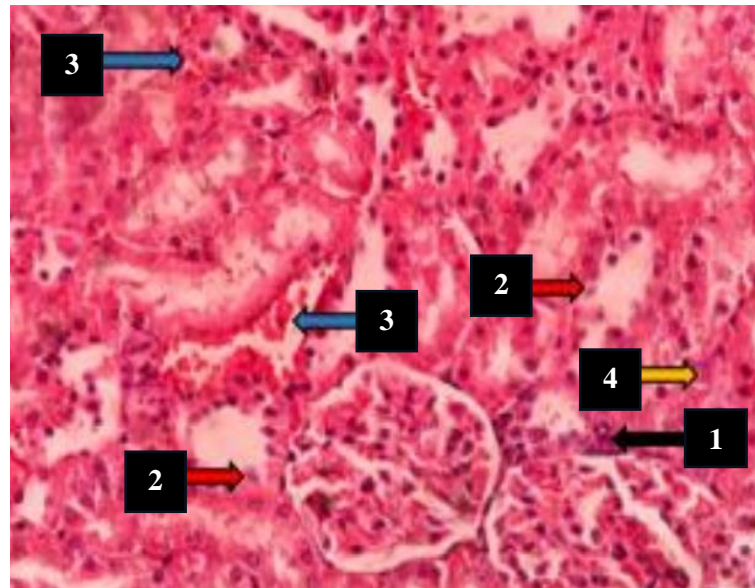
#### 2.4.2 Histopatologi Ginjal Tikus Secara Mikroskopis



**Gambar 2.4** Histologi Ginjal Tikus Kontrol (Darmayanti *et al.*, 2020).

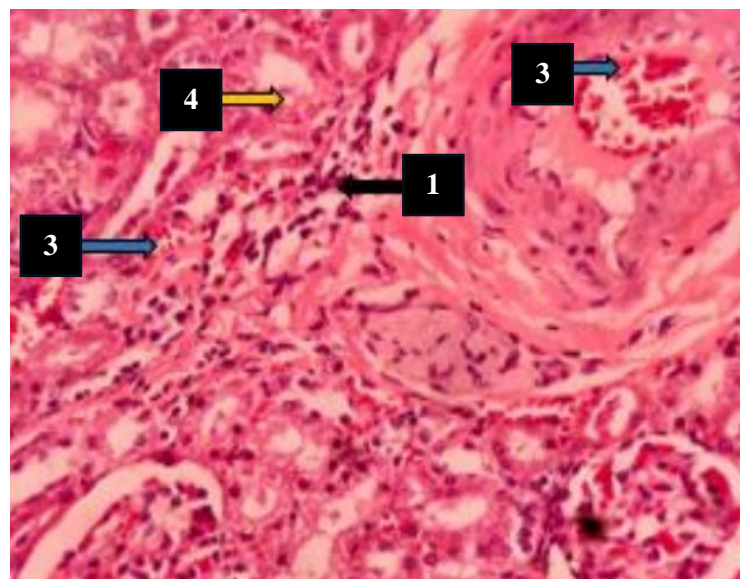
Keterangan: (1) menunjukkan infiltrasi sel radang dan (2) nekrosis sel epitel.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Darmayanti *et al* (2020), tampak pada gambar 2.4 gambaran mikroskopis ginjal tikus kontrol dengan tampak adanya infiltrasi sel radang serta nekrosis sel epitel.



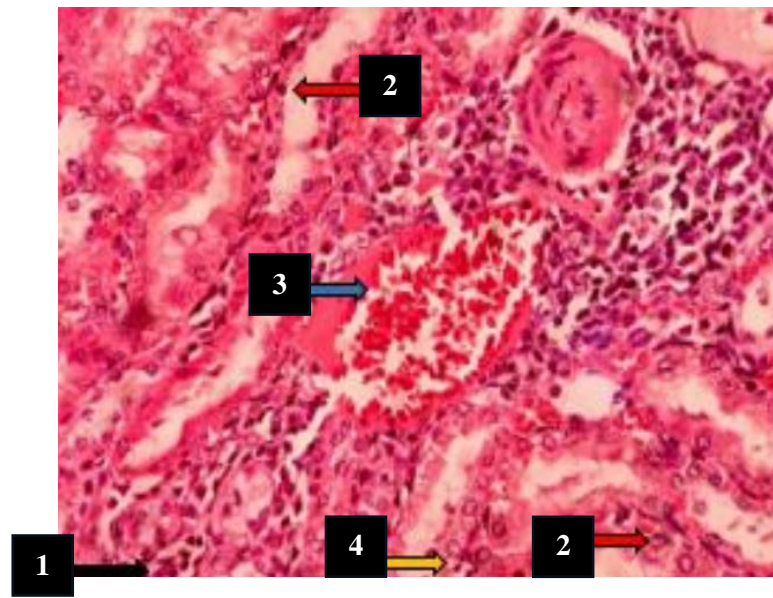
**Gambar 2.5** Histopatologi Ginjal Tikus dengan kerusakan ringan (Darmayanti *et al.*, 2020).  
Keterangan: (1) infiltrasi sel radang, (2) nekrosis sel epitel, (3) kongesti dan (4) degredasi lemak.

Gambar 2.5 merupakan gambaran mikroskopik ginjal tikus pada penelitian yang dilakukan oleh Darmayanti *et al* (2020), tampak adanya infiltrasi sel radang, nekrosis sel epitel, kongesti dan degredasi lemak pada hewan coba.



**Gambar 2.6** Histopatologi Ginjal Tikus dengan kerusakan sedang (Darmayanti *et al.*, 2020).  
Keterangan: (1) infiltrasi sel radang, (3) kongesti dan (4) degredasi lemak.

Gambar 2.6 merupakan gambaran mikroskopik ginjal tikus pada penelitian yang dilakukan oleh Darmayanti *et al* (2020), tampak gambaran yang menunjukkan adanya infiltrasi sel radang, kongesti dan degredasi lemak.



**Gambar 2.7** Histopatologi Ginjal Tikus dengan kerusakan berat (Darmayanti *et al.*, 2020).  
Keterangan: (1) infiltrasi sel radang, (2) nekrosis sel epitel, (3) kongesti dan (4) degregasi lemak.

Gambar 2.7 merupakan gambaran mikroskopik ginjal pada penelitian yang dilakukan oleh Darmayanti *et al* (2020), tampak gambaran yang menunjukkan adanya infiltrasi sel radang, nekrosis sel epitel, kongesti dan degregasi lemak.

Infiltrasi sel radang dan aktivasi sistem kekebalan tubuh merupakan faktor penyebab penting dalam perkembangan penyakit ginjal akut dan kronis. Peradangan ginjal terjadi dengan akumulasi makrofag dan infiltrasi sel inflamasi. Kontribusi mediator inflamasi terhadap hemodinamik ginjal dan disfungsi tubulus bergantung pada keadaan patologis, mediator inflamasi, dan lokasi inflamasi. Secara umum



radang ginjal mengakibatkan penurunan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG) (Imig & Ryan, 2013).

## 2.5 Kerangka Teori

Parasetamol adalah obat analgetik non narkotik yang beraksi dengan menghambat sintesis dari prostaglandin (Sudira *et al.*, 2018). Dosis terapi maksimum parasetamol yang direkomendasikan adalah 4 g/hari pada orang dewasa dan 50-75 mg /kg/hari pada anak-anak. Mengonsumsi parasetamol lebih dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg / kg pada anak dianggap memiliki potensi beracun pada hati dan ginjal karena metabolit yang sangat aktif, N-acetyl-pbenzoquinone imine (NAPQI) (Hodgman & Garrard, 2012).

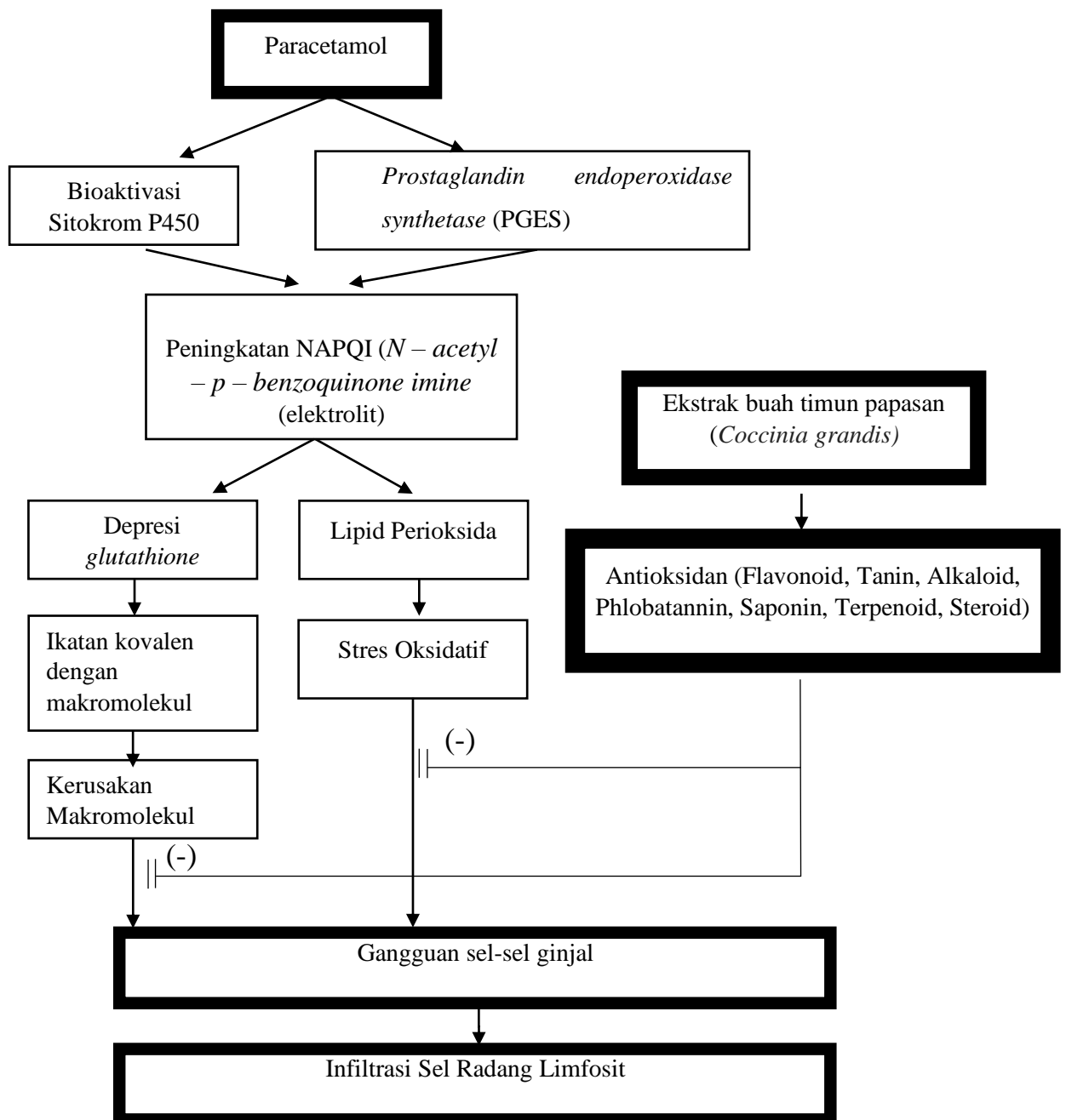
Parasetamol memiliki kekurangan dan efek samping. Parasetamol dengan dosis yang besar (lebih dari 2000 mg per hari) dapat meningkatkan risiko gangguan pencernaan bagian atas. Penggunaan parasetamol diatas rentang dosis terapi juga berefek pada gangguan hati (Zulizar, 2013). Parasetamol dengan dosis tinggi bisa membuat iritasi, erosi, ulkus, perdarahan lambung dan kerusakan ginjal seperti efek gastrointestinal obat-obat *non steroid anti inflamasi drugs* (NSAIDs) (Sudira *et al.*, 2018). Ginjal dapat mengalami kerusakan ketika seseorang mengonsumsi analgesik yang berlebihan (Edy & Nugroho, 2019).

Dua teori yang umumnya diterima dan sering digunakan adalah teori Sitokrom - 450 dan teori *Prostaglandin Endoperoxidase Synthetase*. Secara keseluruhan, keduanya menjelaskan bahwa parasetamol dapat menyebabkan disfungsi ginjal melalui mekanisme vasokonstriksi dan nekrosis sel tubular ginjal. Teori Sitokrom - 450 melibatkan enzim yang dihasilkan oleh ginjal, terutama di korteks ginjal. Enzim ini mengoksidasi parasetamol, menghasilkan *N - acetyl - p - benzoquinone imine* (NAPQI) sebagai metabolit radikal bebas. Radikal bebas NAPQI dapat bergabung dengan protein pada dinding sel, memicu pembentukan lisosom yang berlebihan. Kelebihan lisosom dapat menyebabkan apoptosis sel dan akhirnya nekrosis pada jaringan ginjal, terutama pada tubulus ginjal. Hal tersebut dapat menghambat

fungsi reabsorpsi dan sekresi tubulus ginjal. Teori kedua melibatkan *Prostaglandin Endoperoxidase Synthetase* (PGES), enzim yang dihasilkan oleh ginjal, terutama di medulla ginjal. PGES memiliki afinitas tinggi dengan parasetamol dan dapat mengoksidasi zat tersebut, menghasilkan metabolit NAPQI sebagai radikal bebas. Mekanisme nekrosis jaringan yang diinduksi oleh NAPQI serupa dengan teori sebelumnya. Selain mengoksidasi parasetamol, PGES juga berinteraksi dengan glutathion, yang berfungsi mereduksi metabolit NAPQI dan mencegah nekrosis jaringan ginjal. Namun, PGES yang berikatan dengan glutathion dapat menyebabkan disfungsi dan deplesi jumlah glutathion, mengakibatkan penurunan kemampuan untuk mereduksi metabolit NAPQI. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan nekrosis jaringan ginjal, mengganggu fungsi reabsorpsi dan sekresi tubulus ginjal (Mazer & Perrone, 2008).

Tanaman obat berpotensi untuk terus berkembang karena keberagaman jenis, manfaat dan kandungannya yang bermacam-macam. Salah satu dari keberagaman tanaman obat yaitu mentimun papasan yang dikenal mempunyai manfaat dan khasiat untuk tubuh (Rohman, 2015). Timun ini bermanfaat untuk menjaga kesehatan saluran pencernaan dengan menjaga keseimbangan mikrobioma, meningkatkan metabolisme, dan mencegah penyakit ginjal (Banerjee *et al.*, 2020). *Coccinia grandis* mengandung sifat antimikroba, antioksidan, dan proliferasi sel (Sakharkar & Chauhan, 2017). Di samping itu, buah timun papasan berperan sebagai hipoglikemik, analgesik, antipiretik, hepatoprotektif, TBC, eksim, antiinflamasi (Pekamwar *et al.*, 2013).

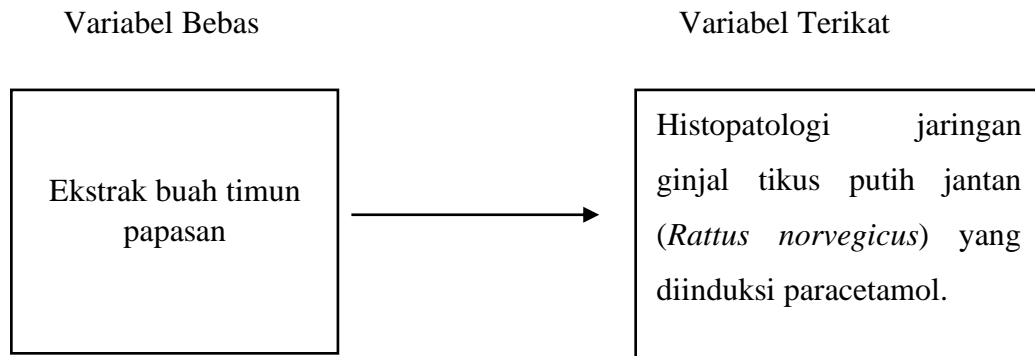
Sehingga dalam hal tersebut, timun papasan mempunyai peluang yang besar sebagai obat antimikroba dan antioksidan dari efek samping parasetamol terhadap ginjal tikus putih. Maka peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah timun papasan terhadap efek samping parasetamol pada organ ginjal tikus putih. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sudira *et al* (2018) kerusakan ginjal dapat ditemukan pada tikus dengan dosis parasetamol yang menggunakan dosis 250 mg/kg BB.



Keterangan :

- : Dilakukan
- ↓ : Pengaruh
- (-) : Memutuskan
- || : Menghalangi

## 2.6 Kerangka Konsep



## 2.7 Hipotesis

### 2.7.1 Hipotesis H0

1. Tidak terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak buah timun papasan (*Coccina grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.
2. Tidak terdapat pengaruh dari peningkatan dosis ekstrak buah timun papasan (*Coccina grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.

### 2.7.2 Hipotesis Ha

1. Terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak buah timun papasan (*Coccina grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.
2. Terdapat pengaruh dari peningkatan dosis ekstrak buah timun papasan (*Coccina grandis*) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pendekatan *post test only control group design*. Penelitian dengan membandingkan hasil dari kelompok eksperimental dan kontrol. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley sebagai subjek penelitian yang secara teracak dibagi menjadi 5 kelompok.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1 Waktu Penelitian**

Pelaksanaan penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2023.

##### **3.2.2 Tempat Penelitian**

*Animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai tempat intervensi dan perlakuan terhadap tikus.

Laboratorium Patologi Anatomi Nadafri sebagai tempat pembuatan preparat. Patologi Anatomi/Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai tempat pengamatan secara makroskopis dan mikroskopis.

Laboratorium kimia organik FMIPA Universitas Lampung sebagai tempat pelaksanaan penelitian ini akan dilakukan pembuatan ekstrak buah timun papasan dan uji senyawa fitokimia.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini akan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley berumur 13-15 minggu dengan berat sekitar 200-330 gram.

### 3.3.2 Sampel Penelitian

Pembagian hewan uji dibagi menjadi lima kelompok dengan pengelompokkan hewan uji dilakukan secara acak lengkap dengan jumlah minimal per kelompok mengikuti rumus Federer tahun 1963 yaitu:

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

Keterangan :

t = jumlah perlakuan

n = jumlah tikus tiap kelompok.

(Lestari, 2021).

Maka :

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

$$(n-1)(4) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus Federer di atas, maka didapatkan jumlah hewan coba yang digunakan adalah 5 ekor tikus untuk setiap perlakuan. Sehingga bahan penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley sebanyak 25 ekor. Tikus tersebut akan dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri atas 5 ekor tikus pada tiap kelompok. Namun, untuk kemungkinan terburuk terjadinya hilang atau gagal eksperimen, dilakukan dengan rumus:

$$N = n / (1-f)$$

Keterangan :

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

$$N = 5 / (1-10\%)$$

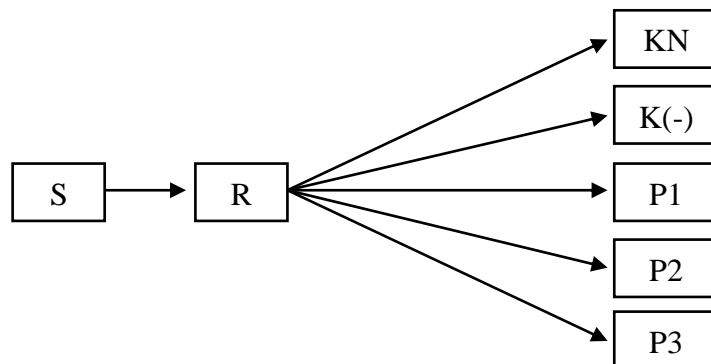
$$N = 5 / 0,9$$

$$N = 5,5$$

Sehingga, total sampel yang digunakan untuk masing-masing kelompok percobaan adalah 6 ekor. Maka, penelitian ini menggunakan tikus sebanyak 30 ekor.

### 3.3.3 Teknik sampling

Pada penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling*, yaitu mengelompokkan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak atau randomisasi.



Keterangan :

S = Sampel

R = Randomisasi

K = Kontrol

P = Perlakuan

KN= Kontrol normal sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar tanpa diberikan ekstrak timun papasan dan parasetamol.

K(-) = Kontrol negatif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar dan parasetamol 250 mg/KgBB, tanpa pemberian ekstrak buah timun papasan.

P1 = Tikus dengan diet standar dan diberi parasetamol 250 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak buah timun papasan 125 mg/kgBB.

P2 = Tikus dengan diet standar dan diberi parasetamol 250 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak buah timun papasan 250 mg/kgBB.

P3 = Tikus dengan diet standar dan diberi parasetamol 250 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak buah timun papasan 500 mg/kgBB.

### 3.4 Kriteria Penelitian

#### 3.4.1 Kriteria inklusi :

- Tikus dalam kondisi tidak cacat.
- Berat badan tikus normal berkisar 200-330 gram dan berumur sekitar 13-15 minggu.

#### 3.4.2 Kriteria eksklusi :

- Tikus dalam keadaan sakit: rambut rontok, eksudat dari hidung, ruam di kulit, dan kelainan anatomis
- Tikus selama adaptasi BB turun > 10%

### 3.5 Variabel Penelitian

Variabel Bebas (independent)

Ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*).

Variabel terikat (dependen)

Histopatologi ginjal Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi paracetamol.



### 3.6 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.6.1 Alat Penelitian

- a. Untuk Perlakuan :
  - Kandang tikus
  - Sarung tangan (*Handscoen*)
  - Sonde lambung
  - Spuit 3cc dan 1 cc
  - Tempat pakan, botol air minum
  
- b. Untuk otopsi:
  - Skapel
  - Pinset
  - Gunting
  - Sarung tangan (*Handscoen*)
  - Botol atau wadah penyimpanan organ
  
- c. Untuk pemeriksaan Histopatologi:
  - Mikroskop Cahaya
  - Objek glass dan *cover glass*
  - Kertas label
  - Alat dokumentasi
  
- d. Untuk pembuatan ekstrak buah :
  - Gelas ukur
  - Pisau
  - Baskom plastic
  - Oven
  - Blender
  - Saringan
  - Spatula

- Kertas saring
- Alat timbangan

### 3.6.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan yaitu makanan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sebanyak 25 ekor, akuades, etanol sebagai bahan tambahan pembuatan ekstrak buah, larutan netral buffer formalin 10% untuk fiksasi, xylol, paraffin, dan hematoksin eosin (H.E). Bahan yang digunakan untuk dilakukannya penelitian adalah paracetamol dan buah timun papasan (*Coccinia grandis*).

a. Penentuan dosis paracetamol:

Dosis paracetamol yang digunakan yaitu 250 mg/kg BB (Sudira *et al.*, 2018). Sehingga perhitungan dosis berdasarkan berat badan tikus yaitu 250 mg/kg BB pada berat tikus 200 g atau 0,2 kg adalah:

Dosis paracetamol yang digunakan =  $250 \times 0,2 \text{ kg} = 50 \text{ mg/ekor tikus}$ .

b. Penentuan dosis ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*):

Hewan tikus yang diberikan ekstrak buah 250 mg/kg BB menghasilkan hasil yang normal (Vadivu *et al.*, 2008). Sehingga untuk melihat keefektifan dosis yang digunakan peneliti menggunakan 3 varian dosis bertingkat. Diantaranya:

1. Dosis  $\frac{1}{2} \times 250 \times 0,2 \text{ kg} = 125 \times 0,2 = 25 \text{ mg/ekor tikus}$ .
2. Dosis  $250 \times 0,2 \text{ kg} = 50 \text{ mg/ekor tikus}$ .
3. Dosis  $2 \times 250 \times 0,2 \text{ kg} = 500 \times 0,2 = 100 \text{ mg/ekor tikus}$ .

## 3.7 Prosedur Penelitian

### 3.7.1 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan berat badan 200-330 gram berjumlah 30 ekor dipelihara dalam sebuah kandang berukuran 40 cm x 60 cm yang terbuat dari kawat dan dilapisi pengalas. Tiap kandang diisi lima ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan. Tikus putih diadaptasikan terlebih dahulu dikandang barunya

selama 1 minggu dengan tujuan untuk meminimalisir efek stres pada tikus putih yang dapat berpengaruh pada metabolisme tubuh.

Tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) jantan yang digunakan dalam penelitian ini harus sehat dengan tanda-tanda bulu normal, warna putih bersih, mata jernih, tingkah laku normal dan tidak terdapat kelainan atau cacat tubuh. Tikus putih jantan di tempatkan di dalam box kandang. Dasar box di lapisi dengan sekam dan di ganti setiap dua kali dalam seminggu. Kemudian selama diadaptasikan tikus putih diberi pellet dan air minum.

### **3.7.2 Pemberian Dosis Paracetamol**

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sudira *et al* (2018) kerusakan ginjal dapat ditemukan pada tikus dengan dosis paracetamol yang menggunakan dosis 250 mg/kgBB. Sedangkan menurut Istiyani & Widyarini (2015) paracetamol dapat merusak struktur ginjal pada tikus dengan dosis 750 /KgBB setelah tiga hari diinduksi dengan memberikan efek yang berat. Namun, pada penelitian ini akan menggunakan dosis 250 mg/kgBB tikus putih jantan secara peroral. Paracetamol diberikan selama 10 hari pada kelompok K(-), P1, P2, P3.

### **3.7.3 Pembuatan Ekstrak Timun Papasan (*Coccinia grandis*)**

Buah timun papasan didapatkan dari aplikasi online dan berasal dari kota gresik. Buah-buahan dikeringkan di udara (Vadivu *et al.*, 2008). Menurut penelitian Irianto *et al* (2020), buah timun papasan juga dapat dikeringkan dengan metode oven simplisia dengan suhu 55°C. Pada penelitian ini, menggunakan oven untuk mempercepat pengeringan simplisia. Setelah kering simplisia kemudian dihaluskan. Setelah itu simplisia yang telah halus di maserasi dengan menggunakan etanol 70% sebanyak 1000ml (1 liter) selama 5 hari. Setelah itu, disaring dengan menggunakan kertas saring sebanyak 2 kali. Kemudian pelarut yang mengandung zat aktif di uapkan dengan menggunakan *rotary*

*evaporator* sehingga dihasilkan ekstrak kental. Kemudian ekstrak kental dilarutkan dengan CMC yang telah dipanaskan dengan aquades kemudian ditambahkan Kembali dengan aquades.

#### **3.7.4 Pemberian Ekstrak Buah Timun Papasan (*Coccinia grandis*)**

Dosis ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*) diberikan selama 10 hari pada kelompok P1, P2, dan P3 secara peroral menggunakan sonde lambung dengan dosis yang berbeda.

1. Dosis 25 mg/ ekor tikus pada kelompok P1
2. Dosis 50 mg/ ekor tikus pada kelompok P2
3. Dosis 100 mg/ ekor tikus pada kelompok P3

#### **3.7.5 Pembuatan Preparat Histopatologi Ginjal**

Setelah dilakukan perlakuan pada tikus putih tahap selanjutnya dilakukan euthanasia. Euthanasia dilakukan dengan menggunakan kloroform, kemudian dilakukan pembedahan terhadap tikus putih untuk diambil organ ginjal. Adapun beberapa prosedur pembuatan preparat histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yaitu :

1. Jaringan yang telah dipotong secara representatif dan telah difiksasi dalam larutan buffer formalin 10% selama 24 jam, dicuci dengan air mengalir selama 15 menit.
2. Dilakukan dehidrasi pada jaringan dengan cara:
  - a. Dimasukan ke dalam larutan alkohol dengan konsentrasi bertingkat (70%, 80%, 90%, 96% dan 100%) sampai terendam seluruhnya.
  - b. Lama perendaman pada setiap konsentrasi sebagai berikut:
 

1) Alkohol 70%	2 Jam
2) Alkohol 80%	2 Jam
3) Alkohol 90%	2 Jam
4) Alkohol 96%	2 Jam
5) Alkohol 96%	2 Jam
6) Alkohol Absolut	2 Jam

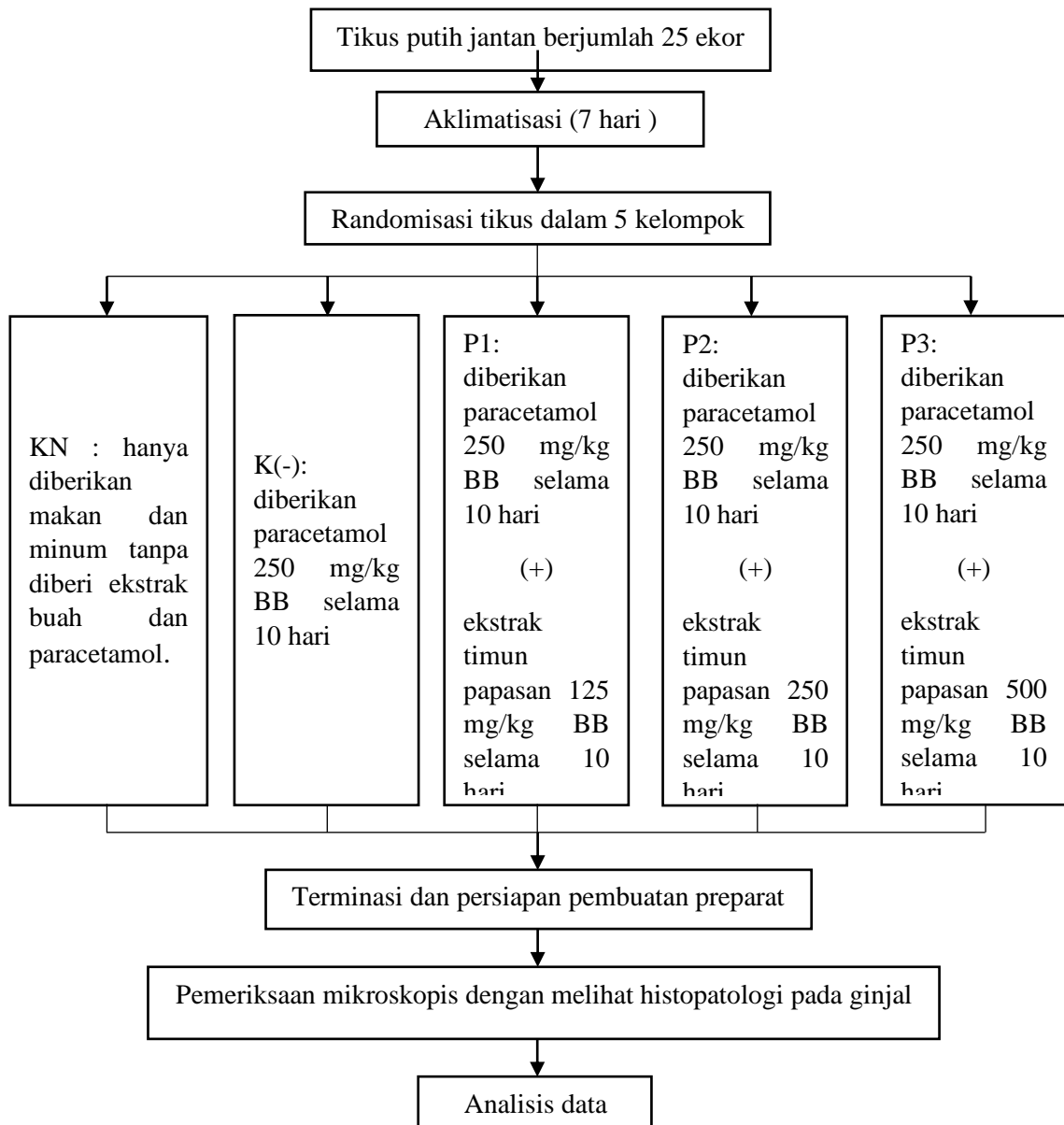
- 7) Alkohol Absolut      2 Jam
  - 8) Alkohol Absolut      2 Jam
- c. Setelah proses dehidrasi selesai, jaringan dikeluarkan dan dikeringkan menggunakan kertas saring.
3. Dilakukan proses clearing dengan cara merendam jaringan ke dalam larutan xylol selama 60 menit. Perendaman dilakukan sebanyak 2 kali. Setelah itu, jaringan dikeringkan kembali dengan kertas saring.
  4. Dilakukan proses impregnasi, dengan cara merendam jaringan ke dalam larutan parafin cair pada suhu  $56^{\circ}$  -  $58^{\circ}$  C selama 1 jam. Perendaman dilakukan sebanyak 2 kali.
  5. Dilakukan pengeblokan jaringan dengan cara:
    - a. Jaringan yang akan diblok disusun pada *base mold* yang telah disiapkan.
    - b. Parafin cair dimasukkan ke dalam *base mold* hingga menutup seluruh permukaan cetakan.
    - c. Kaset *embedding* yang telah diberi identitas, ditutupkan di atas permukaan *base mold*.
    - d. Setelah cukup dingin, *base mold* dimasukkan ke dalam *freezer*.
    - e. Setelah cetakan membeku, segera pisahkan *base mold* dengan blok jaringan.
  6. Dilakukan proses pemotongan jaringan menggunakan mikrotome, dengan cara:
    - a. Jaringan dibekukan ke dalam *freezer* selama 30 menit.
    - b. Blok jaringan yang telah dibekukan, diletakan pada mikrotome yang sudah diatur ketebalan 4 mikron. Selanjutnya dilakukan pemotongan jaringan dengan cara memutar roda penggerak pada kedua sisi mikrotome dengan arah yang berlawanan sampai didapatkan pita parafin berisi jaringan yang diinginkan.
    - c. Pita parafin selanjutnya dimasukkan ke dalam air hangat dengan suhu sekitar  $40^{\circ}$  C sampai mengembang sempurna.
    - d. Pita parafin selanjutnya ditempelkan pada obyek glass yang telah diberi identitas, dan dikeringanginkan.

- e. Obyek glass selanjutnya dipanaskan pada suhu 40° C selama 1 jam untuk melekatkan jaringan ke obyek glass.
7. Dilakukan proses pewarnaan Hematoksilin-Eosin dengan cara:
- a. Dilakukan deparafinisasi dengan cara memasukan obyek glass ke dalam larutan Xylol sebanyak 3 kali, masing-masing selama 5 menit.
  - b. Dilakukan proses rehidrasi dengan cara memasukan obyek glass ke dalam larutan alkohol dengan konsentrasi menurun (Absolut, 96%, 80%, 70% dan Aquadest), masing-masing selama 3 menit.
  - c. Dilakukan pewarnaan inti dengan cara memasukan obyek glass ke dalam larutan Mayer hematoksilin selama 5 menit. Obyek glass kemudian di cuci dalam air mengalir selama 10 menit. Obyek glass kemudian dimasukan ke dalam larutan *blue wings* selama 1 menit dengan tujuan memperkuat warna biru pada inti sel. Obyek glass dicuci kembali pada air mengalir selama 3 menit.
  - d. Dilakukan pewarnaan sitoplasma dengan cara memasukan obyek glass ke dalam larutan Eosin selama 3 menit.
  - e. Dilakukan proses dehidrasi dengan cara memasukan obyek glass ke dalam larutan alkohol dengan konsentrasi meningkat (70%, 80%, 96% dan absolut), masing-masing sebanyak 10 celup.
  - f. Dilakukan proses *clearing* dengan cara memasukan obyek glass ke dalam larutan Xylol sebanyak 2 kali, masing-masing selama 3 menit. Obyek glass kemudian dikeringanginkan.
  - g. Preparat yang sudah diwarnai, kemudian dimounting dengan entelan an ditutup dengan cover glass.

### **3.7.6 Pengamatan Preparat Histopatologi**

Pengamatan preparat histopatologi organ ginjal diamati dibawah mikroskop cahaya. Masing-masing dilakukan pada seluruh lapang pandang pada setiap slide, dengan perbesaran 400x.

### 3.7.7 Alur Penelitian



### 3.8 Definisi Operasional

**Tabel 3.1** Definisi operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
1.	Ekstrak buah timun papasan	Pemberian ekstrak buah timun papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ) peroral dengan sonde (vadivu, 2008).	Timbangan digital	Dosis yang digunakan adalah : P1 = 125 mg/kg BB = 25 mg P2 = 250 mg/kg BB = 50 mg P3 = 500 mg/kg BB = 100 mg (Vadivu, 2008).	Kategorik ordinal
2.	Gambar histopatologi ginjal	Gambaran histopatologi ginjal yang dinilai pada mikroskop cahaya dengan seluruh lapang pandang berdasarkan ada tidaknya infiltrasi sel radang limfosit	Mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.	Pengukuran dengan menilai adanya infiltrasi sel radang limfosit: 0 = tidak ada 1 = infiltrasi sel radang limfosit ringan (local) 2 = infiltrasi sel radang limfosit menyebar (multifocal) (Ndagu <i>et al.</i> , 2013).	Numerik
3.	Paracetamol	Pemberian paracetamol peroral dengan sonde (Febilani <i>et al.</i> , 2017).	Timbangan digital, spuit	Dosis 250 mg/kg BB untuk kelompok K(-), P1, P2, P3 (Febilani <i>et al.</i> , 2017).	Kategorik ordinal

### 3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histopatologi di bawah mikroskop diuji analisis statistik menggunakan software statistik. Hasil penelitian secara statistik dianalisis dengan uji normalitas Shapiro-Wilk karena jumlah sampel  $\leq 50$ . Data didapatkan tidak terdistribusi normal dan homogen. Maka data dilanjutkan dianalisis menggunakan uji nonparametric yaitu Kruskal-Wallis. Untuk melihat adanya perbedaan rerata bermakna antar kelompok, dilanjutkan uji Mann-Whitney.



### **3.10 Etika Penelitian**

Penelitian ini meminta persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 46/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Terdapat perubahan gambar jaringan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi dengan parasetamol yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang limfosit.
2. Terdapat pengaruh penurunan jumlah infiltrasi sel radang limfosit pada pemberian ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap jaringan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi paracetamol.
3. Terdapat pengaruh penurunan jumlah infiltrasi sel radang limfosit pada jaringan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley setelah pemberian dosis 250 mg/KgBB dan 500 mg/KgBB dari ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*).

#### **5.2 Saran**

Untuk penelitian selanjutnya, pemotongan preparat ginjal sebaiknya menggunakan ukuran 2 mikron dengan menggunakan pewarnaan tambahan histokimia untuk menilai kelainan pada glomerulus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Banerjee A, Das D, Paul R, Roy S, Das U, Saha S, *et al.* 2020. Mechanistic study of attenuation of monosodium glutamate mixed high lipid diet induced systemic damage in rats by *Coccinia grandis*. *Sci Rep.* 2020 Sep 22;10(1):15443.doi: 10.1038/s41598-020-72076-6. PMID: 32963259; PMCID: PMC7508805.
- Darmayanti MD., Samsuri, Setiasih NLE, Berata IK. 2020. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih Setelah 21 Hari Mengonsumsi Ragi Tape. *Indonesia Medicus Veterinus.* 9(6):889-99
- Deshpande SV, Patil MJ, Parmar KK, Daswadkar SC, Khodade RB. 2011. A Study On Antioxidant Activity Of Fruit Extracts Of *Coccinia Grandis* L.Voigt. *International Journal of Drug Research and Technology.* 1(1) : 69-72
- Edy AJ, Nugroho TE. 2019. Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Morfin Terhadap Kreatinin Serum Pada Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Kedokteran Diponegoro.* 8(1) :8-19
- Eroschenko VP. 2012. *Atlas Histologi diFiore.* jakarta: EGC.
- Eskildsen MP, Hansen PBL, Stubbe J, Toft A, Walter S, Marcussen N, *et al.* 2014. Prostaglandin I2 and prostaglandin E2 modulate human intrarenal artery contractility through prostaglandin E2 -EP4, prostacyclin-IP, and thromboxane A2-TP receptors. *Hypertension.* 64(3):551–6
- Febilani E, Berata IK, Samsuri, Merdana IM, Sudimartini LM. 2017. Pengaruh Pemberian Propolis Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diberikan Parasetamol Dosis Tinggi. *Buletin Veteriner Udayana.* 9(1): 9-15
- Gunjan M, Gautam KJ, Jha AK, Umashankar M. 2010. Pharmacognostic and Antihyperglycemic study on *Coccinia Indica*. *International Journal of Phytomedicine.* 2 : 36-40
- Hanin NNF, Pratiwi R. 2017. Kandungan Fenolik, Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Paku Laut (*Acrostichum aureum* L.) Fertil dan Steril. *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology.* 2:51-6
- Hasan H, Thomas NA, Hiola F, Ramadhani FN, Ibrahim AS. 2022. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) Dengan Metode 1,1-Diphenyl-2 picrylhidrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal).* 2 (1): 52–66

- Hasnah N, Sentia S, Qolbi FH, Yusniwati, 2017. Keragaan Tanaman F1 Hasil Persilangan Mentimun Asal Padang Dengan Beberapa Genotipe Mentimun (*Cucumis sativus* L.). Prosiding Seminar Nasional PERIPI; 2017 oktober 3; Bogor : 435-42
- Hodgman MJ, Garrard AR.2012. A Review of Acetaminophen Poisoning. *Critical Care Clinics*. 28:499-516.
- Hrapkiewicz, Karen, Colby L, Denison P. 2013. *Clinical Laboratory Animal Medicine an Introduction Fourth Edition*. Wiley Blackwell: UK.
- Ibrahim T, Agnihotri S, Agnihotri AK. 2013. Paracetamol Toxicity-An Overview. *Emergency Medicine*. 3(6):1-3
- Imig JD, Ryan MJ. 2013. Immune and Inflammatory Role in Renal Disease. *HHS Public Access*. 3(2): 957-76
- Irianto, Armyn AAU, Hijriansyah LOAH, Hermilasari, Subair H. 2020. Studi In Vitro dan In Silico Efektivitas Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*) dalam Menurunkan Hipertensi. *Nusantara Medical Science Journal*. 5(2):61-70
- Istiyani C, Widyarini S. 2015. Pengaruh Pemberian Berbagai Dosis Paracetamol Pada Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Wistar. [Skripsi], Yogyakarta : Universitas Gajah Mada
- Kartika L, Ardana M, Rusli R. 2020. Aktivitas Antioksidan Tanaman Genus *Artocarpus*. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences; 2020 Desember 11-2; Samarinda: Universitas Mulawarman*.
- Keswanty AM. 2021. Pengaruh Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Terhadap Jumlah Sel Leydig Mencit Jantan Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. [Skripsi]. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
- Khristian E, Ineriati D. 2017. *Sitohistoteknologi*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta
- Lestari SMA. 2021. Pengaruh Ekstrak Daun Samarinda (*Carissa carandas* Linn) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. [Skripsi]. Medan : Universitas Islam Negeri Sumatera Utara
- Mazer M, Perrone J. 2008. Acetaminopheninduced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*. 4(1):2-6.
- McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. 2018. Long Term Adverse Effect of Paracetamol- a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 84(10): 2218-30
- Meenatchi P, Purushothaman A, Maneemegalai S. Antioxidant, antiglycation and insulinotrophic properties of *Coccinia grandis* (L.) in vitro: Possible role in prevention of diabetic complications. *Journal of Traditional and Complimentary Medicine*. 2017;7(1):54-64.

- Mescher AL. 2012. Histologi Dasar Junqueira edisi 12. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Nani S, Widdhi B, Simbala H. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (*Areca Vestiaria*) Terhadap Gambaran Makroskopis Organ Ginjal Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 6(3):74-82
- Ndagu LF, Arjana AAG, Berata IK. 2013. Madu Berefek protektif Terhadap Infiltrasi Sel Radang dan Perdarahan Ginjal Akibat Induksi Aspirin. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2(1): 102-114
- Nuari NA, Widayati D. 2017. Gangguan Pada Sistem Perkemihan & Penatalaksanaan Keperawatan. Yogyakarta: Deepublish.
- Nimah K. 2015. Pengaruh Masker Buah Asam Jawa Terhadap Jenis Kulit Berminyak. [skripsi]. Semarang: Universitas Negeri Semarang.
- Oktoriadi. 2015. Karakterisasi Morfologis Mentimun Papasan (*Coccinia Grandis*) Di Gedung Meneng Bandar Lampung. [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung
- Pakravan N, Bateman DN, Goddard J. 2007. Effect of acute paracetamol overdose on changes in serum and urine electrolytes. *Br J Clin Pharmacol*. 64(6):824–32.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. 2016. Flavonoid : an overview. *Journal of Nutritional Science*. 5(47): 1-15
- Paulsen HVF, Waschke J. 2019. Sobotta Atlas Anatomi Manusia : Organ interna. Edisi 24. Jakarta : Elsevier.
- Pattanayak SP, Priyashree S. 2009. In vivo antitussive activity of *Coccinia grandis* against irritant aerosol and sulfur dioxide-induced cough model in rodents. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 4: 84-7.
- Pekamwar SS, Kalyankar TM, Kokate SS. 2013. Pharmacological Activities of *Coccinia grandis*: Review. *J. Appl. Pharmaceutical Science*. 3(5): 114-9.
- Raja MA, Sushma KD, Banji D, Rao KNV, Selvakumar D. 2014. Evaluation of Standardisation Parameters, Pharmacognostic Study, Preliminary Phytochemical Screening and In Vitro Antidiabetic Activity of *Coccinia indica* Fruits as per WHO guidelines. *Indian J. Pharm. and Biol. Research* 2 (3): 54-64
- Rohman A. 2015. Pengaruh Konsentrasi Indolebutyric Acid (Iba) Terhadap Pertumbuhan Setek Mentimun Papasan (*Coccinia grandis*). SKRIPSI. Bandar Lampung : Universitas Lampung.
- Safrida. 2020. Anatomi dan Fisiologi Manusia. Banda Aceh: Syiah Kuala University Press.

- Sakharkar P, Chauhan B. 2017. Antibacterial, antioxidant and cell proliferative properties of *Coccinia grandis* fruits. *Avicenna J Phytomed* . 7(4) : 295-307
- Sengupta P. 2013. The Laboratory Rat: Relating Its Age with Human's. *Int J Prev Med*. 4:624-30.
- Setiati S, Alwi L, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 1. Edisi 6. Jakarta : Internal Publishing
- Sharp P, Villano J. 2012. *The Laboratory Rat: 2 nd Edition*. CRC Press: Boca Raton.
- Sherwood L.2018. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Edisi 9. Jakarta :EGC
- Sudira IW, Merdana IM, Winaya IBO, Purnayasa IK. 2018. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih Diberikan Ekstrak Sarang Semut Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Buletin Veteriner Udayana*. 11 (2) : 136-42.
- Suparman IP, Sudira IW, Berata IK. 2013. Kajian Ekstrak Daun Kedondong (*Spondias dulcis* G.Forst.) Diberikan Secara Oral Pada Tikus Putih Ditinjau Dari Histopatologi Ginjal. *Jurnal Buletin Veteriner Udayana*. 5(1) :49-56
- Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. 2004. Practice Guidelines For The Renal Biopsy. *Modern Pathology Journal*. 17 :1555-63
- Vadivu R, Krithika A, Bipab C, Dedeepya P, Shoeb N, Lakshmi KS. 2008. Evaluation of Hepatoprotective activity of the fruits of *Coccinia grandis* L. *International Journal of Health Research*. 1(3):163-8
- Zulizar 2013. Pengaruh Parasetamol Dosis Analgesik Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Media Medika Muda*.