

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH TIMUN
PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI
HEPAR TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR
Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

(Skripsi)

Oleh

NAHRASSYIAH RAHMA PUTRI

2018011029



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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH
TIMUN PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR
Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

Oleh

NAHRASSYIAH RAHMA PUTRI

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



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

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH TIMUN PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Nama Mahasiswa : Nahrassyiah Rahma Putri

No. Pokok Mahasiswa : 2018011029

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



dr. Waluyo Rudiyanto, M. Kes., Sp. KKL.
NIP. 197610292003121002


Pembimbing II



dr. Rani Himayani, Sp. M.
NIP. 198312252009122004

MENGETAHUI

2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

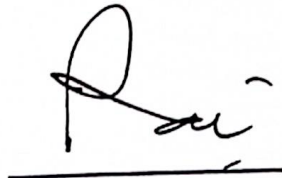
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Waluyo Rudiyanto, M. Kes.,
Sp. KKLK.

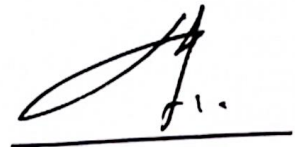


Sekretaris : dr. Rani Himayani, Sp. M.



Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. dr. Susianti, M. Sc.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 13 Februari 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

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

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

Bandar Lampung, 13 Februari 2024

Pembuat pernyataan,



Nahrassyiah Rahma Putri

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Nahrassyiah Rahma Putri, lahir di Bandar Lampung pada tanggal 23 November 2001, sebagai anak kedua dari pasangan Alm. Bapak Zulfata, S. E. dan Ibu Nurazmi, S. Pd. Penulis memiliki satu saudara kandung laki-laki, yaitu Muhammad Zidane Al Bana, S.T.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak di TK Al Kautsar Bandar Lampung pada tahun 2008, Sekolah Dasar diselesaikan di SD Al Kautsar Bandar Lampung pada tahun 2014, Sekolah Menengah Pertama diselesaikan di SMP Al Kautsar Bandar Lampung pada tahun 2017, di tahun yang sama penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Al Kautsar Bandar Lampung dan dinyatakan lulus pada tahun 2020.

Penulis kemudian terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung pada tahun 2020 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjalani masa perkuliahan, penulis aktif dalam kegiatan organisasi CIMSA FK Unila sebagai *Fundraising and Merchandise Coordinator SCORP* pada periode 2021/2022 dan 2022/2023. Pada periode yang sama, penulis juga mengikuti Lembaga Kemahasiswaan (LK) LUNAR FK Unila sebagai anggota divisi *Business and Management* sekaligus menjadi asisten praktikum bidang histologi FK Unila.

Karya tulis ini aku persembahkan kepada Ayah dan Bunda tercinta, Abang tersayang, Keluarga, dan Sahabat atas segala doa serta dukungannya selama ini

Puji Syukur kepada Allah SWT yang senantiasa melimpahkan cinta dan kasih sayang-Nya yang tak terhingga melalui mereka

SANWACANA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT, rahmat, nikmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Timun Papanan (*Coccinia grandis*) terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol”. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan, masukan, bantuan, dorongan kritik serta saran dari banyak pihak. Penulis dengan ini ingin menyampaikan ucapan rasa 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. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO, selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Waluyo Rudiyanto, M. Kes., Sp. KKLP., selaku Pembimbing I dan Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing, mengarahkan, memberikan ilmu, kritik, saran, serta nasihat kepada penulis selama proses penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Rani Himayani, Sp. M., selaku Pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing, mengarahkan, memberikan ilmu, kritik, saran, serta nasihat kepada penulis selama proses penyelesaian skripsi ini;
6. Dr. dr. Susianti, M. Sc., selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam memberikan masukan, ilmu, kritik, saran, serta nasihat yang sangat bermanfaat kepada penulis selama proses penyelesaian skripsi;

7. Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama penulis menempus proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu penulis selama menempuh perkuliahan dan proses penyelesaian skripsi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
9. Ayahanda tercinta, Alm. Zulfata, S. E., terima kasih yang tidak terhingga penulis ucapkan atas seluruh perhatian, nasihat, dan dukungan yang selalu diberikan. Terima kasih karena telah menjadi alasan dan sumber kekuatan penulis dalam meraih cita-cita. Terima kasih atas didikan dan doa yang selalu diberikan hingga penulis dapat berada di titik ini;
10. Ibunda tercinta, Nurazmi, S. Pd. Terima kasih yang tidak terhingga penulis ucapkan atas seluruh perhatian, dukungan, doa, dan semangat yang tidak putus diberikan kepada penulis. Terima kasih karena telah menjadi sumber kekuatan penulis dalam meraih cita-cita. Terima kasih atas didikan dan doa yang selalu diberikan hingga penulis dapat berada di titik ini;
11. Kakak tercinta, Muhammad Zidane Al Bana, S. T., terima kasih karena telah menjadi kakak terbaik untuk penulis. Terima kasih karena selalu memberikan dukungan, nasihat, dan saran terhadap penulis;
12. Sahabat-sahabatku, KESEBELASAN, terima kasih Zheva, Bilbil, Falda, Brigitta, Auls, Lintang, Mine, Angel, Genta, dan Nanad atas dukungan dan canda dan tawa. Terima kasih telah senantiasa menemani penulis sejak berada di semester awal perkuliahan hingga saat ini dan semoga berakhir terus-menerus;
13. Tim Tikus Papasan: Rere, Fadilah, dan Salman, terima kasih telah melalui suka-duka penelitian bersama. Terima kasih telah senantiasa membantu dan mendukung penulis selama proses penggarapan skripsi dan proses penelitian;
14. DPA 18 (F18ULA), terima kasih telah menjadi wadah pertama penulis di perkuliahan dalam berbagi keluh kesah, bermain, dan senantiasa mendukung penulis;
15. CIMSA FK Unila, terima kasih telah memberikan kenangan dan pengalaman yang sangat berharga bagi penulis di masa perkuliahan. Terima kasih atas canda-tawa, pembelajaran, dan kesempatannya sehingga penulis dapat menambah

- wawasan dan keterampilan penulis;
16. Teman-teman SCORP CIMSA FK Unila, LCORP Matchalatte & Klepon atas kebersamaan dalam mengukir memori indah dan pengalaman bersama selama menjabat;
 17. Keluarga Besar LUNAR yang telah memberikan pembelajaran dan pengalaman penuh kesan selama penulis mengukir prestasi di FK Unila;
 18. Keluarga Besar Asisten Praktikum Histologi (dr. Susianti, dr. Waluyo Rudianto, dr. Nurul Utami, Bu Selvi, Pak Bayu, dan teman-teman sejawat Asisten Praktikum Histologi 2022/2023) yang telah memberikan banyak ilmu, pengalaman, inspirasi yang sangat berharga bagi penulis;
 19. Sahabat tercinta, Adzkia. Terima kasih telah senantiasa menemani penulis dalam berbagi cerita, keluh kesah, dan canda-tawa dari dulu hingga sekarang;
 20. Terima kasih untuk seluruh teman-teman Angkatan 2020 “T20MBOSIT” karena telah menemani dan menjadi teman seperjuangan selama ini;
 21. Seluruh pihak yang telah ikut membantu penulis dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan seluruhnya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 13 Februari 2024
Penulis,

Nahrassyiah Rahma Putri

ABSTRACT

THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF *Coccinia grandis* FRUITS ON LIVER HISTOPATHOLOGY OF MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley STRAINS INDUCED BY PARACETAMOL

By

NAHRASSYIAH RAHMA PUTRI

Background: The liver is an organ that plays an important role in protecting the body from potentially toxic substances such as drugs. The most frequently consumed drug that causes liver damage is paracetamol. *Coccinia grandis* is one of Indonesian medicinal plants that can be used as a hepatoprotector due to contains various natural antioxidant compounds which are considered capable of reducing liver damage.

Methods: Laboratory experimental with a post test only control group design. Subjects were 25 rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley which were divided into 5 groups, namely KN (aquadest), K(-) (paracetamol 250 mg/KgBW), P1, P2, P3 given paracetamol at the same dose (250 mg/KgBW) and ethanol extract of *Coccinia grandis* fruits at a dose of 125 mg/KgBW, 250 mg/KgBW, and 500 mg/KgBW for 10 days.

Results: The phytochemical test results of the extract were positive for flavonoids, saponins, tannins, terpenoids, alkaloids, and phenolics. The average results of histopathological damage to the liver of rats in KN:1.04±0.09; K(-):2.88±0.54; P1:1.80±0.80; P2:1.32±0.52; P3:1.16±0.19. *Kruskal-Wallis* test ($p=0.000$), *Post Hoc Mann-Whitney* test, there were significant differences between P1-P3 and KN with K(-), P1, P2, P3 ($p<0.005$).

Conclusion: There is an effect of administering ethanol extract of *Coccinia grandis* fruits on the appearance and reduction of histopathological damage to the liver of Sprague-Dawley rats induced by paracetamol.

Keywords: *Coccinia grandis*, histopathology, liver, paracetamol

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH TIMUN PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

NAHRASSYIAH RAHMA PUTRI

Latar Belakang: Hepar merupakan organ yang berperan penting dalam melindungi tubuh dari zat-zat yang berpotensi toksik seperti obat. Obat penyebab kerusakan hepar yang paling sering dikonsumsi adalah parasetamol. Timun papasan merupakan salah satu tanaman obat Indonesia yang dapat dimanfaatkan sebagai hepatoprotektor karena mengandung berbagai senyawa antioksidan alami yang dinilai mampu mengurangi kerusakan hepar.

Metode: Desain penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design*. Subjek penelitian adalah 25 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu KN (akuades), K (-) (parasetamol 250 mg/KgBB), P1, P2, P3 diberikan parasetamol dengan dosis yang sama (250 mg/KgBB) dan ekstrak buah timun papasan dosis 125 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB selama 10 hari.

Hasil: Hasil uji fitokimia positif pada flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, alkaloid, dan fenolik ekstrak etanol buah timun papasan. Hasil rerata kerusakan histopatologi hepar pada KN: $1,04 \pm 0,09$; K (-): $2,88 \pm 0,54$; P1: $1,80 \pm 0,80$; P2: $1,32 \pm 0,52$; P3: $1,16 \pm 0,19$. Uji *Kruskal-Wallis* ($p=0,000$) dan *Post Hoc Mann-Whitney* terdapat perbedaan yang bermakna P1-P3 dan KN dengan K(-), P1, P2, P3 ($p<0,005$).

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap gambaran dan penurunan kerusakan histopatologi hepar tikus galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: *Coccinia grandis*, hepar, histopatologi, parasetamol

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Timun Papasan (<i>Coccinia grandis</i>)	7
2.1.1 Taksonomi.....	8
2.1.2 Morfologi	8
2.1.3 Khasiat (Efek Hepatoprotektif)	9
2.2 Gambaran Umum Hepar	11
2.3 Histopatologi Hepar	15
2.4 Parasetamol	17
2.5 Pengaruh Parasetamol terhadap Hepar	18
2.6 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague-Dawley	20
2.7 Kerangka Teori.....	21
2.8 Kerangka Konsep	23
2.9 Hipotesis	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Desain Penelitian	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.2.1 Tempat Penelitian.....	24
3.2.2 Waktu Penelitian	24

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	25
3.3.1 Populasi Penelitian	25
3.3.2 Sampel Penelitian	25
3.3.3 Teknik Sampling	26
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	28
3.4.1 Kriteria Inklusi	28
3.4.2 Kriteria Eksklusi	28
3.5 Variabel Penelitian	28
3.5.1 Variabel Bebas (<i>Independent</i>)	28
3.5.2 Variabel Terikat (<i>Dependent</i>)	28
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	29
3.6.1 Alat	29
3.6.2 Bahan	29
3.7 Definisi Operasional	30
3.8 Prosedur Penelitian	31
3.8.1 Metode Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan	31
3.8.2 Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan	31
3.8.3 Prosedur Pemberian Dosis Parasetamol	32
3.8.4 Prosedur Perlakuan pada Tikus	32
3.8.5 Prosedur Pengambilan Organ Hepar	33
3.8.6 Prosedur Pembuatan Preparat	34
3.9 Alur Penelitian	36
3.10 Pengolahan dan Analisis Data	37
3.10.1 Pengolahan Data	37
3.10.2 Analisis Data	37
3.11 Etika Penelitian	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Hasil Penelitian	38
4.1.1 Uji Fitokimia	38
4.1.2 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih	42
4.1.3 Analisis Histopatologi Hepar Tikus	46
4.2 Pembahasan	50
4.2.1 Uji Fitokimia	50
4.2.2 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih	53
4.3 Keterbatasan Penelitian	57

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan.....	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	67

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Taksonomi Timun Papasan (<i>Coccinia grandis</i>).....	8
2.2 Nilai Obat Timun Papasan (<i>Coccinia grandis</i>).....	9
2.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Timun Papasan	10
2.4 Taksonomi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	20
3.1 Definisi Operasional.....	30
4.1 Hasil Uji Fitokimia Kualitatif	38
4.2 Rerata Skor Kerusakan Hepar	46
4.3 Hasil Rerata Skor Gambaran Histopatologi Hepar	47
4.4 Analisis <i>Saphiro-Wilk</i> dan <i>Kruskal Wallis</i>	48
4.5 Uji Homogenitas Varians Kerusakan Hepar (<i>Levene</i>).....	49
4.6 Analisis Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i>	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Timun Papasan (<i>Coccinia grandis</i>).....	7
2.2 Histologi Hepar Normal.....	14
2.3 Struktur Kimia Parasetamol.....	18
2.4 Kerangka Teori.....	22
2.5 Kerangka Konsep.....	23
3.1 Teknik Sampling.....	27
3.2 Alur Penelitian.....	36
4.1 Hasil Uji Fitokimia Saponin.....	39
4.2 Hasil Uji Fitokimia Steroid.....	39
4.3 Hasil Uji Fitokimia Terpenoid.....	40
4.4 Hasil Uji Fitokimia Tanin.....	40
4.5 Hasil Uji Fitokimia Alkaloid.....	41
4.6 Hasil Uji Fitokimia Flavonoid.....	42
4.7 Hasil Uji Fitokimia Fenolik.....	42
4.8 Gambaran Histologi Kelompok KN.....	43
4.9 Gambaran Histologi Kelompok K (-).....	43
4.10 Gambaran Histologi Kelompok P1.....	44
4.11 Gambaran Histologi Kelompok P2.....	45
4.12 Gambaran Histologi Kelompok P3.....	45
4.13 Grafik Rerata Tingkat Kerusakan Hepar.....	48

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan organ yang keberadaannya menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen tubuh manusia dan berperan penting sebagai pusat metabolisme dengan berbagai fungsinya yang kompleks di dalam tubuh. Kompleksitas fungsi dari hepar tersebut ditandai dari perannya dalam proses metabolisme, pencernaan, imunologis, detoksifikasi, dan pengatur sintesis plasma protein dalam tubuh. Salah satu peran penting dari hepar adalah sebagai lokasi utama metabolisme yaitu terlibat dalam proses biotransformasi zat kimia yang berpotensi toksik seperti obat (Kumala & Noer, 2017; Sherwood, 2018).

Proses biotransformasi obat dapat berlangsung dengan mengubah metabolit yang bersifat larut dalam lemak (lipofilik) menjadi metabolit yang lebih larut dalam air (hidrofilik) sehingga proses ekskresi dapat berlangsung cepat melalui empedu dan urin. Fungsi fisiologis tersebut apabila dilakukan terus-menerus memungkinkan terjadinya disfungsi pada hepar. Kerusakan atau disfungsi hepar dalam hal ini dikenal dengan istilah *drug-induced liver injury* (DILI) yang terjadi akibat pemberian suatu obat secara tidak rasional yaitu melebihi dosis terapeutik (overdosis) atau digunakan dalam jangka waktu lama (Kumala & Noer, 2017; Bashir *et al.*, 2022).

Penyebab DILI umumnya berasal dari xenobiotik atau zat asing yang masuk ke dalam tubuh seperti zat kimia, obat-obatan, atau zat karsinogenik. Spektrum gejala DILI berdasarkan derajat keparahannya sangat luas dimulai dari yang bersifat asimtomatik hingga muncul tanda kegagalan hepar seperti *jaundice*, asites, delirium, mual, dan muntah. Zat xenobiotik penyebab DILI

yang paling sering digunakan masyarakat sebagai obat adalah parasetamol atau asetaminofen (Andrade *et al.*, 2019; Anindyaguna *et al.*, 2022).

Parasetamol merupakan obat yang sangat familiar di kalangan masyarakat karena kegunaannya yang cukup luas sebagai obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) (Ayoub, 2021). Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2022), parasetamol merupakan obat yang paling banyak dikonsumsi di Indonesia dengan permintaan sebesar 9.000 ton per tahun. Persentase obat yang paling banyak dikonsumsi masyarakat umum sebagai pengobatan lini pertama adalah parasetamol dengan persentase sebesar 38,2%, kemudian diikuti oleh obat golongan OAINS sebesar 29,1%, Antibiotik sebesar 16,9%, Obat herbal sebesar 6,7%, dan obat lain-lain sebanyak 9,1% (Jurnalis, *et al.*, 2015). Obat ini memiliki efek antipiretik-analgetik yang umum digunakan oleh sebagian besar individu dengan berbagai sediaan seperti tablet, sirup, injeksi, supositoria, serta dapat juga dijadikan bahan campuran terhadap obat lain (Yoon *et al.*, 2016). *World Health Organization* (WHO) juga menetapkan dan merekomendasikan parasetamol sebagai lini pertama untuk terapi farmakologis nyeri akut maupun kronis (Roberts *et al.*, 2016).

Penggunaan parasetamol yang berlebihan dan terus-menerus akan mengakibatkan hepatotoksisitas yaitu pemberian dosis lebih dari 4 – 6 gram per hari dan lebih dari 12 gram dalam kurun waktu tertentu. Dosis yang melebihi batas normal ini menyebabkan terbentuknya akumulasi metabolit reaktif toksik *N-asetil-p-benzo-quinon imine* (NAPQI) dan radikal bebas melalui proses biotransformasi oleh enzim sitokrom P450 dengan bantuan isoenzim CYP2E1. Pada kondisi fisiologis, NAPQI akan dihilangkan melalui fase konjugasi dari senyawa xenobiotik pada parasetamol oleh *glutathione-sulfohidroksil* (GSH). Namun, penggunaan parasetamol dalam dosis besar dan dalam jangka waktu yang lama akan membuat NAPQI semakin banyak dan tidak sebanding dengan kadar GSH di dalam hepar sehingga akan terjadi akumulasi NAPQI. Terbentuknya metabolit reaktif toksik dan radikal bebas akibat overdosis parasetamol dapat mengganggu integritas membran sel dan mengakibatkan

nekrosis atau kerusakan hepar (Rianyta & Utami, 2013; Anindyaguna *et al.*, 2022).

Angka kejadian overdosis akibat parasetamol di beberapa negara umumnya cukup tinggi. Data kasus overdosis obat di Inggris melaporkan bahwa sebagian besar kasus diakibatkan oleh penggunaan parasetamol atau obat lain yang mengandung campuran parasetamol di dalamnya (Galistiani *et al.*, 2014). Insidensi gagal hepar akut atau bisa disebut dengan *acute liver failure* akibat parasetamol di Inggris mencapai 2.163 kasus atau 65% dari total kasus *acute liver failure* dengan 147 kasus berlanjut pada transplantasi hepar dan 778 kasus berlanjut pada kematian. Penyebab utama DILI di Amerika Serikat diakibatkan oleh parasetamol dengan 120 kasus atau 39% dari total kasus *acute liver failure* yaitu 6% berlanjut pada transplantasi dan 27% pada kematian (Rotundo & Pysopoulos, 2020).

Menurut penelitian yang dilakukan Robiyanto *et al.*, (2019), menunjukkan bahwa parasetamol termasuk ke dalam kategori A sebagai obat yang secara jelas menyebabkan kerusakan pada hepar secara langsung atau idiosinkratik dengan lebih dari 50 kasus berdasarkan *likelihood score*. Penelitian lain yang dilakukan di Indonesia oleh Cinthya *et al.*, (2012) juga menunjukkan bahwa tingkat penggunaan obat penginduksi penyakit hepar masih tergolong tinggi dengan persentase sebesar 80,4% yaitu obat penginduksi kerusakan hepar yang paling banyak digunakan adalah parasetamol (22%), ranitidin (21,6%), dan pantoprazol (17,4%) sehingga untuk menghindari efek samping pemberian parasetamol, diperlukan pemberian hepatoprotektor yang dapat melindungi hepar. Hepatoprotektor yang dapat dipilih sekaligus menjadi alternatif pengobatan modern yaitu dengan memanfaatkan tanaman alam Indonesia sebagai obat tradisional atau obat herbal (Lesiasel, 2013).

Obat tradisional atau obat herbal yang sudah ada sejak dahulu, dilakukan secara turun-temurun oleh masyarakat Indonesia sebagai alternatif pengobatan modern dan memiliki beberapa manfaat bagi tubuh. Minat masyarakat terhadap obat

tradisional masih cukup tinggi sehingga obat tradisional di Indonesia terus dikembangkan dan memiliki berbagai macam variasi. Namun, masyarakat seringkali mengonsumsi obat tradisional tanpa memperhatikan fungsi serta dosis obat yang tepat sehingga kerap kali menimbulkan efek toksik bagi tubuh. Minimnya pengetahuan masyarakat dan ketidaklengkapan informasi mengenai tanaman alam sebagai obat tradisional masih menjadi hambatan bagi konsumen obat tradisional sampai saat ini (Lesiasel, 2013).

Berdasarkan hal tersebut, pengembangan suatu obat tradisional perlu mengikuti serangkaian pengujian, yaitu uji pra-klinik dan uji klinik sesuai dengan kesepakatan peraturan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) untuk menjamin efektivitas dan keamanan konsumsi obat sebelum disebarluaskan sehingga dapat menjadi alternatif obat modern bagi masyarakat (Rahmatini, 2015). Tanaman alam yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional di Indonesia sangatlah beragam dan memiliki manfaatnya masing-masing. Salah satu bahan alami dari tanaman obat yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor adalah ekstrak buah timun papasan (*Coccinia grandis*) (Hossain *et al.*, 2014).

Timun papasan (*Coccinia grandis*) bermanfaat sebagai antioksidan, antibiotik, antivirus, *anti-inflammatory*, antikanker, antialergi, maupun pencegah osteoporosis (Ahmad *et al.*, 2015). Tanaman alam ini memiliki berbagai zat antioksidan alami yang tersebar pada bagian akar, daun, maupun buahnya (Alagar *et al.*, 2014). Berdasarkan uji analisis fitokimia kualitatif, ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, dan saponin yang berperan sebagai agen antioksidan alami (Sakharkar & Chauhan, 2017).

Pada penelitian lain terkait uji fitokimia kuantitatif ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*), didapatkan bahwa kadar senyawa antioksidan tertinggi yang terkandung dalam buah ini didominasi oleh senyawa flavonoid dengan kadar total sebesar 5.0900 mg/100 mg ekstrak kering (Shrivastava, 2019). Flavonoid yang terkandung dalam buah timun papasan (*Coccinia*

grandis) merupakan senyawa aktif dari metabolit sekunder yang memiliki berbagai bioaktivitas dan manfaat yang kompleks bagi kesehatan. Perannya sebagai antioksidan dinilai mampu mengurangi kerusakan pada hepar karena memiliki efek untuk mereduksi radikal bebas hasil biotransformasi obat yang terus-menerus sehingga dapat meminimalisasi efek hepatotoksisitas, salah satunya toksisitas akibat penggunaan parasetamol (Pekamwar *et al.*, 2013).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Vadivu *et al.*, (2010) telah diteliti mengenai aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol buah *Coccinia grandis* terhadap hepatotoksisitas CCl₄ sebagai penginduksi tikus percobaan yang dibuktikan dengan menurunnya kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), dan bilirubin sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan (*Coccinia grandis*) terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang diinduksi Parasetamol.”

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dan dan latar belakang masalah yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

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

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

2. Untuk mengetahui pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat menambah ilmu pengetahuan terutama dalam bidang ilmu kedokteran farmakologi dan histopatologi.

1.4.2 Manfaat Praktis

a. Bagi Peneliti

Sebagai sarana melakukan penelitian dan wujud penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat memperkaya ilmu pengetahuan dan literatur peneliti.

b. Bagi Instansi

Penelitian ini nantinya dapat dijadikan sebagai sumber kepustakaan yang dapat digunakan dalam proses pembelajaran dan sebagai sumber edukasi kepada masyarakat.

c. Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat dijadikan referensi untuk menambah wawasan masyarakat tentang khasiat dari buah timun papasan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Timun Papasan (*Coccinia grandis*)

Coccinia grandis merupakan jenis tanaman yang termasuk dalam famili Cucurbitaceae. Tanaman ini umumnya dikenal sebagai telachucha, tindora, labu berbuah merah (*scarlet gourd*), dan labu ivy (*ivy gourd*). Timun papasan pertama kali ditemukan di Afrika Tengah, lalu tersebar luas hingga ke Asia, termasuk China, India, Vietnam, Thailand, Malaysia, Indonesia, Papua Nugini, dan sebagian Australia. Penyebaran *Coccinia grandis* mulai tercatat masuk ke wilayah Fiji, Republik Micronesia, Saipan, Guam, Hawaii, Samoa, Tonga, Kepulauan Marshall, dan Vanuatu (Alagar *et al.*, 2014; Pekamwar *et al.*, 2013).

Nama ilmiah lain yang dimiliki timun papasan, yaitu *C. indiaca*, *C. cordiflora*, dan *C. grandis*. Pada “*Flora of Java*,” timun papasan memiliki satu nama ilmiah, yaitu *C. grandis* (L.) Voight dan sinonimnya adalah *C. cordiflora* Auct non. Cogn. Daerah Jawa, tumbuhan ini dikenal dengan nama kemarongan, bangsa Melayu biasa menyebutnya timun papasan, dan pada suku Aceh biasa menyebut tanaman ini sebagai timun tai tikus (Hossain *et al.*, 2014).



Gambar 2.1 Timun Papasan (*Coccinia grandis*)

2.1.1 Taksonomi

Taksonomi timun papasan (*Coccinia grandis*) tercantum dalam tabel 2.1 (Pekamwar *et al.*, 2013).

Tabel 2.1 Taksonomi Timun Papasan (*Coccinia grandis*)

Taksonomi <i>Coccinia grandis</i>	
Kingdom	Plantae
Divisi	Magnoliopsita
Kelas	Magnoliophyta
Ordo	Violales
Famili	Cucurbitaceae
Genus	Coccinia
Spesies	<i>Coccinia grandis</i>

Sumber: (Pekamwar *et al.*, 2013).

2.1.2 Morfologi

Tanaman timun papasan (*Coccinia grandis*) merupakan tanaman tahunan yang panjangnya dapat mencapai 20-30 meter. Famili Cucurbitaceae ini menjalar atau merambat dengan sulur dan memiliki akar yang berumbi. Batangnya menjalar memanjang dan berwarna hijau ketika muda, sedangkan pada saat tua berbintik putih dan berkayu. Jenis daun timun papasan menjari, berbentuk hati, bertepi halus, bergerigi kemerahan, dan berburik (Alagar *et al.*, 2014).

Helai daun membujur atau hampir membulat, kedudukan tangkai berselang-seling dengan jarak 1-5 cm. Panjang daun 3-12 cm dan lebarnya 3-15 cm dengan bentuk daun 3-5 lobus. Berbunga aksilar, memiliki lima kelopak dengan panjang kelopak 6 mm, mahkota berbentuk lonceng, Buah timun papasan (*Coccinia grandis*) memanjang berbentuk lonjong atau hampir membulat dengan panjang 3-7 cm dan lebar sekitar 1-3,5 cm, berwarna hijau dengan garis putih saat muda, dan menjadi merah setelah matang dan memiliki banyak biji. Biji tanaman ini asimetris, pipih, dengan ukuran 6 mm x 3 mm, dengan tepi yang tebal dan berlekuk (Alagar *et al.*, 2014; Pekamwar *et al.*, 2013).

2.1.3 Khasiat (Efek Hepatoprotektif)

Timun papasan (*Coccinia grandis*) pada umumnya dikonsumsi dalam masakan Asia sebagai sayuran, baik dikonsumsi segar maupun sebagai olahan makanan. Selain dikonsumsi sebagai bahan dari masakan, timun papasan juga dikenal dalam pengobatan tradisional. Hampir setiap bagian dari tanaman timun papasan dimulai dari bagian daun, buah, batang, hingga akarnya dapat dimanfaatkan karena memiliki berbagai nilai obat (*medicinal value*) yang dapat dilihat pada tabel 2.2 (Pekamwar *et al.*, 2013).

Tabel 2.2 Nilai Obat Timun Papasan (*Coccinia grandis*)

Bagian Tanaman	Nilai Obat
Daun	Antidiabetik, larvisidal, gangguan saluran cerna, sensasi sejuk pada mata yang teriritasi, gonore, hipolipidemia, penyakit kulit, dan infeksi saluran kemih.
Buah	Hepatoprotektif, analgetik, antipiretik, hipoglikemik, tuberculosis, eczema, dan <i>anti-inflammatory</i> .
Batang	Antispasmodik, ekspektoran, bronkitis, asma, infeksi saluran kemih, penyakit kulit, dan gangguan pencernaan.
Akar	Hipoglikemik, antidiabetik, infeksi saluran kemih, nyeri sendi, dan penyakit kulit.

Sumber: (Pekamwar *et al.*, 2013).

Buah timun papasan (*Coccinia grandis*) mengandung berbagai macam zat aktif yang dapat bermanfaat secara medis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sakharkar & Chauhan (2017), analisis uji fitokimia dari ekstrak etanol pada buah timun papasan (*Coccinia grandis*) didapatkan kandungan agen antioksidan, seperti flavonoid, alkaloid, steroid, terpenoid, tanin, dan saponin yang dapat dilihat pada tabel 2.3. Pada penelitian lain terkait uji fitokimia kuantitatif ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*), didapatkan bahwa kadar senyawa antioksidan tertinggi yang terkandung dalam buah timun papasan (*Coccinia grandis*) didominasi oleh senyawa flavonoid dengan kadar total sebesar 5.0900 mg/100 mg ekstrak kering (Shrivastava, 2019).

Tabel 2.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Buah Timun Papanan

Tes	Ekstrak Aqueous	Ekstrak Etanol	Ekstrak Aseton
Karbohidrat	(+)	(-)	(-)
Alkaloid	(-)	(+)	(-)
Glikosida Jantung	(+)	(-)	(-)
Flavonoid	(-)	(+)	(+)
Tanin	(-)	(+)	(-)
Saponin	(+)	(+)	(-)
Terpernoid	(+)	(+)	(-)
Steroid	(-)	(+)	(-)

Keterangan: (+) Menandakan Ada, (-) Menandakan Tidak Ada

Sumber: (Sakharkar & Chauhan, 2017).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Vadivu *et al.* (2010) tentang aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol buah *Coccinia grandis* terhadap hepatotoksisitas CCl₄ sebagai penginduksi tikus percobaan, pemberian 250 mg/kgBB ekstrak etanol buah *Coccinia grandis* secara signifikan dapat mengurangi tingkat bilirubin, SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*), dan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*). Sifat hepatoprotektif ekstrak diduga disebabkan oleh aktivitas antioksidan flavonoid yang terkandung dalam buah tersebut. Flavonoid merupakan agen antioksidan dalam *Coccinia grandis* yang dapat mengganggu pembentukan radikal bebas sehingga menegaskan perannya sebagai hepatoprotektor (Pekamwar *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2020).

Senyawa flavonoid merupakan antioksidan yang berfungsi sebagai pencegah kerusakan vaskular, anti-inflamasi, dan antivirus. Antioksidan ini memiliki dua mekanisme kerja, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Mekanisme kerja senyawa flavonoid secara langsung yaitu dengan memberikan atom hidrogen dari gugus OH (hidroksil) sehingga memiliki kapabilitas dalam mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil dan tidak reaktif lagi. Kerja flavonoid secara tidak langsung meningkatkan stimulasi ekspresi gen antioksidan endogen dengan beberapa proses sehingga gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan dapat meningkat (Engida *et al.*, 2013).

Tanin merupakan senyawa polifenol yang strukturnya terdiri dari gugus *flavan-3-ol* dan terhubung melalui ikatan karbon metana-heksana (C4-C6) atau metana-oktana (C4-C8). Tanin sebagai senyawa metabolit sekunder memiliki efek antioksidan, antidiare, antibakteri, maupun astringen. Aktivitas antioksidan tanin diketahui dapat menangkal efek stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Selain itu, efek antioksidan tanin bekerja dengan cara menstabilkan fraksi lipid dan menghambat proses lipoksigenase (Berawi & Marini, 2018).

Senyawa antioksidan tersebut memiliki gugus OH yang selanjutnya akan disumbangkan ion hidrogennya sehingga dapat mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil. Gugus OH pada senyawa flavonoid dan tanin akan menggantikan glutathion (GSH) yang sebelumnya telah terdepleksi oleh radikal bebas akibat pemberian dosis berlebih parasetamol dan akan membantu konjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat sehingga mengubah metabolit reaktif toksik parasetamol yaitu NAPQI menjadi metabolit non-aktif yang bersifat hidrofilik sehingga mudah diekskresikan melalui urin (Engida *et al.*, 2013).

2.2 Gambaran Umum Hepar

Hepar merupakan organ dengan ukuran terbesar kedua setelah kulit yang berperan sebagai organ metabolik utama dan kelenjar paling berat di tubuh dengan berat sekitar 1,4 kg pada rerata orang dewasa. Organ ini berlokasi di bawah diafragma serta berada di sebagian besar dari regio hipokondria kanan dan epigastrium rongga abdominopelvis. Area hepar tertutup total oleh jaringan ikat tidak teratur padat dan hampir seluruh bagiannya ditutupi oleh peritoneum viserale. Hati atau hepar dibagi menjadi dua lobus utama, yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan memiliki ukuran yang lebih besar dan lobus kiri yang lebih kecil dipisahkan oleh *Ligamentum falciforme* yang merupakan suatu lipatan mesenterium di sebelah ventral (Moore & Agur, 2015; Tortora & Derrickson, 2016).

Hepar secara histologi terdiri dari beberapa komponen, yaitu hepatosit, kanalikulus empedu, dan sinusoid hepar. Hepatosit merupakan sel fungsional utama pada hepar yang bertugas dalam menjalankan fungsi metabolik, sekretorik, dan endokrin. Sel ini merupakan sel epitel khusus dengan 5-12 sisi yang morfologinya membentuk sekitar 80% volume hepar. Susunan hepatosit menyerupai susunan batu bata berbentuk heksagonal yang tersusun secara radier mengelilingi vena sentralis. Beberapa hepatosit saling membentuk susunan kompleks tiga dimensi yang disebut lamina hepar. Lamina hepar merupakan lempeng hepatosit yang strukturnya tidak teratur, bercabang banyak, dan sisi-sisinya dibatasi oleh ruang vaskular ber dinding endotel yang bernama sinusoid hepar (Mescher, 2015; Tortora & Derrickson, 2016).

Kanalikulus empedu merupakan saluran-saluran kecil di antara hepatosit-hepatosit yang bertugas dalam mengumpulkan empedu hasil sekresi hepatosit. Empedu sendiri merupakan cairan kuning kecoklatan atau kuning kehijauan yang dikeluarkan oleh hepatosit sebagai produk ekskretorik dan sekresi pencernaan. Alur sekresi empedu bermula dari kanalikulus, kemudian mengalir ke dalam duktulus biliaris lalu ke duktus biliaris. Duktus-duktus biliaris menyatu dan berakhir membentuk duktus hepatikus kanan serta kiri yang lebih besar dan menyatu kemudian keluar dari hepar sebagai duktus hepatikus komunis. Duktus hepatikus komunis kemudian bergabung dengan duktus sistikus dari kandung empedu untuk membentuk duktus koledokus, lalu dari sini empedu akan masuk ke usus halus untuk berpartisipasi dalam pencernaan (Eroschenko, 2014; Tortora & Derrickson, 2016).

Sinusoid hepar merupakan kapiler darah yang melebar, berliku, dan sangat permeabel sehingga memungkinkan pertukaran zat antara hepatosit dan darah. Celah antara lamina hepar ini dilapisi oleh lapisan tidak utuh sel endotel berfenestra dan mengandung komponen fagosit tetap yang disebut sel Kupffer (Eroschenko, 2014).

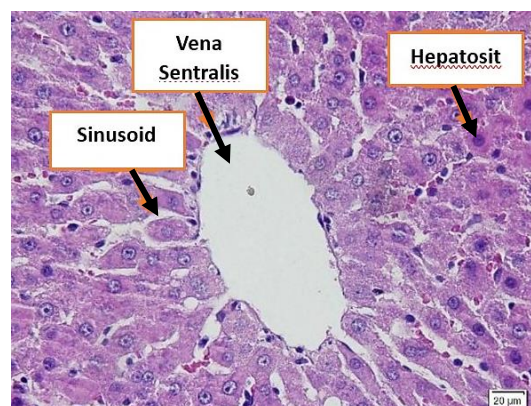
Aliran darah ke hepar diawali dari proses hepar yang menerima darah dari dua sumber. Hepar mendapatkan darah yang kaya akan oksigen dari arteri hepatica, sedangkan dari vena porta hepatica, hepar mendapatkan darah yang terdeoksigenasi dan mengandung nutrien, obat, serta berkemungkinan terdapat mikroba atau toksin yang baru diserap dari saluran cerna. Cabang-cabang arteri hepatica dan vena porta hepatica membawa darah ke dalam sinusoid hepar yang merupakan lokasi sebagian besar nutrien, oksigen, dan zat toksik yang diserap oleh hepatosit. Produk atau hasil yang diproduksi oleh hepatosit dan nutrien yang dibutuhkan oleh sel lain, disekresikan kembali ke darah lalu dialirkan ke vena sentralis, kemudian ke vena hepatica, lalu ke vena kava inferior, dan berakhir di atrium kanan jantung (Paulsen & Waschke, 2015; Tortora & Derrickson, 2016).

Fungsi hepar pada sistem pencernaan bertugas dalam proses sekresi empedu yang diperlukan untuk penyerapan lemak makanan, selain itu hepar juga melakukan berbagai fungsi vital lain menurut Tortora & Derrickson (2016), yaitu:

1. Proses metabolik karbohidrat, hepar dibutuhkan dalam menjaga kadar glukosa darah agar tetap normal. Rendahnya glukosa dalam darah akan memicu hepar dalam mengubah glikogen menjadi glukosa dan mengeluarkan glukosa ke aliran darah, darah yang tinggi kandungan glukosa akan memicu hepar dalam mengubah glukosa menjadi glikogen dan trigliserida dan kemudian disimpan.
2. Proses metabolik lemak, hepatosit akan melakukan beberapa peran, yaitu penyimpanan trigliserida; proses penguraian asam lemak untuk memproduksi ATP; proses sintesis lipoprotein sebagai pengangkut asam lemak, kolesterol, dan trigliserida ke sel tubuh dan dari sel tubuh; kemudian kolesterol tersebut selanjutnya akan menjadi garam empedu.
3. Proses metabolik protein, hepatosit akan membebaskan gugus amin (deaminasi) dari asam amino untuk membentuk ATP, selain itu asam amino juga dapat diubah menjadi karbohidrat atau lemak. Hepatosit juga

menyintesis beberapa protein plasma, seperti albumin, protrombin, fibrinogen, serta globulin alfa dan beta.

4. Proses detoksifikasi atau penguraian zat sisa, obat, hormon, dan zat asing lainnya.
5. Ekskresi bilirubin, hepar menyerap bilirubin yang berasal dari hem eritrosit tua dan disekresikan ke dalam empedu. Bilirubin dalam empedu kemudian dimetabolisme oleh bakteri di usus halus dan diekskresikan melalui feses hasil dari proses defekasi.
6. Tempat penyimpanan vitamin-vitamin tertentu (A, B₁₂, D, E, K) dan mineral (besi dan tembaga), yang dibebaskan oleh hati ketika diperlukan bagian tubuh lain.
7. Proses mengaktifkan vitamin D, hepar bersama kulit dan ginjal ikut serta dalam sintesis bentuk aktif vitamin D.
8. Fagositosis, sel Kupffer hepar memfagosit eritrosit tua, leukosit, dan beberapa bakteri.



Gambar 2.2 Histologi Hepar Normal
(Eroschenko, 2014)

Bagian struktural dan fungsional dari hati terdiri dari tiga bagian utama yang disebut lobulus, yaitu lobulus klasik, asinus hati, dan lobulus portal. Pada lobulus klasik, terdapat pembuluh darah utama yang dikenal sebagai vena sentralis atau vena sentrilobular, serta elemen-elemen penting lainnya seperti komponen trias portal yang terletak di sudut lobulus. Sementara itu, asinus hati adalah area yang menerima pasokan darah dari cabang arteri hati kemudian mengalirkan darahnya menuju vena sentral yang berlawanan (Kierszenbaum &

Tres, 2016). Tiap lobulus hati memiliki 3-6 area portal di bagian pinggirnya, serta sebuah venula yang dikenal sebagai vena sentralis di bagian pusatnya. Trias porta terdiri atas jaringan ikat dengan suatu venula (cabang vena portal), arteriol (cabang arteri hepatica), dan duktus epitel kuboid (cabang duktus biliaris) (Mescher, 2015).

2.3 Histopatologi Hepar

Hepar merupakan jembatan penghubung antara saluran cerna dengan organ-organ lain dalam tubuh karena perannya dalam pemelihara homeostasis metabolisme. Kondisi tersebut membuat hepar rentan terkena jejas oleh sisa metabolit, zat toksik, mikroba, dan jejas karena gangguan sirkulasi (Kumar *et al.*, 2020). Masifnya cadangan fungsional pada hepar dapat memicu terjadinya regenerasi sel yang baik. Hal tersebut dapat mengatasi gejala dari kerusakan hepar yang masih dini. Penyakit hepar yang progresif dapat berupa kerusakan jaringan hepar yang luas, gangguan aliran empedu, dan gangguan sirkulasi darah yang akan menyebabkan gangguan fungsi hepar berat dan mengancam nyawa (Kumar *et al.*, 2020).

Fungsi hepar yang berperan dalam metabolisme dan detoksifikasi sebagian besar obat dan bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh, rentan terhadap jejas akibat obat-obatan serta bahan kimia yang berpotensi toksik. Mekanisme jejas atau kerusakan pada hepar dapat terjadi secara langsung oleh sifat toksik zat tersebut atau melalui mekanisme reaksi imun. Kerusakan hepar yang terjadi akibat sifat toksik terjadi melalui konversi zat xenobiotik menjadi toksin aktif, sedangkan kerusakan hepar melalui mekanisme reaksi imun dapat terjadi seperti aktivitas obat atau metabolit obat yang berperan sebagai haptens, yang akan mengubah protein dalam sel menjadi immunogen (Kumar *et al.*, 2020). Kerusakan hepar dapat diakibatkan oleh efek toksik dari obat, salah satu obat yang umum dikonsumsi dan memiliki efek toksik terhadap hepar adalah parasetamol. Berdasarkan penelitian yang dilaporkan, pemberian dosis parasetamol sebesar 250 mg/kgBB selama 10 hari dapat menyebabkan adanya

kerusakan histologi jaringan hepar yang ditandai dengan adanya kongesti, degenerasi, dan nekrosis hepatosit (Utami *et al.*, 2017; Hawarima *et al.*, 2019).

Struktur mikroskopis hepar normal umumnya memiliki karakteristik berupa sel-sel hepatosit yang berbetuk lempengan dan tersusun radier mengelilingi vena sentralis. Sel hepatosit berbentuk polihedral dengan sitoplasma asidofilik, nukleus sel yang besar, bulat, dan vesikuler dengan nukleolus yang menonjol. Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan hepar akibat toksin yang *reversible* dan sel masih dapat pulih kembali jika paparan toksin dihentikan. Kerusakan sel degenerasi yaitu degenerasi hidropik dan parenkimatososa (Burt *et al.*, 2012; Istikhomah & Lisdiana, 2016).

Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi paling ringan yang ditandai dengan terjadinya sitoplasma yang membengkak dan bergranul. Hal tersebut terjadi akibat ketidakmampuan sel dalam mengeleminasi air sehingga terakumulasi di dalam sel dan organela-organela sel yang turut menyerap air. Hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik memiliki karakteristik berupa pembengkakan pada hepatosit, vakuolisasi sitoplasma, penggumpalan filamen intermediet, pembengkakan mitokondria, dan *blebbing* membran sel. Degenerasi hidropik pada pewarnaan Hematoksin-Eosin tampak bentuk membran plasma yang membulat, sitoplasma jernih, dan timbul gumpalan material sitoplasma eosinofilik yang sebenarnya merupakan gumpalan filamen intermediet (Arifuddin *et al.*, 2016; Istikhomah & Lisdiana, 2016).

Nekrosis adalah kematian jaringan maupun sel yang meliputi terjadinya pembengkakan hepatosit, vakuolisasi, karyolisis, dan pelepasan isi sel. Jaringan nekrosis melibatkan perubahan sitoplasma dan inti menuju kematian sel. Inti sel yang mati umumnya mengalami proses piknosis yaitu terjadi penyusutan dan pepadatan sel, batasnya tidak teratur, dan berwarna gelap. Proses karyoereksis terjadi dengan hancurnya inti sel dan meninggalkan pecahan-pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel. Kemudian terjadi karyolisis yaitu hilangnya

kemampuan inti sel untuk diwarnai dan pada akhirnya menghilang (Burt *et al.*, 2012; Istikhomah & Lisdiana, 2016).

2.4 Parasetamol

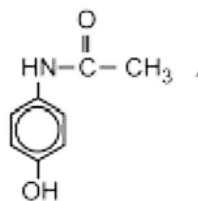
Parasetamol merupakan salah satu obat analgetik-antipiretik yang sangat populer. Terdapat banyak jenis sediaan parasetamol, yaitu tablet, kapsul, sirup, eliksir, suspensi, dan supositoria. Asetaminofen atau parasetamol ini umumnya diberikan dalam bentuk tablet dengan bahan aktif 500 mg atau juga sering dikombinasikan dengan obat lain dalam bentuk formulasi (Sudjadi & Rohman, 2015). Cara pemberian parasetamol dapat diberikan secara oral dengan jenis sediaan tablet 160, 500, 650 mg; tablet kunyah 80 mg; kaplet 160, 500, 650 mg; kapsul 325, 500 mg; eliksir 80, 120, 160 mg/5ml; eliksir 500 mg/5 ml; larutan 80 mg/1,66 ml, 100 mg/ml, kemudian pemberian parasetamol melalui rektum dapat menggunakan sediaan parasetamol supositoria 80, 120, 125, 300, 325, 650 mg (Katzung *et al.*, 2014).

Proses absorpsi parasetamol oral secara farmakokinetik terjadi di usus halus. Pemberian parasetamol yang beriringan dengan makanan akan memperlambat proses absorpsi tersebut. Setelah diberikan secara oral, parasetamol akan mencapai konsentrasi puncak pada plasma dengan durasi 10-16 menit dalam sediaan tablet biasa, sedangkan pada tablet lepas lambat memerlukan waktu 60-120 menit. Konsentrasi rata-rata parasetamol di plasma sebesar 2,1 µg/ml setelah mencapai waktu 6 jam dan sekitar 25% parasetamol dalam darah terikat pada protein plasma. Bioavailabilitas parasetamol cukup tinggi dengan waktu paruh berkisar 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal (Moriarty & Carrol, 2016; Katzung *et al.*, 2014).

Metabolisme parasetamol terjadi di hepar melalui proses glukoronidasi dan sulfasi, yaitu 80% parasetamol dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat menjadi konjugat non toksik. Parasetamol sebagian kecil akan dioksidasi melalui enzim sitokrom P450 yang akan menghasilkan metabolit non toksik berupa *N-acetyl-p-benzo-quinone*

imine (NAPQI). Pada kondisi normalnya NAPQI yang diproduksi dalam jumlah kecil ini akan segera dikonjugasi oleh *gluthation-sulfohidroksil* (GSH) menjadi sistein dan konjugat asam merkapturat. Pemberian dosis yang terlalu besar dan jangka waktu yang lama akan menyebabkan NAPQI yang bersifat toksik tidak dapat terdetoksifikasi seluruhnya oleh GSH hepar sehingga dapat menimbulkan terbentuknya reaksi rantai radikal bebas yang berperan terhadap kerusakan hepar (Sharma & Mehta, 2014; Yoon *et al.*, 2016).

Parasetamol umumnya aman apabila diberikan dalam dosis terapi. Namun, penggunaan parasetamol jangka panjang dapat menyebabkan toksisitas pada hepar. Pemakaian parasetamol yang melebihi dosis terapi juga dapat mengakibatkan peningkatan risiko *acute liver failure* (Jurnalis *et al.*, 2015). Pemberian dosis parasetamol sebanyak 250 mg/kgBB selama 10 hari dapat menyebabkan kerusakan jaringan hepar dalam bentuk kongesti, degenerasi, dan nekrosis (Utami *et al.*, 2017).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Parasetamol
(Józwiak-Bebenista & Nowak, 2014)

2.5 Pengaruh Parasetamol terhadap Hepar

Histopatologi hepar pada sel hepar normal akan tampak gambaran struktur lobular dari sel hepar yang bersih dan *hepatosit single layer* yang menyebar pada daerah sekitar vena sentral dan terdapat sitoplasma yang basofilik pada sel hepatosit. Gambaran hepatotoksisitas, tampak area nekrosis sentrilobular yang luas, degenerasi vakuolar dan infiltrasi sel *inflammatory* (Jurnalis *et al.*, 2015). Perubahan gambaran histopatologi hepar tersebut merupakan salah satu dari akibat induksi parasetamol. Metabolisme parasetamol pada dasarnya terjadi di hepar melalui proses glukoronidasi dan sulfasi, yaitu sebagian besar (80%) parasetamol dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya

dengan asam sulfat menjadi konjugat non toksik. Sebagian kecil parasetamol akan dioksidasi melalui enzim sitokrom P450 lalu menghasilkan metabolit non toksik berupa *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI) yang banyak terdapat di daerah vena sentralis (area sentrilobuler) (Pestalozi, 2014).

Kondisi normal NAPQI ini diproduksi dalam jumlah kecil ini akan segera dikonjugasi oleh *glutathion-sulfohidroksil* (GSH) menjadi sistein dan konjugat asam merkapturat. Namun, pemberian dosis yang terlalu besar dan jangka waktu yang lama akan menyebabkan NAPQI yang bersifat toksik tidak dapat terdetoksifikasi seluruhnya oleh GSH hepar sehingga dapat menimbulkan terbentuknya reaksi rantai radikal bebas. Akumulasi radikal bebas menjadi salah satu mekanisme yang berperan terhadap kerusakan hepar. Radikal bebas dalam jumlah masif akan menimbulkan stres oksidatif yang memicu proses peroksidasi terhadap lipid sehingga terjadi kerusakan pada hepar (Sharma & Mehta, 2014; Yoon *et al.*, 2016).

Kerusakan hepar oleh parasetamol tergantung dari dosis yang dikonsumsi, parasetamol akan dimetabolisme oleh konjugasi dengan sulfat dan *glucoronidate* yang diekskresikan melalui urin. Sebagian kecil dari parasetamol akan diubah menjadi suatu NAPQI oleh beberapa sitokrom P450. NAPQI akan secara efektif dihilangkan melalui konjugasi dengan *glutathione-SH* (GSH). Pada saat dosis parasetamol terlalu besar, reaksi sulfonasi menjadi jenuh dan membangun NAPQI semakin banyak sehingga jumlah GSH tidak sebanding dengan jumlah NAPQI maka GSH di dalam hepar akan habis dan NAPQI akan terakumulasi lebih banyak lagi di hepar. NAPQI yang tidak terkonjugasi akan mengikat protein dan struktur subselular serta menginduksi kematian sel yang cepat dan nekrosis yang dapat menyebabkan gagal hepar (Anindyaguna *et al.*, 2022).

Disfungsi hepar yang diakibatkan oleh akumulasi NAPQI akan menghasilkan radikal bebas yang berasal dari metabolisme parasetamol di hepar berupa oksigen tunggal yang merupakan oksigen bagi sel. Oksigen tunggal ini melalui

reaksi Fenton dan Haber Weiss membentuk OH⁻ (radikal hidroksil). Radikal hidroksil ini yang akan berdampak buruk pada hepatosit apabila berikatan dengan protein, asam lemak tak jenuh, dan DNA hingga akhirnya terjadi kerusakan hepatosit. Konjugasi dari GSH dibutuhkan untuk meredam reaksi radikal hidroksil di hepar tersebut secara normal. Namun, jika telah melewati ambang batas kemampuan hepar untuk membentuk GSH maka OH akan tetap dihasilkan dan bereaksi dengan protein dan berakibat pada kematian sel atau nekrosis sentrolobuler (Katzung *et al.*, 2014).

2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley

Tikus putih merupakan mamalia yang banyak digunakan sebagai hewan percobaan eksperimen atau model laboratorium dan peliharaan (Liss *et al.*, 2015). Kelebihan *Rattus norvegicus* sebagai hewan uji coba dalam penelitian adalah memiliki siklus hidup yang relatif pendek, biaya perawatan dan penanganannya terjangkau karena tubuhnya yang kecil, bersih, sehat, reproduksinya tinggi dengan masa kehamilan yang pendek, serupa dengan mamalia lainnya dalam hal produksi dan reproduksi, serta ketersediaan database yang relevan untuk konversi data manusia. (Rosidah *et al.*, 2020). Menurut Simanjuntak (2013), Taksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) disajikan dalam tabel 2.4.

Tabel 2.4 Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Taksonomi <i>Rattus norvegicus</i>	
Kingdom	Animalia
Subkingdom	Bilateria
Filum	Chordata
Subfilum	Vertebrata
Kelas	Mamalia
Subkelas	Theria
Ordo	Rodentia
Subordo	Sciurognathia
Famili	Muridae
Subfamili	Muridae
Genus	Rattus
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

Sumber: (Simanjuntak, 2013).

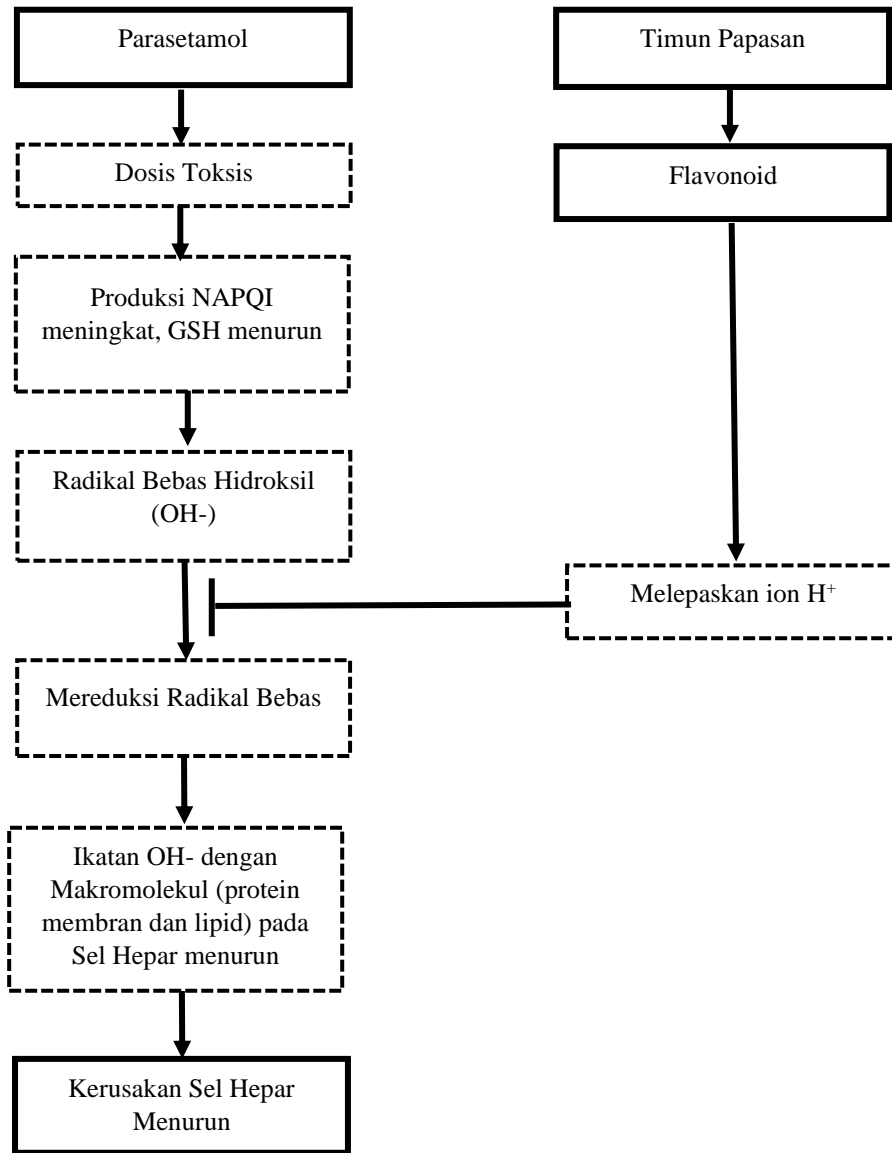
Terdapat beberapa galur atau varietas tikus putih yang memiliki kekhususan tersendiri. Salah satunya adalah galur Sprague-Dawley yang berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekor yang lebih panjang dari badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, kemampuan laktasinya tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Rata-rata ukuran berat tubuh tikus Sprague-Dawley adalah 10,5 gram. Berat tubuh saat dewasa adalah 250 - 300 gram bagi betina dan 450-520 gram untuk jantan. Lama hidup tikus ini dapat mencapai 2,5-3,5 tahun, (Brower *et al.*, 2015).

2.7 Kerangka Teori

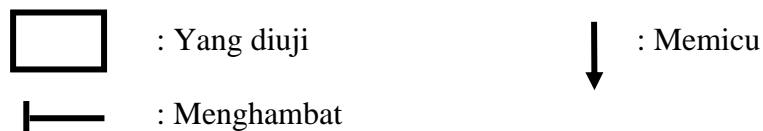
Kerusakan organ hepar akibat penggunaan parasetamol dosis tinggi atau jangka panjang terjadi dikarenakan suatu metabolit NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinone-imine*) yang sangat reaktif. Dalam keadaan normal, produk metabolit ini akan dikonjugasi dengan kadar *glutathione-sulfohidroksil* (GSH) di hepar dengan cepat sehingga menjadi bahan yang tidak toksik. Akan tetapi, pada keadaan dosis berlebih atau pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan produksi NAPQI terus bertambah dan tidak sebanding dengan kadar GSH di hepar yang menyebabkan terjadinya akumulasi NAPQI. Lalu, akan terbentuk radikal bebas berupa radikal hidroksil (OH⁻) yang jika berikatan secara kovalen dengan makromolekul di hepar seperti protein dan asam lemak tidak jenuh, akan mengakibatkan kerusakan atau nekrosis pada sel hepar (Jurnalis *et al.*, 2015).

Kerusakan pada hepar dapat dicegah dengan efek antioksidan yang berasal dari senyawa aktif flavonoid pada buah timun papasan. Senyawa flavonoid sebagai antioksidan bekerja dengan menyumbangkan atom hidrogen dari gugus OH sehingga memiliki kemampuan dalam mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil dan tidak reaktif lagi (Engida *et al.*, 2013). Gugus OH pada senyawa flavonoid akan menggantikan glutathione (GSH) yang sebelumnya telah terdepleksi oleh radikal bebas akibat pemberian dosis berlebih parasetamol dan akan membantu konjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat sehingga mengubah metabolit reaktif toksik parasetamol yaitu NAPQI menjadi metabolit

non-aktif yang bersifat hidrofilik sehingga mudah diekskresikan melalui urin (Engida *et al.*, 2013). Kerangka teori dari penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2.4.



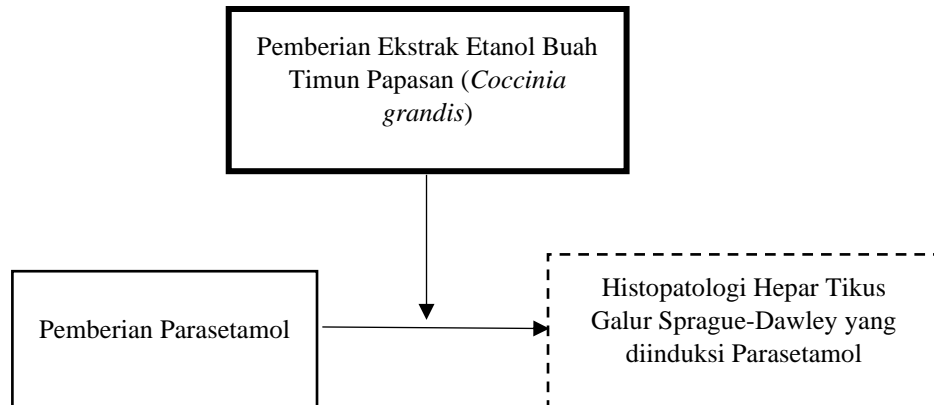
Keterangan:



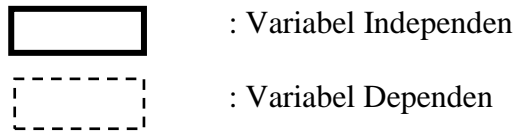
Gambar 2.4 Kerangka Teori
(Jurnal *et al.*, 2015; Engida *et al.*, 2013)

2.8 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol adalah sebagai berikut.



Keterangan:



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Berdasarkan beberapa teori dari hasil-hasil terdahulu. Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.
2. Terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorik dengan metode rancangan acak terkontrol *Post Test Only Control Group Design*. Rancangan ini membuat peneliti dapat mengukur pengaruh intervensi atau perlakuan pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (Notoatmodjo, 2018).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, intervensi dan perlakuan dilaksanakan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembedahan dan pengambilan organ hepar tikus dilakukan di Balai Veteriner Lampung. Pembuatan preparat histopatologi dilaksanakan di Laboratorium Nadafri Bandar Lampung, selanjutnya preparat diamati dan diinterpretasi di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dibuat di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan populasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan (*Rattus norvegicus*) dari Balai Veteriner (Balivet) Bogor dengan kriteria galur Sprague-Dawley, berusia 13-15 minggu, dan berat badan 200-300 gram.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian menggunakan sebanyak 25 ekor tikus yang dipilih secara acak yang dibagi dalam lima kelompok. Setiap lima kelompok pada penelitian ini diklasifikasikan untuk mengetahui keadaan normal hepar melalui kelompok kontrol, kerusakan hepar yang hanya diinduksi parasetamol, serta pengaruh timun papasan terhadap kerusakan hepar tersebut. Besar sampel dapat dihitung dengan rumus Freederer, yaitu:

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

Keterangan:

n = besar sampel tiap kelompok

t = banyak kelompok

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan sehingga $t = 5$ dan besar sampel yang dibutuhkan tiap kelompok adalah sebagai berikut:

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

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

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

$$(n-1) \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75 = 5$$

$$\begin{aligned} \text{Besar sampel (N)} &= t \times n \\ &= 5 \times 5 \\ &= 25 \text{ ekor tikus} \end{aligned}$$

Sampel penelitian dari hasil perhitungan tersebut, yaitu setiap kelompok terdapat sebanyak lima ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley sehingga total sampel untuk lima kelompok adalah 25 ekor tikus putih. Antisipasi adanya kriteria eksklusi atau *drop out* dibutuhkan sehingga dilakukan koreksi hitung dengan menambahkan 10% dari jumlah anggota tiap kelompok.

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan:

N = Besar sampel koreksi

n = Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f = Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10% (Sastroasmoro & Ismael, 2014).

$$N = \frac{5}{1 - f}$$

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

$$N = 5 + 0,9$$

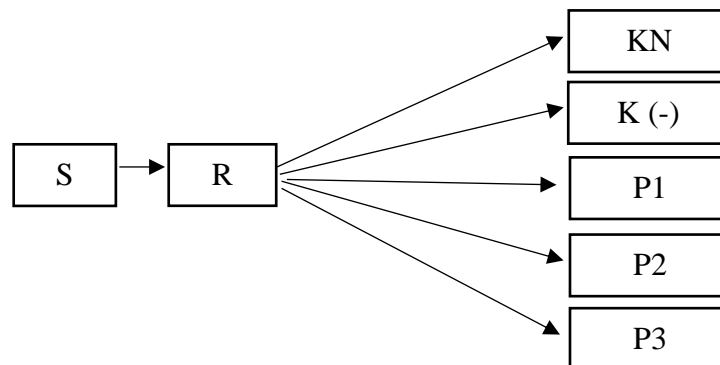
$$N = 5,67$$

$$N = 6$$

Hasil perhitungan sampel menyatakan penambahan satu ekor tikus per kelompok uji untuk menghindari adanya *drop out* sehingga total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 30 ekor tikus galur Sprague-Dawley.

3.3.3 Teknik Sampling

Teknik Sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling*, yaitu dengan melakukan penempatan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak atau randomisasi dengan perlakuan yang dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Teknik Sampling

Keterangan:

S = Sampel

R = Randomisasi

K = Kontrol

P = Perlakuan

KN = Kontrol normal sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar, tidak diberikan ekstrak etanol buah timun papasan dan tidak diberikan parasetamol.

K (-) = Kontrol negatif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar dan parasetamol 250 mg/KgBB selama 10 hari, tanpa pemberian ekstrak etanol buah timun papasan.

P1 = Tikus dengan diet standar diberi parasetamol 250 mg/KgBB selama 10 hari, dilanjutkan pemberian ekstrak etanol buah timun papasan 125 mg/KgBB.

P2 = Tikus dengan diet standar diberi parasetamol 250 mg/KgBB selama 10 hari, dilanjutkan pemberian ekstrak etanol buah timun papasan 250 mg/KgBB.

P3 = Tikus dengan diet standar diberi parasetamol 250 mg/KgBB selama 10 hari, dilanjutkan pemberian ekstrak etanol buah timun papasan 500 mg/KgBB.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley
2. Tikus berjenis kelamin jantan
3. Memiliki berat badan 200-300 gram
4. Berusia 13-15 minggu
5. Tikus bergerak aktif dan rambut tidak rontok, botak, dan kusam

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Mati selama intervensi atau perlakuan
2. Penurunan berat badan terjadi lebih dari 10% setelah masa adaptasi
3. Tikus dalam kondisi kurang sehat, keluar eksudat hidung, rambut rontok, dan terdapat ruam pada kulit.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*Independent*)

Variabel bebas (*independent*) dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*).

3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat

Alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini dibagi dalam beberapa kategori proses, yaitu alat dalam pembuatan ekstrak etanol buah timun papasan dibutuhkan pisau, talenan, kain tipis penyaring, mesin penggiling atau *blender*, oven, *rotatory evaporator*, labu erlenmeyer, gelas ukur, dan pipet ukur. Tahap perlakuan terhadap hewan coba dibutuhkan kandang tikus, tempat makan tikus, botol minum tikus, neraca analitik, sonde lambung tikus, spuit 1 cc, 3 cc, dan 5 cc, minor set untuk pembedahan hewan coba, kapas alkohol, *handschoen*, masker, gelas ukur, dan pengaduk. Pada pembuatan preparat histopatologi dibutuhkan *disposable knife*, *object glass*, *cover glass*, *tissue cassette*, oven, *platening table*, *autotechnicome processor*, *rotary microtome*, *waterbath*, *staining jar*, *staining rack*, kertas saring, kapas, spiritus, *histoplast*, dan *paraffin dispenser*. Selama pengamatan preparat histopatologi, diperlukan preparat hepar tikus dan mikroskop cahaya.

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam pembuatan ekstrak adalah buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dan etanol 96%. Pada saat perlakuan bahan yang digunakan meliputi parasetamol 250 mg/kgBB, ekstrak etanol buah timun papasan, tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) usia 13-15 minggu dengan berat 200-300 gram galur Sprague-Dawley, pakan tikus, air minum tikus, dan sekam untuk kandang tikus. Tahap terminasi hewan coba dibutuhkan kloroform sebagai anastesi sebelum pembedahan. Pembuatan preparat histopatolgi dibutuhkan sampel hepar tikus, larutan formalin 10% untuk fiksasi, akuades, parafin, alkohol 70%, alkohol 96%, xylol, alkohol absolut, etanol, pewarna *Hematoxylin-Eosin* (H&E), dan entelan. Kemudian pada tahap pengamatan preparat histopatologi dibutuhkan cairan emersi.

3.7 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan	Pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (<i>Coccinia grandis</i>) secara peroral dengan sonde (Hossain <i>et al.</i> , 2014).	Neraca analitik	Dosis efektif ekstrak etanol buah timun papasan adalah 250 mg/kgBB. Dosis ekstrak etanol buah timun papasan masing-masing kelompok perlakuan: P1 = 125 mg/kgBB P2 = 250 mg/kgBB P3 = 500 mg/kgBB (Vadivu <i>et al.</i> , 2010).	Ordinal
2	Histopatologi Hepar	Kerusakan pada hepar dapat dideteksi dengan mengamati area sentrilobular di lobulus klasik menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x. Pengamatan histopatologi dilakukan pada lima lapangan pandang, dan menilai skor kerusakan hepar. Skor setiap lapangan lalu diakumulasikan dan dihitung rata-ratanya. (Prasetiawan <i>et al.</i> , 2013).	Mikroskop cahaya	<i>Model Scoring Histopathology Manja Roenigk</i> , yaitu: 1: Normal 2: Degenerasi parenkimatosa 3: Degenerasi hidropik 4: Nekrosis (Arifuddin <i>et al.</i> , 2016).	Rasio
3	Parasetamol	Pemberian parasetamol tablet dosis 250 mg/kgBB yang dilarutkan dengan akuades 1,5 ml secara peroral dengan menggunakan sonde (Utami <i>et al.</i> , 2017).	Sprit 5 cc	Dosis parasetamol sebesar 250 mg/kgBB dalam waktu 10 hari dapat menyebabkan kerusakan histologi jaringan hepar (Utami <i>et al.</i> , 2017).	Ordinal

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Metode Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Timun Papanas

Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas MIPA Universitas Lampung. Proses pembuatan ekstrak ini menggunakan metode maserasi dengan etanol 96% sebagai pelarut. Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi dengan proses perendaman yang dilakukan tanpa adanya peningkatan suhu. Hal ini bertujuan untuk mencegah terurainya beberapa bahan kimia aktif yang terkandung dalam simplisia ekstrak sehingga dalam prosesnya membutuhkan teknik pengadukan atau pengocokan berulang untuk melarutkan penyari dalam ekstraksi sampel lebih cepat (Hermawan & Laksono, 2014; Handoyo, 2020).

Pembuatan ekstrak etanol buah timun papanas dilakukan dengan mengiris tipis 5 kg bagian buah timun papanas, lalu dicacah kecil dan diperas menggunakan kain penyaring tipis untuk memisahkan kandungan airnya. Buah timun papanas kemudian dikeringkan (dehidrasi) dengan menggunakan oven. Potongan cacah buah timun papanas yang sudah kering dihaluskan dengan menggunakan *blender* hingga menjadi serbuk. Serbuk buah timun papanas selanjutnya dimaserasi dengan menambahkan etanol 96% sebanyak 5 liter selama kurang lebih 3 hari. Setelah proses maserasi selesai, ekstrak kemudian difiltrasi dari hasil campuran serbuk buah timun papanas dengan pelarut etanol 96% sehingga diperoleh filtrat dan residu. Filtrat kemudian dievaporasi dengan *rotatory evaporator* pada suhu 40° C untuk menguapkan pelarut etanol sehingga akhirnya diperoleh ekstrak kering (Istiqomah, 2013; Handoyo, 2020).

3.8.2 Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Buah Timun Papanas

Dosis efektif yang akan digunakan dalam penelitian ini berdasar pada penelitian yang dilakukan oleh Vadivu *et al.*, (2010) bahwa pengobatan dengan ekstrak etanol buah timun papanas sebesar 250 mg/kgBB secara signifikan menunjukkan tindakan hepatoprotektif. Dosis pertama ekstrak etanol buah timun papanas (*Coccinia grandis*) diambil dari setengah

dosis efektif tikus, sedangkan dosis kedua diambil dari dosis efektif, dan dosis ketiga diambil dari hasil pengalihan dua kali dari dosis efektif.

- a. Dosis untuk tiap tikus pada kelompok perlakuan 1 = $\frac{1}{2} \times 250$ mg/kgBB = 125 mg/kgBB
- b. Dosis untuk tiap tikus pada kelompok perlakuan 2 = 1×250 mg/kgBB = 250 mg/kgBB
- c. Dosis untuk tiap tikus pada kelompok perlakuan 3 = 2×250 mg/kgBB = 500 mg/kgBB.

Jadi, dosis ekstrak etanol buah timun papasan yang diberikan kepada tikus uji coba adalah 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB.

3.8.3 Prosedur Pemberian Dosis Parasetamol

Pemberian dosis parasetamol yang diberikan pada kelompok perlakuan K (-), P1, P2, dan P3 dalam penelitian ini berdasar pada penelitian yang dilakukan oleh Utami *et al.* (2017) yang melaporkan bahwa dalam jangka waktu 10 hari pada pemberian dosis parasetamol 250 mg/kgBB dapat menyebabkan kerusakan jaringan pada hepar.

3.8.4 Prosedur Perlakuan pada Tikus

1. Tikus sebanyak 25 ekor, diklasifikasikan ke dalam lima kelompok.
2. Seluruh kelompok tikus diadaptasi selama 14 hari dengan memberikan makan dan minum secara *ad libitum*.
3. Mengukur berat badan tikus sebelum perlakuan dengan neraca analitik.
4. Intervensi atau perlakuan kepada masing-masing kelompok, yaitu pada kelompok kontrol normal (KN) diberikan makan dan minum standar selama 10 hari setelah tahap adaptasi, kelompok kontrol negatif yang disebut K (-) diberikan makan dan minum standar lalu diinduksi parasetamol dosis 250 mg/kgBB selama 10 hari yang dimulai pada hari ke-15 setelah masa adaptasi. Perlakuan 1 (P1) diberikan makan dan minum standar lalu diinduksi parasetamol 250 mg/kgBB. Kemudian, selang 2-3 jam kelompok P1 diberikan ekstrak

etanol buah timun papasan dosis 125 mg/kgBB, masing-masing diberikan selama 10 hari pasca masa adaptasi secara peroral dengan sonde lambung. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan makan dan minum standar lalu diinduksi parasetamol 250 mg/kgBB, kemudian selang 2-3 jam diberikan ekstrak etanol buah timun papasan dosis 250 mg/kgBB selama 10 hari yang masing-masing dari penginduksian diberikan secara peroral untuk ekstrak etanol buah timun papasan dan parasetamol yang dimulai pada hari ke-15 setelah masa adaptasi. Pada kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan makan dan minum standar lalu diinduksi parasetamol dosis 250 mg/kgBB, kemudian selang 2-3 jam diberikan ekstrak etanol buah timun papasan dosis 500 mg/kgBB selama 10 hari dengan masing-masing diberikan secara peroral untuk ekstrak etanol buah timun papasan dan parasetamol.

5. Perlakuan dihentikan setelah 10 hari.
6. Lima tikus dari setiap kelompok selanjutnya dilakukan terminasi hewan coba dengan pemberian *anesthesia* kloroform, lalu dilakukan pembedahan dan pengangkatan organ hepar untuk dibuat preparat histopatologi.

3.8.5 Prosedur Pengambilan Organ Hepar

Tikus dikeluarkan dari kandang dan ditempatkan terpisah dengan tikus lainnya kemudian ditunggu beberapa saat untuk mengurangi penderitaan pada tikus akibat aktivitas pemindahan, penanganan, gangguan antar kelompok, dan penghapusan berbagai tanda yang pernah dilakukan. Tikus kemudian dianestesi dengan kloroform (Leary, 2013). Setelah itu dilakukan pembedahan dengan mengambil hepar tikus untuk sediaan mikroskopis.

3.8.6 Prosedur Pembuatan Preparat

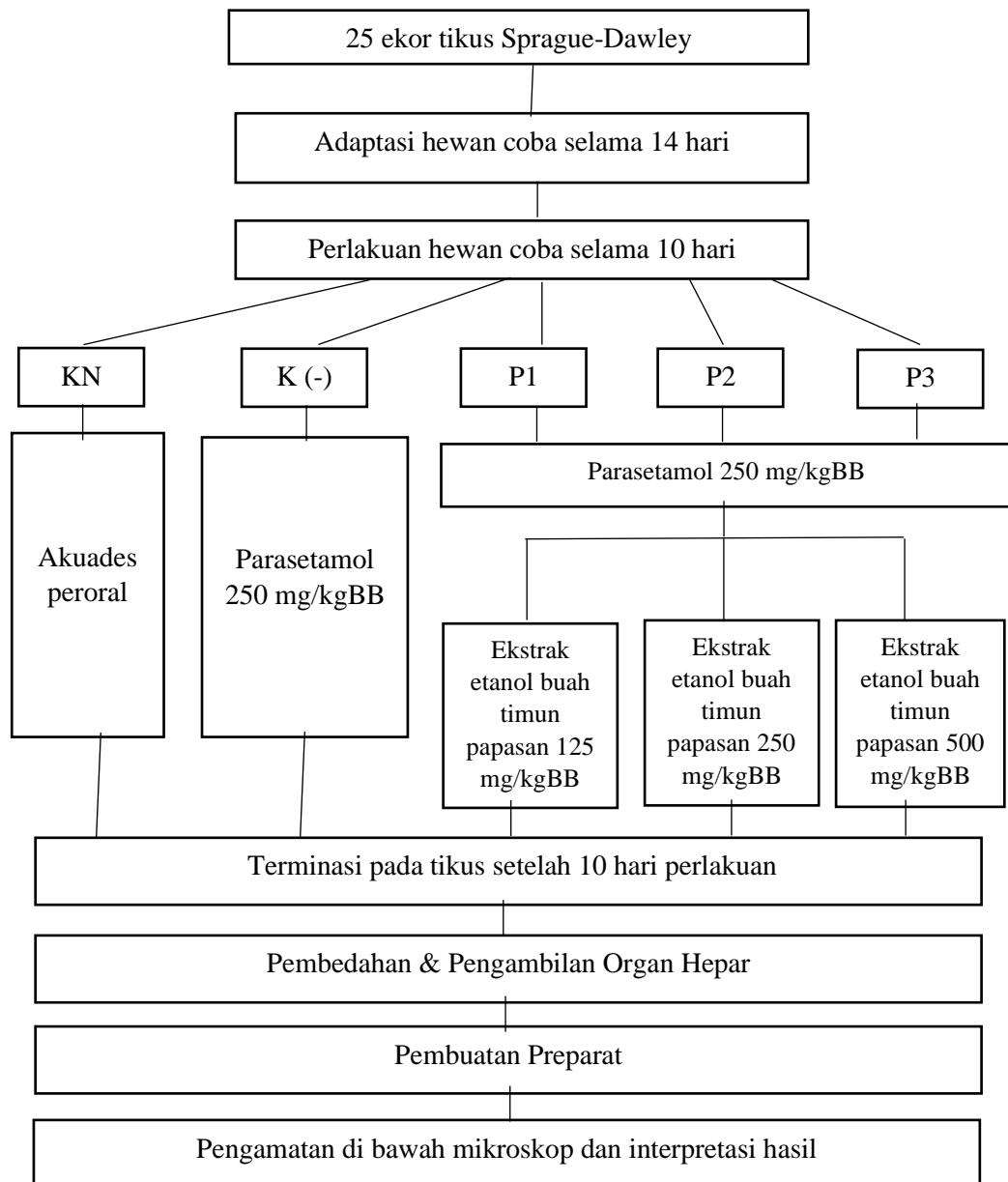
Langkah-langkah pembuatan preparat histopatologi menurut Buzgo *et al.* (2007) adalah sebagai berikut.

1. *Fixation*, sampel organ hepar difiksasi dengan larutan pengawet formalin 10% selama 48 jam hingga mengeras, kemudian dibilas 3-5 kali dengan air mengalir.
2. *Trimming/sampling*, Sampel hepar diiris dengan ketebalan sekitar 0,5 cm, kemudian dimasukkan ke dalam *tissue cassette* dan diletakkan ke dalam *automatic tissue processor/ autotechnicome processor*.
3. *Dehidration*, *tissue cassette* diletakkan di kertas tisu untuk menghilangkan kandungan air yang ada dengan melakukan perendaman organ hepar ke dalam alkohol 70%, 96%, absolut I, II, dan III yaitu masing-masing selama kurang lebih 2 jam. Proses ini bertujuan untuk menghilangkan kadar air pada jaringan serta mencegah pengerutan jaringan.
4. *Clearing*, dibersihkan sisa alkohol dengan *xylol* I, II, III yang masing-masing dilakukan selama 45 menit.
5. *Impregnation*, pemberian larutan parafin selama 1 jam di dalam oven dengan suhu 65°C.
6. *Embedding*, pembersihan sisa parafin yang ada pada pan logam yaitu dengan melewati proses pemanasan beberapa saat di atas api lalu usap dengan kapas, kemudian parafin dimasukkan ke dalam cangkir logam lalu ke dalam oven dengan suhu di atas 58°C. Parafin cair dituang ke dalam pan, lalu diambil untuk dipisahkan antara *tissue cassette* ke dasar pan dengan pengaturan jarak yang seimbang. Pan selanjutnya dimasukkan dalam air, lalu parafin yang berisi potongan hepar dilepaskan dari pan dengan memasukannya ke dalam suhu 4-6°. Potong parafin sesuai dengan letak jaringan dengan menggunakan *disposable knife* hangat, kemudian diletakkan pada balok kayu, tepi diratakan, dan runcingkan bagian ujungnya. Blok parafin kemudian siap dipotong dengan *rotary microtome*.

7. *Cutting*, yaitu dengan melakukan pemotongan pada ruangan dingin. Sebelum memotong, dinginkan blok terlebih dahulu, lakukan pemotongan kasar dengan *rotary microtome*, dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan *disposable knife* sebesar 4-5 mikron. Pilih lembaran potongan yang paling baik, apungkan di atas air dan tekan sebagian sisi dengan jarum runcing untuk menghilangkan kerutan. Kemudian, pindahkan lembaran jaringan ke dalam *water bath* dengan suhu 60°C selama beberapa detik sampai mengembang sempurna (pemekaran pita parafin). Lalu, dengan gerakan menyendok mengambil lembaran jaringan tersebut dengan *slide* bersih dan menempatkan di tengah atau pada sepertiga atas atau bawah, mencegah jangan sampai ada gelembung udara di bawah jaringan. Selanjutnya, keringkan *slide* dan dipanaskan pada oven (suhu 37°C) selama 24 jam untuk merekatkan jaringan dan mencairkan sisa parafin sebelum pewarnaan.
8. *Staining* (pewarnaan) dengan Harris Hematoxylin Eosin. Pertama, dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan larutan xilol I dan II masing-masing selama 5 menit dan etanol selama 1 jam. Kemudian tahap hidrasi, yaitu dengan memasukkan alkohol absolut selama 1 menit serta alkohol 96%, dan alkohol 70% masing-masing selama 3 menit lalu dengan air/akuades selama 10 menit. Kedua, lakukan pulasan inti dengan zat warna Harris Hematoxylin selama 15 menit, lalu siram dengan air mengalir, dan warnai dengan eosin selama maksimal 1 menit. Ketiga, lakukan dehidrasi dengan menggunakan alkohol 70%, 96%, dan absolut masing-masing selama 3 menit. Keempat, lakukan penjernihan dengan menggunakan larutan xilol I dan II masing-masing selama 2 menit.
9. *Mounting*. Pertama, *slide* ditempatkan di atas kertas tisu pada permukaan yang datar, kemudian tetesi dengan entelan dan ditutup dengan *cover glass* untuk mencegah agar tidak terbentuk gelembung udara. Kemudian membaca *slide* dengan mikroskop.

3.9 Alur Penelitian

Alur dalam penelitian ini dijelaskan pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1 Pengolahan Data

Hasil data penelitian yang didapatkan kemudian disajikan dalam bentuk grafik dan tabel, lalu melalui proses pengolahan data menggunakan program komputer SPSS 2020. Proses pengolahan data terdiri dari beberapa langkah yaitu:

1. *Coding*, yaitu mengubah data menjadi lebih ringkas yang berbentuk kalimat atau huruf menjadi data angka atau kode.
2. *Processing / Data entry*, yaitu data diinput dan diproses di SPSS.
3. *Clearing / Analisis data*, yaitu data dicek kembali terkait kesalahan atau kekurangannya kemudian dapat diperbaiki.
4. *Output*, hasil yang telah dianalisis oleh software komputer kemudian dicetak.

3.10.2 Analisis Data

Data yang telah diolah kemudian diuji kenormalitasannya menggunakan uji *Saphiro-Wilk*, sedangkan pengujian homogenitas data peneliti menggunakan uji *Levene*. Data penelitian ini tidak memenuhi syarat uji parametrik, yaitu hasil data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen sehingga peneliti menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis* yang merupakan uji alternatif, lalu dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok dengan perbedaan paling bermakna (Dahlan, 2014).

3.11 Etika Penelitian

Ethical Cleareance penelitian ini telah diajukan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan mendapatkan persetujuan dengan nomor persetujuan etik, yaitu 258/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan analisis penelitian yang telah dilakukan, maka penulis mengambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol berupa sel hepatosit yang normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.
2. Terdapat pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol berupa penurunan kerusakan histopatologi hepar.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian yang telah didapatkan, saran yang dapat peneliti berikan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut dengan melakukan pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) kepada tikus dengan jangka waktu yang lebih lama, melakukan uji fitokimia kuantitatif terhadap ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*), serta menguji efektivitas buah timun papasan terhadap organ lain selain hepar.
2. Instansi disarankan dari penelitian ini dapat dijadikan acuan dalam pembuatan kebijakan termasuk pada perbaikan sarana dan prasarana di *Animal House*.

3. Masyarakat disarankan dari penelitian ini dapat dijadikan sumber kepustakaan dalam menambah wawasan masyarakat terkait khasiat buah timun papasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adjeng ANT, Hairah S, Herman S, Ruslin, Fitrawan LOM, Sartinah, *et al.* 2019. Skrining Fitokimia dan Evaluasi Sediaan Sabun Cair Ekstrak Etanol 96% Kulit Buah Salak Pondoh (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss.) sebagai Antioksidan. *Pharmauho*. 5(2): 21-4.
- Ahmad AR, Juwita J, Ratulangi SAD, Malik A. 2015. Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Metanol Buah dan Daun Patikala (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.SM). *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(1): 1-10.
- Alagar R, 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.
- Andrade R, Chalasani N, Björnsson E, Suzuki A, Kullak-Ublick G, Paul B, *et al.* 2019. Drug-induced liver injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 5(1): 58.
- Anindyaguna A, Mustofa S, Anggraini D, Oktarlina RZ. 2022. Drug-Induced Liver Injury Akibat Penyalahgunaan Parasetamol. *Medula*. 12(3): 500-7.
- Arifuddin, Asri A, Elmatris. 2016. Efek pemberian Vitamin C terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang terpapar Timbal Asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(1): 215-20.
- Ayoub SS. 2021. Paracetamol (Acetaminophen): A Familiar Drug with an Unexplained Mechanism of Action. *Temperature (Austine, Tex.)*. 8(4): 351-71.
- Bashir A, Hoilat GJ, Sarwal P, Mehta D. 2022. Liver toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30252362.
- Berawi KN, Marini D. 2018. Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Antioksidan. *J Agromedicine*. 5(1): 412-7.
- Brower M, Grace M, Kotz C, Koya V. 2015. Comparative Analysis of Growth Characteristic of Sprague Dawley Rats Obtained from Different. *Laboratory Animal Research*. 31(4): 166-73.
- Burt AD, Portmann BC, Ferrel LD. 2012. *MacSween's Pathology of The Liver*. Edisi ke-6. China: Elsevier.

- Buzgo M, Chanderbali AS, Zheng, Oppenheimer D, Soltis PS, Soltis DS. 2007. Histology Protocol Supplementary Data. International Journal of Plant Sciences. University of Florida.
- Cintha S, Pradipta IS, Abdulah R. 2012. Penggunaan Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Rawat Inap Penyakit Hati. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 1(2): 43-7.
- Dahlan MS. 2014. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Engida AM, Kasim NS, Tsigie YA, Ismadji S, Huynh L, Ju Y. 2013. Extraction, identification, and quantitative HPLC analysis of flavonoids from sarang semut (*Myrmecodia pendan*). Industrial Crops and Products. 41(1): 392-6.
- Ergina, Nuryanti S, Pursitasari ID. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol. Jurnal Akademika Kimia. 3(3): 165-72.
- Eroschenko VP. 2014. Atlas Histologi difiore: dengan korelasi fungsional. Edisi 11. Jakarta: EGC.
- Fahmi M, Fahrimal Y, Aliza D, Budiman H, Aisyah S, Hambal M. 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinfeksi Trypanosoma Evansi setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloh (*Salix tetrasperma Roxb*). Jurnal Medika Veterania. 9(2):141-45.
- Farah J, Yuliar, Marpaung MP. 2019. Ekstrak Etil Asetat Daun Jambu Biji Merah (*Psidium guajava L.*) sebagai Antioksidan secara In Vitro. Jurnal Farmasi Lampung. 8(2):78-86.
- Galistiani GF, Utaminigrum W, Atmana RG, Ardiansyah A, Wibowo NA. 2014. Evaluasi Konseling Parasetamol di Apotek Wilayah Kota Purwokerto dengan Metode *Simulated Patient*. Farmasains. 2(4):171-6.
- Handoyo DL. 2020. Pengaruh Lama Waktu Maserasi (Perendaman) Terhadap Kekentalan Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*). Jurnal Farmasi Tinctura. 2(1): 34-41.
- Hawarima V, Susianti, & Mustofa, S. 2019. Efek Protektif Thymoquinone terhadap Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Rifampisin. J Agromedicine. 6(2): 299-306.
- Hermawan GP, Laksono H. 2014. Ekstraksi Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*) menggunakan Pelarut Etanol. J Teknologi Kimia dan Industri. 2(2): 111-5.
- Hossain A, Uddin N, Salim A, Haque R. 2014. Phytochemical and Pharmacological Screening of *Coccinia grandis* Linn. Journal of Scientific & Innovative Research. 3(1): 65-71.
- Ibrahim T, Agnihotri A, Agnihotri K. 2013. Paracetamol Toxicity – an Overview. Emergency Med. 3(6):1-3.

- Ikalinus R, Widyastuti SK, Setiasih NLE. 2015. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa oleifera*). Indonesia Medicus Veterinus. 4(1): 71-9.
- Indahsari NK. 2017. Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*). Jurnal Kimia Riset. 2(2):123-30.
- Istikhomah, Lisdiana. 2016. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Buah Pedada (*Sonneratia caseolaris*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Life Science. 5(1): 52-8.
- Istiqomah. 2013. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*) [Skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.
- Jafar W, Masriany, Sukmawaty. 2020. Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Bunga Pohon Hujan (*Spathodea campanulata*) secara In Vitro. Prosiding Biotik. 1(1): 328-34.
- Joung JY, Cho J, Kim Y, Choi S, Son CA. 2019. Literature Review for The Mechanisms of Stress-Induced Liver Injury. Brain Behav. 9(3): 1-8.
- Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. 2014. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 71(1): 11-23.
- Jurnalis YD, Sayoeti Y, Moriska M. 2015. Kelainan Hati Akibat Penggunaan Antipiretik. Jurnal Kesehatan Andalas. 4(3): 978-87.
- Kartikasari D, Rahman IR, Ridha A. 2022. Uji Fitokimia pada Daun Kesum (*Polygonum minus Huds.*) dari Kalimantan Barat. Jurnal Insan Farmasi Indonesia. 5(1): 35-42.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Ketahanan Farmasi Nasional untuk Parasetamol. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kierszenbaum A, Tres L. 2016. Histology and Cell Biology: an Introduction to Pathology. Edisi 4. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Kumala I, Noer. 2017. Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*). Jurnal Kimia Riset. 2(2): 123–30. doi: 10.20473/jkr.v2i2.6700.
- Kumar V, Citran RS, Robbins SL. 2020. Buku Ajar Patologi Kedokteran Jakarta: EGC.
- Labibi MH. 2015. Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn.*) terhadap Struktur Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus*) akibat Paparan Minyak Jelantah [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.

- Lesiasel RN. 2013. Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) Pada Mencit (*Mus musculus*). eBiomedik. 1(2): 765-70.
- Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V. 2015. Rats. Dalam: Animal Welfare Institute. Comfortable quarters for laboratory animals. Edisi ke-10. Washington DC: Animal Welfare Institute.
- Melati, Parbuntari H. 2022. Screening Fitokimia Awal (Analisis Kualitatif) pada Daun Gambir (*Uncaria gambir Roxb*) Asal Siguntur Muda. Periodic: Chemistry Journal of Universitas Negeri Padang. 11(3): 88-92.
- Mescher AL. 2015. Histologi Dasar Junqueira Teks dan Atlas. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Mittal M, Siddiqui M, Tran K, Reddy S, Malik A. 2014. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. Antioxidants & Redox Signaling. 20(7): 1126-67.
- Moore KL, Agur AMR. 2015. Anatomi Klinis Dasar. Jakarta: Hipokrates.
- Moriarty C, Carroll W. 2016. Paracetamol: Pharmacology, Prescribing, and Controversies. Archives of Disease in Childhood Education and Practice Edition. 101(6): 331-4. PMID: 27206455.
- Notoatmodjo S. 2018. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Paulsen F, Waschke J. 2015. Sobotta Atlas Anatomi Manusia Organ-organ Dalam. Jilid 2 Edisi 23. Jakarta: EGC.
- Pekamwar SS, Kalyankar TM, Kokate SS. 2013. Pharmacological Activities of *Coccinia grandis*: Review. J. Appl. Pharmaceutical Science. 3(5): 114-9.
- Pestalozi G. 2014. The effect of tempe extract on damage liver cells in white rat with paracetamol- induce. Medula. 2(4): 33-8.
- Prasetiawan E, Sabri E, Ilyas S. 2013. Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus L.*) strain DDW setelah Pemberian Ekstrak N-Heksan Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium DC*) selama masa Pra Implantasi dan Pasca Implantasi. Saintia Biologi. 1(1): 40-5.
- Prayitno SA, Rahim AR. 2020. The Comparison of Extracts Ethanol and Aquos Solvents) *Muntingia calabura* Leaves on Total Phenol, Flavonoid, and Antioxidant (IC50) Properties. Kontribusi. 3(2): 319-25.
- Rahmatini R. 2015. Evaluasi Khasiat dan Keamanan Obat (Uji Klinik). Majalah Kedokteran Andalas, 34(1): 31.
- Rianyta R, Utami S. 2013. Drug-induced liver injury (DILI) pada pengguna propiltiourasil (PTU). CKD-203. 40(4): 278-81.
- Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, *et al.* 2016. Parasetamol: not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. Ann Rheum Dis. 75(1): 552-9.

- Robiyanto, Liana J, Purwanti N. 2019. Kejadian Obat-obatan Penginduksi Kerusakan Liver pada Pasien Sirosis Rawat Inap di RSUD Dokter Soedarso Kalimantan Barat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 6(3): 274-85.
- Rosidah I, Ningsih S, Renggani TN, Agustini K, Efendi J. 2020. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 dan 10 minggu. *Jurnal Bioteknologi and Biosains Indonesia*. 7(1): 136-45.
- Rotundo L, Pirsopoulos N. 2020. Liver Injury Induced by Paracetamol and Challenges Associated with Intentional and Unintentional Use. *World J Hepatol*. 12(4): 125-36.
- Sakharkar P, Chauhan B. 2017. Antibacterial, antioxidant, and cell proliferative properties of *Coccinia grandis* fruits. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 7(4): 295-307.
- Sastroasmoro S, Ismael H. 2014. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto.
- Sharma CV, Mehta V. 2014. Paracetamol: Mechanisms and Updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care and Pain*. 14(4): 153-8.
- Sherwood L. 2018. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Shrivastava R. 2019. Extraction, Qualitative and Quantitative Determination of Secondary Metabolites of *Coccinia Indica* Fruits. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 9(1): 256-9.
- Simanjuntak. 2013. Histomorfologi Tubulus Seminiferus dan Kelenjar Prostat Tikus [Tesis]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Sudjadi, Rohman A. 2015. Analisis Farmasi. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Suharyadi A. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Tortora GJ, Derrickson B. 2016. Dasar Anatomi dan Fisiologi: Pemeliharaan dan Kontinuitas Tubuh Manusia. Jakarta: EGC.
- Tseilikman V, Kozochkin D, Synitsky A, Sibriak S, Tseilikman O, Katashinsky E, et al. 2012. Does Stress-Induced Release of Interleukin-1 cause Liver Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 32(7): 1069-78.
- Utami AR, Berata IK, Samsuri, Merdana IM. 2017. Efek Pemberian Propolis Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi Parasetamol. *Bul Vet Udayana*. 9(1): 87-93.
- Vadivu R, Krithika A, Biplap C, Dedeepya P, Shoeb N, Lakshmi KS. 2010. Evaluation of Hepatoprotective Activity of the Fruits of *Coccinia grandis* Linn. *International Journal of Health Research*. 1(3): 163-8.

Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. 2016. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Trans Hepatol.* 4(2): 131-42.