

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

**(Skripsi)**

Oleh  
**REGITA DWI MAHARANI**  
2018011020



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

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

(Skripsi)

Oleh  
**REGITA DWI MAHARANI**  
2018011020

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
**SARJANA KEDOKTERAN**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

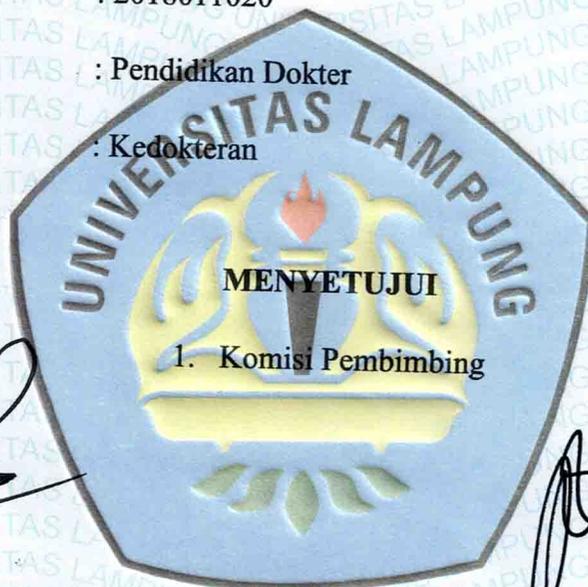
Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH TIMUN PAPASAN (*Coccinia grandis*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GASTER TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa : **Regita Dwi Maharani**

NPM : 2018011020

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



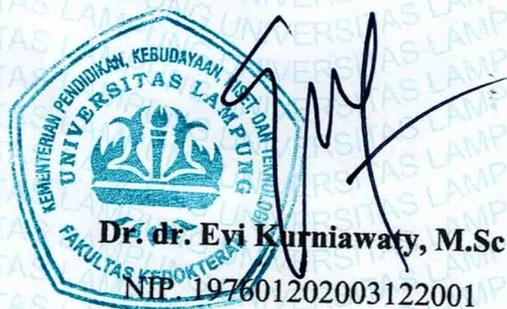
**dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp.K.LLP**

NIP. 197610292003121002

**dr. Tri Umiana Sholeha, S.Ked., M.Kes**

NIP. 197609032005012001

2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

NIP. 197601202003122001

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua**

**: dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp.K.LLP**

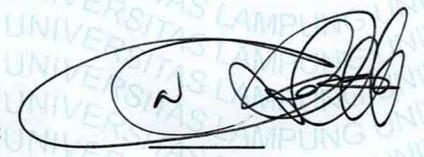


**Sekretaris**

**: dr. Tri Umiana Sholeha, S.Ked., M.Kes**

**Penguji**

**Bukan Pembimbing : dr. Novita Carolia, S.Ked., 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 Papanan (*Coccinia grandis*) Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diberikan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 13 Februari 2024



Regita Dwi Maharani

NPM. 2018011020

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Tangerang tanggal 31 Maret 2002, sebagai anak kedua dari 2 bersaudara dari Bapak Haryawan dan Ibu Etin Kurniatin. Penulis memiliki 1 kakak laki-laki yang bernama Ekha Margarestu.

Pendidikan dimulai dari bangku Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Citra Permata Balaraja pada tahun 2008, Sekolah Dasar (SD) penulis diselesaikan di SDN Sukamulya 1 Kabupaten Tangerang pada 2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) penulis diselesaikan di SMP Negeri 1 Kresek Kabupaten Tangerang tahun 2017, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) penulis diselesaikan di SMA Negeri 1 Kabupaten Tangerang pada tahun 2020.

Tahun 2020 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina tahun 2021-2022 dan menjadi anggota Kemuslimahan tahun 2021-2022.

## بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji bagi Allah Yang Maha Pemurah lagi Maha Penyayang, aku bersujud dan bersyukur kepada Allah SWT. Terima kasih atas limpahan nikmat-Mu yang telah memberikan kelancaran dalam penyelesaian skripsi ini. Skripsi ini kupersembahkan untuk diri saya sendiri yang telah gigih dan berusaha sepanjang perjalanan ini. Terima kasih atas ketekunan yang telah diperlihatkan. Mari kita terus berdoa dan berupaya, serta tidak menyerah untuk masa depan yang akan datang. Halaman persembahan ini juga sebagai wujud terima kasih kepada keluarga saya yang telah memberikan doa dan dukungan sepenuhnya selama perjuangan pendidikan. Terima kasih juga kepada sahabat-sahabat saya, yang telah memberikan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih banyak kepada semua yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam perjalanan ini.

“Maka, sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan.” (Q.S Al Insyirah: 5).

## SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya. Salawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW sehingga skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Timun Papanas (*Coccinia grandis*) Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol” dapat diselesaikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, bimbingan dan kritik dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya 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.K.LLP selaku pembimbing utama. Terima kasih atas kesabaran, kebaikan dan kesediannya untuk meluangkan waktu, membantu, membimbing serta memberikan kritik, masukan dan saran dalam penyelesaian skripsi ini.
4. dr. Tri Umiana Sholeha, S.Ked., M.Kes sebagai pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan nasihat, membimbing dan memberikan kritik, saran serta masukan yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.

5. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc sebagai penguji utama yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik dan saran serta motivasi semangat sebagai bentuk penyempurnaan skripsi ini.
6. dr. Indri Windarti, Sp.PA., sebagai pembimbing akademik saya yang telah memberikan bimbingan, saran dan motivasi yang sangat bermanfaat selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terima kasih atas ilmu yang telah diberikan yang sangat bermanfaat selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
8. Seluruh staff dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bimbingan, bantuan dan arahannya yang telah diberikan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
9. Bapak dan Ibu tercinta, Bapak Haryawan, dan Ibu Etin Kurniatin, dua orang yang sangat berjasa dalam hidup penulis. Terima kasih atas doa, cinta, kepercayaan yang telah diberikan, sehingga penulis merasa terdukung di segala pilihan dan keputusan yang diambil oleh penulis, serta tanpa lelah mendengar keluh kesah penulis hingga di titik ini. Semoga Allah SWT memberikan keberkahan di dunia serta tempat terbaik di akhirat kelak, karena telah menjadi figur orang tua terbaik bagi penulis.
10. Aa Ekha Margarestu dan Tete Inggrid Rhamadiani, serta seluruh keluarga besar atas motivasi dan dukungan sehingga penulis bisa berada di tahap ini, sampai Alhamdulillah bisa menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-temanku *syantiek* yaitu, Fadilah dan Imtinan terima kasih telah membantu, mendukung serta berjuang bersama-sama dalam menghadapi perkuliahan di Pendidikan Dokter Universitas Lampung, terima kasih sudah selalu menemani penulis di hari-hari yang sulit dan bahagia dengan doa, dukungan dan canda tawa yang membuat penulis bisa bertahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
12. Teman-teman satu bimbingan dan Anhosku Naha dan Fadilah, terima kasih sudah mau sabar dalam menjalani skripsi ini, InsyaAllah lancar sampai akhir.
13. Teman-teman hebatku, sahabat SMP dan SMA-ku tercinta Indah Kurnia, Salsabila Arifia, Rizka, Tarisa, Nindi, Aldi, Salman, Ka Ekki yang selalu

mendengarkan segala cerita serta memberikan masukan maupun semangat kepada penulis.

14. Teman-teman angkatan 2020 (T20MBOSIT) yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan dan dukungan selama proses perkuliahan.
15. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan skripsi ini.
16. Dan terakhir, kepada diri saya sendiri. Regita Dwi Maharani. Terima kasih sudah bertahan sejauh ini. Terima kasih tetap memilih berusaha dan merayakan dirimu sendiri sampai di titik ini, walau sering kali merasa putus asa atas apa yang diusahakan dan belum berhasil, namun terima kasih tetap menjadi manusia yang selalu mau berusaha dan tidak lelah mencoba, terima kasih karena memutuskan tidak menyerah. Sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini kamu telah menyelesaikan sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dirayakan untuk diri sendiri. Apapun kurang dan lebihmu Regita, mari merayakan diri sendiri.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu penulis megharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 13 Februari 2024

Penulis

Regita Dwi Maharani

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT PAPASAN CUCUMBER (*Coccinia grandis*) ON HISTOPATHOLOGICAL PROFILE OF STOMACH IN MALE Sprague-Dawley RATS INDUCED BY PARACETAMOL

By

REGITA DWI MAHARANI

**Background :** Paracetamol is a relatively safe drug for the stomach, some studies suggest that exceeding the therapeutic dose of paracetamol can cause gastric damage. Papasan cucumber has antioxidant effects to enhance mucus and bicarbonate production. This study aims to determine the influence of ethanol extract from papasan cucumber (*Coccinia grandis*) on the histopathological profile of the stomach in male Sprague-Dawley rats induced by paracetamol."

**Method :** This study follows a Post Test Only Control Group Design pattern using 25 rats divided into 5 groups with treatments administered for 10 days. The normal control group received oral aquades. The negative control group received paracetamol at a dose of 250mg/kgBW/day. The treatment group was given graded doses of ethanol extract from papasan cucumber, specifically 125, 250, and 500mg/kgBW.

**Result :** The total gastric damage scores obtained were as follows: Normal control=11, Negative control=26, Treatment 1=23, Treatment 2=16, Treatment 3=13. The *Kruskal-Wallis* analysis of gastric damage followed by *Post Hoc Mann-Whitney* to examine the differences between groups revealed a significant mean difference between the negative control group and Treatment 2, as well as between the negative control group and Treatment 3 ( $p=0,001$ ).

**Conclusion :** The administration of ethanol extract from papasan cucumber at doses of 250 and 500 mg/kgBW/day for 10 days can prevent gastric damage in male white rats induced by a paracetamol dose of 250 mg/kgBW/day. The effect is more pronounced at the dose of 500 mg/kgBW/day compared to the dose of 250 mg/kgBW/day.

**Keywords :** Gaster, Papasan Cucumber, Paracetamol

## ABSTRAK

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

Oleh

**REGITA DWI MAHARANI**

**Latar Belakang :** Parasetamol merupakan obat yang relatif aman bagi gaster, tetapi beberapa penelitian menyatakan parasetamol yang melebihi dosis terapi dapat menyebabkan kerusakan gaster. Buah timun papasan memiliki efek antioksidan untuk meningkatkan produksi mucus dan bikarbonat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

**Metode :** Penelitian ini merupakan pola *Post Test Only Control Group Design* menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan perlakuan selama 10 hari. Kontrol normal diberi aquades peroral. Kontrol negatif diberi parasetamol 250mg/kgBB/hari. Perlakuan 1 diberi parasetamol 250mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol buah timun papasan 125mg/kgBB/hari. Perlakuan 2 diberi parasetamol 250mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol buah timun papasan 250mg/kgBB/hari. Perlakuan 3 diberi parasetamol 250mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol buah timun papasan 500mg/kgBB/hari. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan melihat derajat kerusakan gaster.

**Hasil :** Total skor kerusakan gaster yang didapat pada Kontrol normal=11, Kontrol negatif=26, Perlakuan 1=23, Perlakuan 2=16, Perlakuan 3=13. Hasil analisis *Kruskal Wallis* kerusakan gaster dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok, diperoleh rerata yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan Perlakuan 2 dan Perlakuan 3 ( $p=0,001$ ).

**Simpulan :** Pemberian ekstrak etanol buah timun papasan dosis 250 dan 500 mg/kgBB/hari selama 10 hari dapat mencegah kerusakan gaster tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol dosis 250 mg/kgBB/hari. Pada dosis ekstrak 500 mg/kgBB/hari lebih baik efeknya dibanding dosis 250 mg/kgBB/hari.

**Kata kunci :** Buah Timun Papasan, Gaster, Parasetamol

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Bagi Praktisi .....	6
1.4.2 Bagi Penulis .....	6
1.4.3 Bagi Penelitian Lain .....	7
1.4.4 Bagi Universitas Lampung .....	7
1.4.5 Bagi Masyarakat.....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1 Timun Papasan .....	8
2.1.1 Deskripsi Umum Timun Papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ).....	8
2.1.2 Kandungan <i>Coccinia grandis</i> .....	10
2.2 Parasetamol .....	14
2.2.1 Definisi.....	14
2.2.2 Farmakodinamik .....	16
2.2.3 Farmakokinetik .....	17
2.3 Gaster .....	17
2.3.1 Anatomi Gaster.....	17
2.3.2 Fisiologi Gaster .....	19
2.3.3 Histologi Gaster .....	22
2.3.4 Patologi Gaster.....	24
2.4 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	27

2.5 Kerangka Teori.....	29
2.6 Kerangka Konsep .....	31
2.7 Hipotesis .....	31
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
3.1 Desain Penelitian.....	32
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	32
3.2.1 Tempat Penelitian.....	32
3.2.2 Waktu Penelitian .....	32
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	33
3.3.1 Populasi.....	33
3.3.2 Sampel.....	33
3.4 Kelompok Perlakuan.....	35
3.5 Kriteria Penelitian .....	36
3.5.1 Kriteria Inklusi .....	36
3.5.2 Kriteria Eksklusi .....	36
3.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	36
3.6.1 Alat Penelitian.....	36
3.6.2 Alat Pembuatan Ekstrak.....	37
3.6.3 Alat Pembuatan Preparat.....	37
3.6.4 Bahan Penelitian .....	37
3.6.5 Bahan Pembuatan Ekstrak .....	38
3.6.6 Bahan Pembuatan Preparat .....	38
3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional.....	38
3.7.1 Identifikasi Variabel.....	38
3.7.2 Definisi Operasional .....	39
3.8 Prosedur Penelitian .....	41
3.8.1 Adaptasi Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	41
3.8.2 Metode Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan.....	41
3.8.3 Cara Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan.....	42
3.8.4 Perhitungan Dosis Parasetamol.....	45
3.8.5 Prosedur Perlakuan pada Tikus .....	46
3.8.6 Prosedur Pengambilan Organ Gaster .....	47
3.8.7 Prosedur Pembuatan Preparat .....	47
3.9 Alur Penelitian .....	50
3.10 Pengolahan Data .....	51
3.11 Analisis Data .....	51
3.12 Etika Penelitian .....	52
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>53</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	53
4.1.1 Uji Fitokimia .....	53
4.2 Hasil Penelitian.....	54
4.2.1 Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Putih.....	54
4.2.2 Analisis Histopatologi Gaster Tikus.....	58
4.3 Pembahasan .....	62
4.3.1 Kerusakan Histologi Gaster.....	62
4.3.3 Keterbatasan Penelitian .....	66

<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>67</b>
5.1 Simpulan.....	67
5.2 Saran .....	68
5.2.1 Saran Bagi Peneliti .....	68
5.2.2 Saran Bagi Institusi.....	68
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>69</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>74</b>

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
<b>Tabel 1.</b> Skrining fitokimia ekstrak buah <i>C. grandis</i> .....	12
<b>Tabel 2.</b> Identifikasi Fitokemikal pada Buah <i>C. grandis</i> .....	13
<b>Tabel 3.</b> Monografi Parasetamol .....	15
<b>Tabel 4.</b> Definisi Operasional.....	40
<b>Tabel 5.</b> Batas Maksimal Volume Untuk Tiap Rute Pemberian Pada Hewan Coba .....	43
<b>Tabel 6.</b> Uji Fitokimia Buah Timun Papasan .....	53
<b>Tabel 7.</b> Skoring Kerusakan Gaster.....	59
<b>Tabel 8.</b> Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i> .....	60
<b>Tabel 9.</b> Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Kerusakan Gaster .....	60
<b>Tabel 10.</b> Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> Terhadap Skor Kerusakan Gaster.....	61

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
<b>Gambar 1.</b> <i>Coccinia grandis</i> (L.) Voigt. ....	9
<b>Gambar 2.</b> Bagian dari Gaster. ....	18
<b>Gambar 3.</b> Gambaran mikroskopis gaster tikus pembesaran 10×10. ....	23
<b>Gambar 4.</b> Histopatologi gaster. ....	27
<b>Gambar 5.</b> Tikus Putih Jantan Galur Sprague-Dawley Usia 10 Minggu. ....	28
<b>Gambar 6.</b> Kerangka Teori .....	30
<b>Gambar 7.</b> Kerangka Konsep .....	31
<b>Gambar 8.</b> Kelompok Perlakuan .....	35
<b>Gambar 9.</b> Diagram Alur Penelitian.....	50
<b>Gambar 10.</b> Hasil Uji Fitokimia Buah Timun Papanan.....	54
<b>Gambar 11.</b> Gambaran mikroskopis gaster tikus kelompok normal (KN) yang hanya diberikan makanan boiler-II selama 10 hari. Pembesaran 10×10. ....	55
<b>Gambar 12.</b> Gambaran histologi kelompok normal (KN) dengan pembesaran 400×. ....	55
<b>Gambar 13.</b> Gambaran mikroskopis gaster tikus yang diberi parasetamol 250mg/KgBB/hari selama 10 hari. Dengan pembesaran 400x.....	56
<b>Gambar 14.</b> Gambaran histologi kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) dengan pembesaran 400×. ....	57

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Buah Timun Papanan
- Lampiran 2. Perhitungan Dosis Parasetamol
- Lampiran 3. Persetujuan Etik
- Lampiran 4. Surat Hasil Uji Kualitatif Fitokimia
- Lampiran 5. Surat Izin Peminjaman Animal House
- Lampiran 6. Sertifikat Tikus
- Lampiran 7. Dokumentasi Selama Penelitian
- Lampiran 8. Analisis Data

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Gastritis adalah kelainan pada gastrointestinal yang bisa dijumpai di semua usia. Di Amerika Serikat lebih dari 55% populasi dengan usia lebih dari 65 tahun setidaknya mengalami gangguan gastrointestinal setiap minggunya. Di negara berkembang lebih dari 50% populasi terkena gastritis yang diakibatkan infeksi *Helicobacter pylori* (dengan prevalensi 34,7% hingga 50,8%). Berdasarkan data dari Indonesian Ministry of Health tahun 2018, Indonesia memiliki kasus gastritis sebesar 40,8% (Adila *et al.*, 2022). Berdasarkan data yang diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi Lampung tahun 2016, disebutkan bahwa penyakit gastritis adalah penyakit terbanyak keempat setelah influenza, *Common Cold*, dan hipertensi di dalam periode satu tahun dengan jumlah 163.318 kasus dan pada tahun 2017 meningkat menjadi 219.232 kasus (BPS Provinsi Lampung, 2018).

Mayoritas kasus patogenesis gastritis akut disebabkan oleh iritasi pada lapisan mukosa, yang mengakibatkan sel epitel permukaan terkelupas lebih banyak karena paparan obat-obat yang memiliki efek iritasi. Beberapa contoh obat-obatan yang dapat menyebabkan kondisi ini meliputi salisilat, digitalis, yodium, kafein, cinchophen, fenilbutazon, antibiotik dengan spektrum luas, NSAIDs, dan parasetamol dalam dosis tinggi. Parasetamol dianggap sebagai obat antipiretik dan analgesik yang relatif aman bagi gaster menurut pandangan masyarakat. Namun, beberapa penelitian menyatakan bahwa dosis parasetamol yang tinggi dapat menyebabkan iritasi, erosi, ulkus, dan perdarahan di gaster dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin melalui enzim-enzim 2

siklooksigenase (Kumar *et al.*, 2020). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menetapkan parasetamol sebagai obat utama dalam penanganan nyeri, dan saat ini, berbagai panduan penanganan nyeri, baik itu nyeri akut maupun kronis, merekomendasikan penggunaan parasetamol sebagai terapi farmakologis utama (Roberts *et al.*, 2016).

Parasetamol adalah obat yang relatif aman ketika digunakan dalam dosis yang direkomendasikan untuk pengobatan, namun, kasus overdosis terjadi cukup sering akibat penggunaan berkepanjangan atau penyalahgunaan obat ini. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Maria *et al.*, (2017), mengenai pemberian parasetamol dosis 250 mg/kgBB selama 10 hari terhadap histopatologi gaster tikus putih. Dapat diketahui bahwa pemberian parasetamol dosis tersebut dapat menyebabkan lapisan epitel mukosa gaster mengalami erosi dan pengelupasan dengan menghambat biosintesis prostaglandin melalui enzim siklooksigenase. Penurunan sintesa prostaglandin menghasilkan berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, yang kemudian berpotensi menyebabkan kerusakan pada mukosa gaster.

Lama waktu pemberian selama 10 hari juga mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Bawulele *et al.*, (2016) bahwa pemberian aspirin selama 10 hari dapat menyebabkan gastritis dan erosi pada gaster tikus wistar. Efek pemberian parasetamol dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan deskuamasi di mukosa gaster. Hal ini umumnya terjadi akibat meningkatnya pengelupasan sel epitel mukosa akibat penghambatan regulasi prostaglandin oleh enzim siklooksigenase (COX), sehingga akan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barrier protektif terhadap bahan yang bersifat asam, misalnya asam gaster. Salah satu pandangannya seperti parasetamol secara selektif menghambat COX-2 dan bertindak sebagai agen pereduksi, meskipun sebenarnya parasetamol menunjukkan aktivitas penghambatan COX-1 dan COX-2 yang rendah. Terutama penghambatan COX-1 telah diajukan sebagai cara dimana parasetamol menghasilkan efek analgesiknya dan terlibat dalam pengaturan suhu tubuh (termoregulasi) yang mencakup antipiretik dan hipotermia (Ayoub, 2021).

Prostaglandin merupakan vasodilator yang efeknya Membuat dinding pembuluh darah menjadi lebih luas sehingga memungkinkan peningkatan aliran darah ke dalam jaringan. Pengurangan sintesis prostaglandin mengakibatkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, yang dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa gaster. Maka, dengan adanya penghambatan prostaglandin tersebut dapat mengurangi sirkulasi darah, termasuk aliran darah ke gaster, yang dapat menyebabkan kurangnya pasokan darah ke jaringan gaster. Hal ini dapat mengakibatkan iskemia pada mukosa gaster dan menyebabkan terjadinya erosi. (Kumar *et al.*, 2020).

Pencegahan kerusakan pada mukosa gaster yang disebabkan oleh parasetamol bisa dilakukan dengan mengonsumsi makanan atau tanaman yang dikenal memiliki efek protektif. Umumnya, bahan-bahan dengan sifat protektif ini memiliki kandungan antioksidan yang dipercaya dapat membantu mengurangi peradangan. dan potensi antihistamin, menurunkan darah tinggi, mengobati demam, diare, cacar, diabetes. Selain itu, antioksidan juga memiliki aktivitas sebagai antiradang, menurunkan gula darah, obat cacing, meredakan rematik, dan mengobati katarak (Banerjee *et al.*, 2021). Antioksidan diperlukan sebagai pencegah stres oksidatif karena sifatnya yang cenderung mudah teroksidasi. Dalam proses ini, radikal bebas akan bereaksi dengan antioksidan untuk melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan yang diakibatkan oleh oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif (Werdhasari, 2014).

Obat-obatan sintetis banyak digunakan oleh masyarakat untuk menyembuhkan gastritis, namun dalam penggunaannya seringkali menimbulkan beberapa efek samping seperti diare, sakit kepala, nyeri otot, dan kelelahan (Bhardwaj *et al.*, 2012). Beberapa jenis obat gastroprotektif yang sering dipakai meliputi inhibitor pompa proton (IPP) seperti omeprazole, lansoprazole, dan esomeprazole. Obat-obatan ini berperan dalam menurunkan produksi asam gaster. Selain itu, ada juga antagonis reseptor H<sub>2</sub> seperti ranitidin dan famotidin yang digunakan untuk mengurangi produksi asam gaster. Penggunaan obat inhibitor pompa proton dalam jangka panjang dapat menyebabkan pembentukan benjolan di gaster (*fundic polyps*), sementara penggunaan jangka

panjang salah satu obat antagonis reseptor H<sub>2</sub> seperti ranitidin dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi distonia akut (Sukandar *et al.*, 2013).

Indonesia merupakan wilayah tropis yang sangat luas dan ditumbuhi berbagai jenis tanaman. Salah satu tanaman yang berpotensi memiliki antioksidan adalah timun papasan (*Coccinia grandis*). *C. grandis* adalah salah satu bagian Cucurbitaceae yang berasal dari Asia dan Afrika. Timun papasan memiliki nama ilmiah seperti *C. cordiflora*, *C. grandis*, dan *C. indica* (Banerjee *et al.*, 2021). Sejumlah penelitian telah dilaksanakan guna memahami dampak timun papasan ini, termasuk di antaranya potensinya sebagai agen antimikroba, antidiabetes, dan antikanker. Studi mengenai komposisi kimia dari berbagai bagian tumbuhan ini telah dilakukan oleh Nagare *et al.*, (2015). Mereka menyimpulkan bahwa daun dan batangnya mengandung berbagai senyawa termasuk sitosterol, cephalandrol, cephalandrine A & B, serta hepatocosane. Akarnya juga mengandung berbagai senyawa seperti alkaloid, amirin sitosterol, asam karbonat, saponin, Coccinoside, flavonoid, lupeol, dan resin. Kandungan kimia dari buahnya meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, perpenoid, fenolik, amirin asetat, sitosterol, karoten, cucurbitacin B, lupeol, saponin, likopen, taraxerol, dan taraxerone. Sedangkan, bijinya mengandung sebagian besar minyak lemak, terutama ester linoleat, oleat, dan asam palmitat. Salah satu kandungan yang terdapat dalam timun papasan adalah flavonoid, yang telah terbukti memiliki efek gastroprotektif. Flavonoid bekerja dengan meningkatkan produksi prostaglandin di mukosa gaster dan mengurangi sekresi histamin dari sel mast dengan menghambat aktivitas enzim histidin dekarboksilase (Seran *et al.*, 2019).

Seiring waktu berjalan, kepercayaan masyarakat terhadap penggunaan obat tradisional semakin meningkat karena dianggap aman dan memiliki sedikit efek samping. Diperkirakan sekitar 80% dari populasi dunia menggunakan obat tradisional sebagai bagian dari regimen pengobatan mereka (Rivera *et al.*, 2013). Oleh karena itu, dibutuhkan opsi pengobatan alternatif untuk gastritis dengan menggunakan bahan herbal untuk mengurangi risiko efek samping.

Penelitian sebelumnya terkait gastroprotektif efek pemberian *Coccinia grandis* yaitu pertama, terkait kandungan pada *C. grandis* oleh Pavithra MKS *et al.*, (2017) yang mengevaluasi potensi fitokimia dan antioksidan ekstrak daun dan buah *C. grandis* yang ditentukan secara kualitatif dengan uji 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Ekstrak etanol daun dan buah *C. grandis* dilakukan uji *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) untuk mengukur senyawa yang mungkin ada pada ekstrak. Selanjutnya, dilakukan pengukuran pada aktivitas antioksidan untuk menentukan efisiensi terhadap radikal bebas. Hasil analisis fitokimia menunjukkan bahwa terpenoid, gula pereduksi, flavonoid, dan protein ditemukan dalam jumlah yang signifikan. Analisis perbandingan antara ekstrak buah dan daun menunjukkan bahwa ekstrak buah memiliki sifat antioksidan dan fitokimia yang lebih baik dibandingkan ekstrak daun. Kedua, penelitian oleh Gupta *et al.*, (2015) mengenai efek gastroprotektif *C. grandis* terhadap tukak gaster yang diinduksi Indometasin 25 mg/kgBB dengan melihat pH, indeks ulkus, kandungan pepsin dan musin. Ekstrak buah *C. grandis* diberikan pada dua dosis bertingkat yaitu 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB dan dikombinasikan dengan terapi omeprazole 2 mg/kgBB. Penelitian tersebut terbukti bahwa pemberian ekstrak buah *C. grandis* dapat menurunkan keasaman pada gaster, mengurangi ulkus dan ulserasi pada mukosa gaster. Penelitian lainnya yang berkaitan dengan dosis pemberian *C. grandis* telah dilakukan oleh Vadivu *et al.*, (2008). Pada hasil penelitian tersebut dapat diketahui bahwa pemberian 250mg/kg ekstrak etanol *C. grandis* pada tikus putih secara signifikan memiliki efek protektif pada organ hepar. Berdasarkan latar belakang ini, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian parasetamol dosis 250 mg/kgBB/hari selama 10 hari terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley?

2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dalam dosis bertingkat yaitu 125, 250, dan 500 mg/kgBB/hari terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol dosis 250 mg/kgBB/hari selama 10 hari?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Mengetahui pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol dosis 250 mg/kgBB.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Praktisi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan evaluasi keberhasilan pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

#### **1.4.2 Bagi Penulis**

Sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti, dan membuktikan ada

tidaknya keberhasilan pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

#### **1.4.3 Bagi Penelitian Lain**

Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan agar dapat memberikan gambaran untuk penelitian lebih lanjut tentang fokus yang serupa seperti hubungan rasionalitas pengobatan dengan penyakit lain.

#### **1.4.4 Bagi Universitas Lampung**

Penelitian ini nantinya dapat dijadikan sebagai sumber kepustakaan yang dapat digunakan dalam proses pembelajaran.

#### **1.4.5 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini dapat dijadikan referensi untuk menambah wawasan pembaca mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Timun Papasan**

##### **2.1.1 Deskripsi Umum Timun Papasan (*Coccinia grandis*)**

Timun papasan (*Coccinia grandis*) adalah salah satu bagian Cucurbitaceae yang diduga berasal dari Asia dan Afrika. Sebagian besar tumbuhan dalam famili Cucurbitaceae merupakan tumbuhan merambat tahunan. Timun papasan memiliki beberapa nama ilmiah seperti *C. cordifolia*, *C. grandis* dan *C. indica*. Persebaran di Indonesia didominasi oleh spesies *C. grandis* karena seperti *C. cordifolia*, *C. grandis* dan *C. indica* lebih banyak tumbuh di wilayah Bangladesh, India. Tumbuhan ini mencakup 29 spesies tambahan dan hanya ditemukan di Afrika tropis. *C. grandis* digunakan oleh manusia kebanyakan sebagai tanaman pangan di beberapa negara di Australia, Asia, Karibia, dan Amerika Serikat bagian selatan, Kepulauan Pasifik (Banerjee *et al.*, 2021).

Tanaman ini adalah varietas tanaman merambat yang tumbuh dengan cepat, mampu mencapai beberapa meter dan menutupi wilayah serta pohon-pohon kecil. Daun-daunnya memiliki berbagai bentuk, mulai dari daun berbentuk hati segi lima, dan mereka tersusun secara bergantian di sepanjang batangnya. Permukaan atas daunnya halus, sedangkan permukaan bawahnya memiliki lapisan bulu. Tanaman ini menghasilkan bunga-bunga yang besar, berwarna putih dengan bentuk menyerupai bintang, dan buahnya memiliki tekstur halus dan berwarna hijau. Ketika buah matang, warnanya berubah menjadi merah cerah dan mempunyai bentuk yang bulat

atau elipsoid. Setiap helaian daun biasanya memiliki 3-8 kelenjar yang berdekatan dengan tangkai daun. Akar yang cukup luas dan dapat tumbuh subur di berbagai jenis tanah, meskipun biasanya ditemui di tanah terbuka yang kaya humus (Waisundara *et al.*, 2015).



**Gambar 1.** *Coccinia grandis* (L.) Voigt. A. Habitus; B. Bunga ; C. variasi buah Jayapura I; D. variasi buah Jayapura II; E. variasi bentuk daun  
Sumber: (Puhili *et al.*, 2022)

Persebaran *C. grandis* di daerah Jawa menurut Wilde dan Duyfjes (2010), hanya ditemukan di Jawa Timur, namun pengamatan terbaru menunjukkan bahwa jenis ini telah menyebar ke beberapa wilayah di Jawa Barat. Pada tepi jalan tol Jagorawi dan Cikampek, tumbuhan ini tumbuh subur dan mulai menginvasi tanaman di sekitarnya. Sama halnya di Yogyakarta dan Madiun, dimana tumbuhannya menyebar di tanah kosong di pedesaan atau di tepi sungai. Di Lombok juga, *C. grandis* dapat ditemukan di sekitar Mandalika dan aktif menyebar, bahkan menginvasi tanaman pagar di kebun-kebun. Meskipun sebelumnya tidak dilaporkan keberadaan *C. grandis* di Papua oleh de Wilde dan Duyfjes (2010), namun telah tercatat keberadaannya di Papua New Guinea (USDA-ARS 2013). Papua New Guinea dan Papua merupakan dua wilayah yang berada di pulau yang sama dengan karakteristik topografi alam yang serupa. Meskipun demikian, tingkat eksplorasi di Papua cenderung lebih rendah daripada di Papua New Guinea menurut Kartikasari *et al.*, (2012). Oleh karena itu, tidak mengherankan

bahwa keberadaan jenis ini di Papua belum terdokumentasi atau dijelaskan sebelumnya karena kurangnya eksplorasi yang dilakukan.

Klasifikasi timun papasan sebagai berikut.

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliopsita  
Kelas : Magnoliophyta  
Ordo : Violales  
Family : Cucurbitaceae  
Genus : *Coccinia*  
Spesies : *Coccinia grandis* L. Voight  
(Puhili *et al.*, 2022)

### 2.1.2 Kandungan *Coccinia grandis*

Kandungan bahan kimia yang ada di dalamnya yaitu fitosterol, flavonoid, terpenoid, *coccinoside*, fenol, tanin, alkaloid, glikosida, cucurbitacin B, taraxerone, lupeol, saponin, *cryptoxanthin*. Kandungan tersebut diyakini dapat mengatasi peradangan dan potensi antihistaminik, menurunkan darah tinggi, mengobati demam, diare, sakit cacar dan diabetes, memiliki aktivitas sebagai antiradang, penurun gula darah, obat cacing, meredakan rematik, mengobati katarak (Banerjee *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lee dan Joo (2022), buah *Coccinia grandis* mengalami perubahan yang signifikan selama proses pematangan dan perbedaan fitokimia yang berkontribusi di setiap kegunaannya. Penelitian ini melaporkan senyawa fitokimia dan aktivitas antioksidan selama pematangan *C. grandis* yang belum pernah dilakukan penelitian sebelumnya. Karakteristik buah terhadap zat aktif dalam *C. grandis* dilakukan pada tiga tahap pematangan dan zat sebanyak 25 senyawa ditemukan. Dilakukan identifikasi fitokimia dalam tahap pematangan *C. grandis* dan zat utama yang berkontribusi terhadap sifat antioksidan dipilih dan dianalisis secara kuantitatif. Meskipun konsentrasi tiliroside meningkat seiring tingkat kematangan buah, asam

hidroksisianamat (asam klorogenat dan p-coumaric) flavonol (rutin), dan triterpen (cucurbitacins B dan D) dengan efek antioksidan mengalami penurunan seiring tingkat kematangan buah. Oleh karena itu, senyawa fenolik dan cucurbitacin mendominasi buah *C. grandis* yang belum matang secara kuantitatif. Mengenai fitohormon, kandungan giberelin A4 menurun seiring dengan kematangan buah, namun asam indoleasetat dan asam salisilat meningkat seiring dengan kematangan buah. Kapasitas antioksidan ditentukan oleh DDPH dan ABTS secara konsisten ditemukan menurun seiring dengan bertambahnya tingkat kematangan. Oleh karena itu, ekstrak buah *C. grandis* yang belum matang memiliki senyawa bioaktif tingkat tinggi dan dapat digunakan untuk mengembangkan bahan tambahan dan makanan suplemen kesehatan.

Telah diketahui bahwa fitokimia yang terdapat di dalam obat-obatan dan tanaman herbal berkaitan dengan efek pengobatannya. Fitokimia yang ditemukan pada buah juga ditemukan pada bagian lain seperti daun, batang, akar *C. grandis* (Tamilselvan *et al.*, 2012; Gautaman *et al.*, 2014; Hossain *et al.*, 2014). Sifat antibakteri, antioksidan dan proliferasi sel *C. grandis* yang diamati dalam penelitian Sarkharkar dan Chauhan (2017), dapat disebabkan oleh adanya fitokimia yang diidentifikasi selama penyaringan awal. Fitokimia seperti alkaloid, terpenoid, glikosida, flavonoid, dan tannin diketahui memiliki sifat antibakteri dan antioksidan. Flavonoid juga dilaporkan memiliki spektrum 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 tannin, flavonoid menunjukkan aktivitas antibakterinya dengan membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler. Dalam penelitian ini, baik ekstrak etanol, air, maupun aseton dinyatakan positif mengandung flavonoid. Selain itu, ekstrak etanol dinyatakan positif mengandung alkaloid, tanin, resin, saponin, terpenoid dan steroid. Hal ini yang menjadi alasan bahwa ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih besar daripada ekstrak lainnya. Tanin merupakan

salah satu jenis polifenol alami yang berasal dari tumbuhan, dibagi menjadi dua kategori, yaitu tannin yang dapat mengalami hidrolisis dan tannin yang tidak dapat mengalami hidrolisis (terkondensasi). Temuan pada pemeriksaan fitokimia pada tabel di bawah ini.

**Tabel 1.** Skrining Fitokimia Ekstrak Buah *C. grandis*

Tes	Ekstrak Air	Ekstrak Etanol	Ekstrak Aseton
Karbohidrat	(+)	(-)	(-)
Protein	(+)	(-)	(-)
Alkaloid	(-)	(+)	(-)
Jantung	(+)	(-)	(-)
Glikosida			
Flavonoid	(-)	(+)	(+)
Tanin	(-)	(+)	(-)
Phlobatannin	(-)	(+)	(-)
Resin	(+)	(+)	(-)
Saponin	(+)	(+)	(-)
Terpenoid	(+)	(+)	(-)
Steroid	(-)	(+)	(-)

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

Sumber: (Sarkharkar dan Chauhan, 2017)

**Tabel 2.** Identifikasi Fitokemikal pada Buah *C. grandis*

#	Analyte Name	RT (min)	Molecular Formula	Molecular Weight	Adduct	m/z	Error (ppm)		
							GRS	HRS	FRS
Hydroxycinnamic acids									
1	Coumaric acid O-glucoside	4.53	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	326.1002	[M+HC OO] <sup>-</sup>	371. 0984	0.295	0.173	0.315
2	Chlorogenic acid	7.09	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	354.0951	[M-H] <sup>-</sup>	353. 0878	0.159	0.090	0.053
3	Sinapic acid	8.69	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	224.0658	[M-H] <sup>+</sup>	225. 0757	0.859	0.737	0.899
4	5-Coumaroyl quinic acid	10.66	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	338.1002	[M-H] <sup>-</sup>	337. 0929	0.113	0.012	0.095
5	p-Coumaric acid	10.72	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	164.0473	[M+H- H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	147. 0441	0.758	1.745	1.561
6	Feruloylquinic acid	12.99	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	368.1107	[M+H] <sup>+</sup>	369. 1180	0.553	0.294	0.251
7	Cinnamic acid	30.87	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	148.0524	[M+H] <sup>+</sup>	149. 0597	1.199	1.270	0.139
Flavonols									
8	Rutin	15.94	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	610.1534	[M-H] <sup>-</sup>	609. 1461	0.628	0.139	0.017
9	Quercetin	16.14	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	302.0427	[M+H] <sup>+</sup>	303. 0499	1.671	1.708	1.623
10	Hyperoside	16.20	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	464.0955	[M-H] <sup>-</sup>	463. 0882	0.184	0.224	0.343
11	Kaempferol 3- neohesperidosi de	17.05	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	594.1585	[M-H] <sup>-</sup>	593. 1512	0.382	0.200	0.107
12	Kaempferol	17.28	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.0477	[M+H] <sup>+</sup>	287. 0550	1.754	2.019	1.913
13	Quercitrin	17.33	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	448.1006	[M-H] <sup>-</sup>	447. 0933	0.091	0.002	0.890
14	Isorhamnetin 3-glucoside	17.68	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	478.1111	[M-H] <sup>-</sup>	477. 1038	0.177	0.22	0.716
15	Tilioside	20.80	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	594.1373	[M-H] <sup>-</sup>	593. 1301	0.145	0.152	0.428
16	Isorhamnetin	22.86	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	316.0583	[M-H] <sup>-</sup>	315. 0510	-	0.304	0.197
Lignan									
17	Pinoresinol	19.20	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	358.1416	[M+H- H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	341. 1384	1.196	1.643	1.261
Triterpenes									
18	Cucurbitacin I	15.40	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.2930	[M+H- H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	497. 2898	-	-	1.105
19	Cucurbitacin D	24.09	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	516.3087	[M+H- H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	499. 3054	0.891	1.282	-
20	Cucurbitacin B	27.83	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>	558.3193	[M+HC OO] <sup>-</sup>	603. 3175	0.120	0.282	-

Sumber: (Lee dan Joo, 2022).

## 2.2 Parasetamol

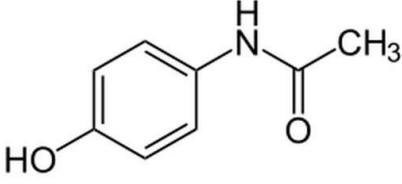
### 2.2.1 Definisi

Parasetamol dikenal sebagai asetaminofen adalah salah satu jenis obat yang digunakan secara meluas di seluruh dunia sebagai analgesik dan antipiretik sejak tahun 1950. Penggunaan parasetamol telah tersebar di berbagai negara, termasuk di Indonesia, dalam bentuk obat tunggal maupun dalam kombinasi dengan obat-obatan lain, baik yang memerlukan resep dokter maupun yang dapat dibeli secara bebas. Dengan demikian, risiko keracunan akibat penggunaan berlebihan parasetamol akan meningkat karena mudahnya akses ke parasetamol dan kecenderungan masyarakat untuk menggunakan obat ini sendiri tanpa rekomendasi dokter (Brune *et al.*, 2015).

Parasetamol termasuk jenis obat analgesik non-narkotik yang jika digunakan dalam jumlah berlebihan, dapat menghambat sintesis prostaglandin. Parasetamol juga bisa ditemukan dalam komposisi beberapa obat lain dalam dosis tertentu. Hal tersebut dapat mengakibatkan penimbunan dosis parasetamol dalam tubuh yang sering melebihi batas dosis aman. Pada manusia, konsumsi tunggal sekitar 10-15 gram (setara dengan 200-250 mg per kilogram berat badan) dapat menyebabkan kerusakan hati setelah 48 jam sejak asupan parasetamol (Maria *et al.*, 2017).

Parasetamol (asetaminofen) bisa menyebabkan cedera gastro-duodenal pada manusia dan hewan normal. UK General Practice Database menunjukkan bahwa parasetamol dosis tinggi menghasilkan gejala pada saluran cerna bagian atas seperti, sakit perut, mulas, mual dan muntah (Rainsford dan Whitehouse, 2006). Lalu diperkuat oleh penelitian oleh Garcia-Rodriguez dan Hernandez-Diaz (2001) pada pasien lanjut usia yang menunjukkan peningkatan risiko efek samping gastrointestinal dari parasetamol yang bergantung pada dosis.

**Tabel 3.** Monografi Parasetamol

Monografi Parasetamol	
Struktur kimia	
Rumus molekul	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Nama lain	Paracetamol, asetaminofen
Nama kimia	4'-Hidroksiasetanilida
Berat molekul	151,16
Pemerian	Serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit.
Titik lebur	168°C-1720°C
pH	5,3-6,5
Kelarutan	Larut dalam 70 bagian air dingin, dalam 20 bagian air panas, 7 bagian etanol, 13 bagian aseton, 40 bagian gliserol, 9 bagian propilenglikol, larut dalam methanol, dimetilformamida, etilenklorida, etil asetat, larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam eter dan kloroform.
Stabilitas	Tablet yang dibuat dengan granulasi basah menggunakan pasta gelatin tidak dipengaruhi oleh kelembaban tinggi dibandingkan yang menggunakan povidone. Stabil pada temperature sampai 450°C. Dalam bentuk larutan tidak stabil terhadap Cahaya. Menyerap uap air dalam jumlah tidak signifikan pada suhu 25°C dan kelembaban 90%.
Inkompatibilitas	Telah dilaporkan bahwa parasetamol berikatan dengan permukaan nilon dan rayon dengan mekanisme ikatan hydrogen.
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

Sumber: (KEMENKES RI, 2014).

Parasetamol dosis rendah tidak berhubungan dengan risiko terjadinya perdarahan atau tukak pada saluran cerna, namun pada dosis yang lebih besar dari 2000 mg/hari yang sering digunakan untuk mengobati nyeri rematik menjadi peningkatan risiko terkait dosis. Terlebih lagi, parasetamol yang dikombinasikan dengan NSAID dapat menyebabkan peningkatan efek samping yang serius seperti perdarahan dan tukak gaster dibandingkan dengan penggunaan NSAID atau parasetamol saja (Garcia-Rodriguez dan Hernandez-Diaz, 2001).

Parasetamol menjadi pilihan utama bagi pasien yang tidak bisa menggunakan obat *antiinflamasi non-steroid* (NSAID), seperti contohnya individu dengan asma bronkial, penyakit tukak gaster, hemofilia, hipersensitif terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui. Selain itu, parasetamol juga direkomendasikan sebagai terapi pertama untuk mengatasi nyeri sedang yang terkait dengan osteoarthritis dan juga untuk nyeri otot serta tendon (Amalia *et al.*, 2020).

### 2.2.2 Farmakodinamik

Parasetamol adalah sejenis asam organik lemah yang memiliki kelarutan dalam lemak sedang dengan nilai pKa sekitar 9,5 dan kebanyakan tidak berion dalam kisaran pH fisiologis. Kemampuan kelarutan dalam lemak memungkinkan parasetamol untuk dengan cepat menembus membran sel dan dengan mudah melintasi sawar darah otak. Proses penyerapan parasetamol yang terjadi secara cepat disebabkan oleh difusi pasif di usus halus. Ketika dosis terapeutik parasetamol diberikan, sekitar 80% dapat diserap oleh tubuh dan mencapai kadar puncak dalam plasma (C<sub>max</sub>) sekitar 18 mg/L (120 µM) setelah sekitar 120 menit, serta mencapai kadar puncak dalam cairan serebrospinal (CSF) sekitar 8,8 mg/ml setelah sekitar 240 menit. Melalui penggunaan pencitraan resonansi magnetik fungsional pada manusia, terlihat bahwa parasetamol mampu mengurangi aktivitas impuls saraf dalam jalur *spinothalamic* sebagai respons terhadap rangsangan termal yang berpotensi berbahaya (Ayoub, 2021).

Salah satu teori lama yang umumnya diterima tentang mekanisme kerja analgesik dan antipiretik parasetamol adalah bahwa efeknya terkait dengan penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dalam sistem saraf pusat (SSP). Meskipun masih ada perdebatan seputar isoenzim COX yang spesifik yang dihambat oleh parasetamol dan cara molekul ini berinteraksi dengan enzim tersebut. Salah satu pandangannya seperti parasetamol secara selektif menghambat COX-2 dan bertindak sebagai agen pereduksi, meskipun sebenarnya parasetamol menunjukkan aktivitas penghambatan COX-1 dan COX-2 yang rendah. Terutama penghambatan COX-1 terjadi

akibat parasetamol menghasilkan efek analgesiknya dan terlibat dalam pengaturan suhu tubuh (termoregulasi) yang mencakup antipiretik dan hipotermia. Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kerja jalur serotonin untuk menghasilkan efek analgesik, meskipun belum ada bukti kuat yang mendukung pengikatan langsung pada molekul serotonin (Ayoub, 2021).

### **2.2.3 Farmakokinetik**

Parasetamol menghasilkan metabolit utama dalam bentuk konjugat sulfat dan glukuronida. Meskipun ada sebagian kecil yang berubah menjadi metabolit yang sangat reaktif, yaitu N-asetil-p-benzoquinone imina (NAPQI). Biasanya, NAPQI ini cepat dinonaktifkan dengan menggabungkannya dengan glutathione tereduksi dan kemudian diekskresikan dalam urin sebagai konjugat sistein dan asam merkapturat (Hias *et al.*, 2021).

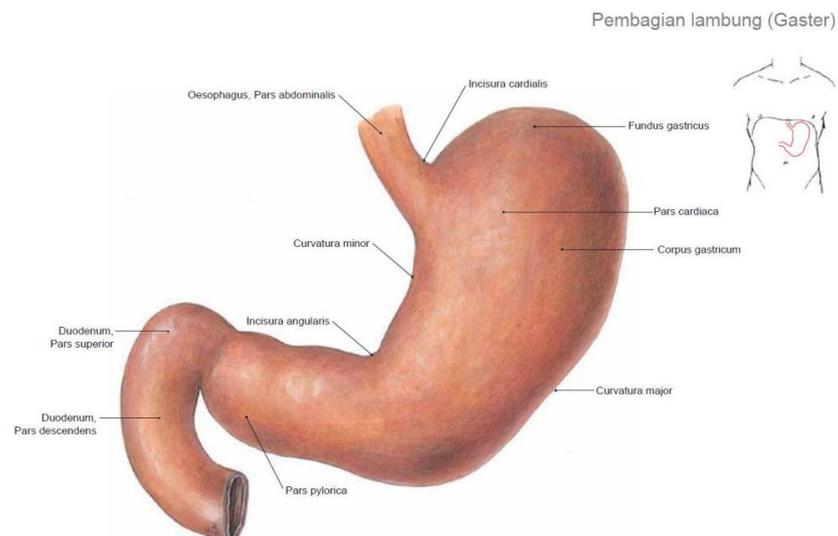
Parasetamol secara prinsipal berubah menjadi senyawa yang tidak aktif melalui konjugasi dengan sulfat dan glukuronida, namun ada sebagian kecil yang mengalami oksidasi melalui enzim sitokrom P450 (isoenzim CYP2E1 dan CYP1A2). CYP2E1 dan CYP1A2 mengubah parasetamol menjadi metabolit alkilasi *N-asetil-p-benzoquinone imine* (NAPQI), yang dapat bertanggung jawab atas toksisitas hati yang terkait dengan parasetamol (Freo *et al.*, 2021). Ketika dosis toksik terlampaui, parasetamol bisa menjadi lebih berbahaya (Katzung *et al.*, 2012).

## **2.3 Gaster**

### **2.3.1 Anatomi Gaster**

Gaster adalah bagian dari traktus gastrointestinal pertama yang berada di intra abdominal, terletak di antara esofagus dan duodenum. Terletak di daerah epigastrium dan meluas ke hipokondrium kiri, organ ini memiliki bentuk melengkung yang menyerupai huruf "J" dengan mempunyai paries anterior (superior) dan paries posterior (inferior). Gaster terbagi menjadi 5

daerah secara anatomi, yaitu: *pars cardiac*, bagian gaster yang berhubungan dengan esofagus di dalamnya terdapat *ostium cardiacum*. Bagian fundus berbentuk seperti kubah yang lokasinya ada di bagian kiri dari kardia dan meluas ke superior melebihi tinggi pada bagian *gastroesophageal junction* (Shofa dan Ismail, 2014).



**Gambar 2.** Bagian dari Gaster  
Sumber: (Paulsen dan Waschke, 2019)

Korpus gaster adalah 2/3 bagian dari gaster dan terletak di bawah fundus hingga ke bagian paling bawah yang melengkung ke arah kanan membentuk huruf “J”. *Pars pilori*, terdiri dari dua struktur yaitu *antrum pyloricum* dan *pylorus*. Di bagian dalam *antrum pyloricum* ada *canalis pyloricus* dan di dalam *pylorus* terdapat *ostium pyloricum* yang dikelilingi *M. sphincter pyloricus*. Dari bagian luarnya ditandai adanya *V. prepylorica* (Shofa dan Ismail, 2014).

Gaster dipasok oleh jaringan pembuluh darah dan saraf, termasuk pleksus saraf Auerbach dan pleksus saraf Meissner. Pasokan darah ke gaster diberikan oleh cabang kiri gaster, cabang kanan gaster, dan cabang kanan gastroepiploik dari arteri hepatic, serta cabang kiri gastroepiploik dan cabang gastrika brevis dari arteri lienalis. Sistem limfatik gaster terdiri dari satu permukaan dan satu bagian dalam, dan mengalir ke kelenjar limfe yang ditemukan sepanjang dua lengkung organ tersebut. Gaster juga dinervasi

oleh sistem saraf parasimpatik dan simpatik, yang bertanggung jawab untuk merangsang sekresi dan motilitas gaster, serta relaksasi sfingter pilorus selama pengosongan gaster (Shahrestani dan Das, 2023).

Pleksus saraf Auerbach dan pleksus saraf Meissner merupakan 2 rangkaian saraf yang sangat penting dalam mengatur fungsi sistem pencernaan. Pleksus saraf Auerbach terletak di antara lapisan otot yang panjang dan lapisan otot yang melingkar dalam lapisan muskularis eksterna, sedangkan pleksus saraf Meissner terletak dalam lapisan submukosa dinding gaster. Pleksus saraf Auerbach berperan dalam mengendalikan gerakan peristaltik usus, sementara pleksus saraf Meissner bertugas mengatur sekresi dan penyerapan nutrisi dalam sistem pencernaan. Gaster memperoleh pasokan darahnya melalui beberapa cabang arteri hepatic, lienalis, dan splenik, yang membentuk jaringan pembuluh darah yang kaya akan oksigen dan nutrisi untuk memasok organ tersebut. Sistem limfatik gaster bertanggung jawab atas pengeluaran cairan limfatik dari organ ini, yang mengandung sel-sel kekebalan dan substansi lain yang membantu melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit (Daniels dan Allum, 2005).

### 2.3.2 Fisiologi Gaster

Gaster adalah rongga yang berbentuk seperti kantong huruf J yang terletak di antara esophagus dan usus halus yang terbagi menjadi 3 bagian berdasarkan perbedaan struktur dan fungsi. **Fundus** adalah bagian gaster yang terletak di atas lubang permukaan esophagus. Bagian utama gaster adalah **korpus**. Lapisan otot polos di fundus atas dan korpus relatif kurang tebal, sedangkan di bagian bawah gaster, yaitu **antrum**, lapisan ototnya jauh lebih tebal. Perbedaan ketebalan lapisan otot ini memiliki dampak yang signifikan pada gerakan gaster di kedua wilayah tersebut. Permukaan mukosa gaster terbagi menjadi mukosa oksintik dan area kelenjar pilorus. Permukaan luminal gaster berisi sumur-sumur kecil dengan kantong dalam yang terbentuk oleh pelipatan masuk mukosa gaster. Bagian pertama invaginasi ini disebut ceruk gaster (*gastric pits*), yang di dasarnya terletak kelenjar gaster (Sherwood, 2018).

Fungsi pokok dari sistem pencernaan adalah memindahkan *nutrient*, air, dan elektrolit dari makanan yang ditelan ke dalam lingkungan internal tubuh. Sistem pencernaan memiliki empat proses dasar, yaitu: motilitas, sekresi, digesti, dan absorpsi. Ketika tidak ada makanan mukosa gaster membentuk lipatan yang besar disebut rugae. Pada saat terisi makanan, rugae menghilang dengan lancar seperti alat musik akordion dimainkan. Gaster bekerja dengan memperkecil partikel makanan menjadi larutan yang dikenal dengan nama kimus. Kimus berisi fragmen molekul protein dan polisakarida, butiran lemak, garam, air, dan berbagai molekul kecil lain yang masuk bersama makanan. Hanya air yang dapat menembus epitel gaster untuk diserap, sedangkan absorpsi terutama terjadi di usus halus (Guyton, 2014).

Saat dalam keadaan kosong, gaster memiliki kapasitas sekitar 50 ml, tetapi volume gaster bisa meningkat menjadi sekitar 1 liter (1000 ml) saat makan. Gaster memiliki kemampuan untuk menampung volume yang meningkat hingga 20 kali lipat melalui mekanisme: lipatan-lipatan dalam terbentuk di bagian dalam gaster. Saat makan, lipatan tersebut mengecil dan hampir mendatar, dan gaster sedikit melemas setiap kali makanan masuk, mirip dengan ekspansi kantong es yang sedang diisi. Respons yang disebut relaksasi reseptif, yang diatur oleh saraf vagus, memungkinkan gaster menampung makanan dengan menambah sedikit tekanan intragaster. Namun, jika jumlah makanan yang dikonsumsi melebihi satu liter, gaster akan mengalami peregangan berlebihan, tekanan intragaster meningkat, dan yang pasien akan merasa tidak nyaman (Sherwood, 2018).

Faktor-faktor dalam gaster yang memengaruhi kecepatan pengosongan gaster meliputi volume kimus dan derajat fluiditas. Sementara itu, di duodenum, faktor-faktor yang memengaruhi laju pengosongan meliputi:

1. Respon saraf melalui plexus saraf intrinsik dan saraf autonomi.
2. Respon hormon yang dikenal sebagai enterogastron yang ditransportasi melalui darah dari lapisan mukosa usus halus ke dalam gaster.

3. Lemak memiliki efek yang sangat signifikan dalam memperlambat pengosongan gaster karena kandungan kalornya yang tinggi. Selain itu, proses pencernaan dan penyerapan lemak hanya berlangsung di dalam usus halus. Trigliserida secara khusus merangsang duodenum untuk melepaskan kolesistokinin (CCK). Hormon ini mengakibatkan penghambatan kontraksi antrum dan merangsang kontraksi dari sfingter pilorus, yang pada akhirnya akan mengurangi kecepatan pengosongan gaster.
4. Asam yang terdapat dalam cairan pencernaan yang disebut kimus, yang mengandung asam klorida (HCl), dinetralkan oleh natrium bikarbonat di dalam lumen duodenum. Jika asam tersebut belum sepenuhnya dinetralkan, ini akan memicu pelepasan sekretin, suatu hormon yang menghambat pengosongan gaster yang masih asam sehingga proses netralisasi dapat berlangsung dengan lebih baik.
5. Hipertonisitas pengosongan gaster refleks osmolaritas isi duodenum mulai meningkat.
6. Peregangannya akibat jumlah kimus yang berlebihan di duodenum akan menunda pengosongan isi gaster. Selain itu, emosi juga bisa mempengaruhi pergerakan gaster, meskipun tidak secara langsung terkait dengan pencernaan. Emosi mampu mengubah pergerakan gaster dengan mengoperasikan melalui sistem saraf otonom untuk memengaruhi tingkat kegirangan otot polos gaster (Guyton, 2014).

Beberapa bentuk cedera yang dapat mengenai mukosa gaster sebagai berikut:

- Berkat sifat pelumasnya, mukus melindungi mukosa gaster dari cedera mekanis.
- Mukus membantu mencegah gaster dari mencerna dirinya sendiri karena pepsin terhambat ketika berinteraksi dengan lapisan mukus yang melapisi bagian dalam gaster. Namun, mukus tidak memengaruhi aktivitas pepsin di lumen.
- Dikarenakan sifat basanya, mukus membantu menjaga gaster dari kerusakan oleh asam dengan menetralkan asam klorida (HCl) di dekat

lapisan dalam gaster, namun tidak mengganggu fungsi HCl di lumen. Meskipun pH di dalam gaster dapat mencapai 2, pH di lapisan mukus di sekitar permukaan sel mukus sekitar 7.

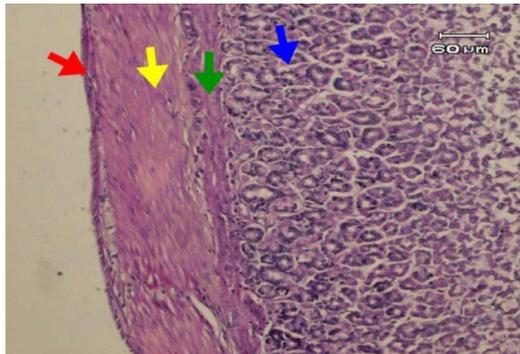
Walaupun terdapat perlindungan oleh mukus, sawar mukosa gaster, dan regenerasi sel yang cepat, sawar kadang-kadang dapat terganggu dan menyebabkan cedera pada dinding gaster oleh zat asam dan enzim yang terdapat di dalamnya. Jika situasi ini terjadi, hal tersebut dapat mengakibatkan terbentuknya erosi atau tukak peptik pada dinding gaster (Sherwood, 2018).

### 2.3.3 Histologi Gaster

Gaster adalah organ yang memiliki fungsi eksokrin dan endokrin, yang berperan dalam pencernaan makanan dan pelepasan hormon. Bagian gaster memperluas saluran pencernaan, yang utamanya bertugas melanjutkan pencernaan karbohidrat yang sudah dimulai di mulut, menambahkan cairan asam ke makanan, mengubah makanan menjadi massa yang lebih kental (kimus) melalui kerja otot, dan memulai pencernaan protein dengan bantuan enzim pepsin. Selain itu, gaster juga menghasilkan lipase yang bertanggung jawab atas pencernaan trigliserida bersama dengan lipase dari saliva. Inspeksi secara umum memperlihatkan empat daerah: **kardia**, **fundus**, **korpus**, dan **pilorus**. Karena struktur bagian fundus dan korpus identik secara mikroskopis, hanya tiga daerah yang dapat dikenali secara histologis. Ketika gaster dalam keadaan kosong, mukosa dan submukosa menunjukkan lipatan-lipatan memanjang yang disebut sebagai rugae, yang akan merata ketika gaster terisi dengan makanan (Mescher, 2016).

Lapisan mukosa gaster terdiri dari epitel permukaan yang membentuk lipatan ke dalam lamina propria dengan kedalaman yang berbeda, membentuk sumur-sumur gaster yang disebut foveola gastrika. Ke dalam foveola gastrika ini, dicurahkan isi kelenjar tubuler bercabang yang khas untuk setiap bagian gaster (kardiak, korpus, dan pilorus). Seluruh lapisan epitel gaster memiliki sel punca yang terletak di bagian atas kelenjar.

Lamina propria yang memiliki pasokan darah dan melingkupi serta mendukung sumur-sumur dan kelenjar tersebut mengandung serabut otot polos dan sel limfoid. Di bawahnya, ada lapisan tipis otot polos yang memisahkan antara mukosa dan submukosa, yang dikenal sebagai muskularis mukosa. (Mescher, 2016).



**Gambar 3.** Gambaran mikroskopis gaster tikus pembesaran  $10\times 10$ . Tampak lapisan mukosa (panah biru), submukosa (panah hijau), muskularis eksterna (panah kuning), serosa (panah merah). Tidak terdapat sel-sel radang.  
Sumber: (Pasaribu *et al.*, 2013)

Pemeriksaan dengan pembesaran lemah, permukaan dalam gaster akan menunjukkan banyak invaginasi kecil yang berbentuk melingkar atau lonjong di dalam epitel pelapis. Invaginasi ini disebut sebagai muara foveola gastrik. Epitel yang melapisi permukaan ini adalah epitel selapis silindris, dan sel-sel ini memproduksi lapisan mukus pelindung. Glikoprotein yang dihasilkan oleh sel-sel epitel ini mengalami hidrasi dan mencampur dengan lipid, serta melepaskan ion bikarbonat dari epitel untuk membentuk lapisan mukus tebal yang memiliki gradien pH dari 1 di permukaan lumen hingga 7 di dalam sel epitel. Mukus yang melekat erat pada permukaan epitel sangat efektif dalam melindungi, sedangkan lapisan mukus di permukaan lumen lebih mudah larut dan sebagian dicerna oleh pepsin dan bercampur dengan isi lumen. Asam hidroklorida, pepsin, lipase, dan empedu dalam lumen semuanya harus dianggap sebagai agen endogen yang berpotensi merusak lapisan epitel. Sel-sel epitel permukaan juga berperan penting dalam pertahanan dengan memproduksi mukus, taut antrasel, dan mengatur transportasi ion untuk menjaga pH dalam sel dan produksi bikarbonat. Lapisan berikutnya terdiri dari jaringan vaskularisasi

yang memberikan ion bikarbonat, nutrisi, dan oksigen ke sel-sel mukosa, serta menghilangkan produk metabolik beracun. Vaskularisasi yang memadai juga mempercepat proses penyembuhan luka pada permukaan mukosa (Mescher, 2016).

#### 2.3.4 Patologi Gaster

Gaster merupakan bagian dari sistem pencernaan dan terletak di antara ujung esofagus dan awal usus halus. Dinding gaster terdiri dari empat lapisan utama, yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. Mukus yang mengandung bikarbonat dan melapisi mukosa gaster adalah pertahanan utama untuk mencegah kerusakan pada dinding gaster. Selanjutnya terdapat prostaglandin yang memiliki fungsi penting dalam mengatur regulasi pelepasan mukus bikarbonat dalam gaster. Gangguan pada proses ini dapat menyebabkan gastritis akut yang seringkali disebabkan oleh iritasi pada mukosa. Gaster mengalami peningkatan pengelupasan sel epitel permukaan karena pengaruh obat-obatan yang bersifat iritatif. Contohnya seperti: salisilat, digitalis, yodium, kafein, *cinchopen*, fenilbutazon, antibiotika spektrum luas, NSAIDs (*Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs*), dan dosis parasetamol yang tidak sesuai dengan dosis terapi (Atmaja, 2008).

Gastritis merupakan kondisi inflamasi yang terjadi pada lapisan mukosa dan submukosa gaster. Kausa gastritis tersering adalah infeksi kuman *Helicobacter pylori*. Prevalensi infeksi *H. pylori* pada populasi dewasa di negara-negara berkembang hampir mencapai 90%. Hasil urea breath test pada pasien dewasa dengan gejala dispepsia di Indonesia menunjukkan adanya penurunan prevalensi infeksi *H. pylori*. Sementara itu, prevalensi infeksi *H. pylori* pada anak-anak sangat rendah di negara-negara maju. Di antara populasi dewasa, prevalensi infeksi *H. pylori* lebih tinggi, sekitar 30% (Sudoyo *et al.*, 2014).

Infeksi *H. pylori* pada mukosa gaster menimbulkan respons infeksi akut, yang sering kali terlihat secara endoskopik sebagai erosi dan tukak multipel

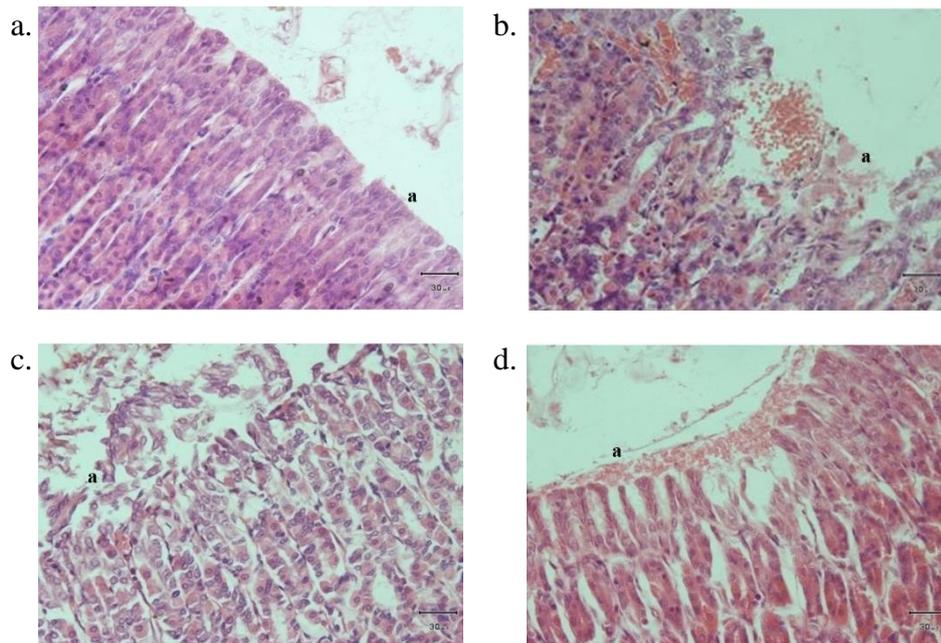
di daerah antrum atau lesi hemoragik. Gastritis akut yang disebabkan oleh *H. pylori* seringkali diabaikan oleh pasien, yang kemudian dapat berkembang menjadi kronik. Gangguan dalam fungsi sistem kekebalan tubuh dikaitkan dengan perkembangan gastritis kronik setelah terdeteksi adanya autoantibodi terhadap faktor intrinsik dan struktur kanalikular sekretoris pada sel parietal pada pasien dengan anemia pernisiiosa. Pasien dengan gastritis kronik yang memiliki antibodi terhadap sel parietal dalam darah dan menderita anemia pernisiiosa, memiliki karakteristik tertentu, seperti adanya gambaran histologis gastritis kronik atropik yang dominan pada korpus, serta tingkat gastrin yang tinggi dalam pemeriksaan darah. Pasien-pasien ini juga cenderung mengalami penyakit lain yang disebabkan oleh gangguan fungsi kekebalan tubuh. Meskipun demikian, perlu penelitian lebih lanjut untuk membuktikan bahwa infeksi *H. pylori* dapat menjadi pemicu reaksi imunologis tersebut (Sudoyo *et al.*, 2014).

Beberapa jenis virus dapat menyerang mukosa gaster, seperti Enteric rotavirus dan Calicivirus. Kedua jenis virus tersebut dapat menyebabkan gastroenteritis, meskipun gambaran histopatologinya tidak spesifik. Cytomegalovirus, di sisi lain, memiliki gambaran histopatologis yang khas, terutama pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah atau terkompromi, dan dapat menyebabkan infeksi pada organ lain. Jamur seperti *Candida* spesies, *Histoplasma capsulatum*, dan *Mukonaceace* mungkin menginfeksi mukosa gaster hanya pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang terganggu. Pasien dengan kekebalan tubuh yang baik umumnya tidak rentan terhadap infeksi jamur. Seperti halnya dengan jamur, mukosa gaster tidak secara umum menjadi sasaran utama infeksi parasit (Sudoyo *et al.*, 2014).

Penyebab utama gastropati adalah obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Gastropati yang disebabkan oleh OAINS memiliki beragam manifestasi, mulai dari gejala nyeri pada bagian atas perut hingga terjadinya tukak peptik yang dapat menyebabkan komplikasi perdarahan pada saluran pencernaan bagian atas. Tukak peptik merujuk pada terbentuknya suatu kerusakan pada

lapisan mukosa atau submukosa yang jelas terdefinisi, yang dapat menembus hingga lapisan serosa, bahkan menyebabkan perforasi. Secara klinis, tukak peptik ditandai dengan kehilangan epitel permukaan atau lapisan yang lebih dalam dengan diameter  $\geq 5$ mm, yang dapat terlihat melalui pemeriksaan endoskopi atau radiologi. Jika terjadi infeksi oleh bakteri *H. pylori* pada kasus tukak peptik, bakteri ini akan melekat pada permukaan epitel dengan bantuan adhesin, yang dapat menyebabkan kerusakan mukosa dengan melepaskan sejumlah zat. Akibatnya, dapat terjadi gastritis akut yang kemudian berpotensi berkembang menjadi gastritis kronis (Sudoyo *et al.*, 2014).

Menurut Barthel *et al.*, (2003), Kerusakan pada mukosa gaster dapat diidentifikasi melalui perubahan pada lapisan epitel gaster seperti deskuamasi, erosi, ulserasi, dan perdarahan. Deskuamasi adalah pengelupasan sel-sel dari permukaan lapisan mukosa, pada mukosa gaster akan terlihat sebagai pengelupasan sel-sel epitel mukosa gaster. Pengelupasan sel yang terjadi merupakan mekanisme pertahanan bagi mukosa gaster karena sel-sel epitel tersebut secara teratur mengalami regenerasi setelah terpapar oleh agen-agen yang berpotensi merusak mukosa gaster. Secara normal, gaster mengalami pengelupasan sel-sel epitel sekitar setiap 1-3 hari. Deskuamasi bisa menyebabkan kerusakan lebih dalam pada lapisan mukosa dan submukosa yang disebut dengan erosi. Pada mukosa gaster erosi dapat terlihat sebagai area yang terkikis atau tipis pada bagian epitel mukosa. Erosi adalah kondisi dimana terjadi kehilangan antara 1 hingga 10 sel epitel pada permukaan mukosa gaster. Sementara itu, ulserasi merupakan bentuk kerusakan lebih lanjut pada mukosa gaster yang ditandai dengan kehilangan lebih dari 10 sel epitel pada area yang terkena. Ulserasi pada mukosa gaster akan terlihat sebagai lubang atau luka terbuka pada epitel mukosa, ulserasi bisa mencapai submukosa dan muskularis eksterna tergantung tingkat keparahannya. Dalam keadaan yang melibatkan pelepasan darah dari pembuluh darah pada mukosa gaster disebut dengan perdarahan. Hal ini terlihat sebagai bercak darah atau sel-sel darah merah di antara sel-sel mukosa.



**Gambar 4.** Histopatologi gaster a. Epitel mukosa gaster utuh; b. Deskuamasi dalam sel mukosa gaster; c. Deskuamasi epitel mukosa gaster; d. Erosi namun keadaan epitel mukosa gaster yang mendekati mukosa gaster normal

Sumber: (Samsuri *et al.*, 2018)

Diagnosis ditetapkan berdasarkan evaluasi endoskopi dan analisis histopatologi yang dilakukan secara sistematis sesuai dengan pedoman *Update Sistem Sydney*, yang mewajibkan penilaian topografi. Pada endoskopi, kondisi yang dapat terlihat termasuk eritema, eksudatif, flat-erosion, raised erosion, perdarahan, dan endomatous rugae. Selain menggambarkan perubahan morfologi, perubahan histopatologi sering kali mencerminkan proses yang mendasarinya, seperti autoimun atau respons adaptif mukosa gaster. Perubahan tersebut meliputi degradasi epitel, *hyperplasia foveolar*, infiltrasi neutrofil, inflamasi sel mononuklear, folikel limfoid, atropi, metaplasia intestinal, *hyperplasia* sel endokrin, dan kerusakan sel parietal. Pemeriksaan histopatologi juga disarankan untuk mencakup evaluasi terhadap keberadaan *H. pylori* (Sudoyo *et al.*, 2014).

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

Hewan percobaan merupakan binatang yang digunakan dalam riset medis dan biomedis dan dipelihara secara intensif di fasilitas laboratorium. Salah satu

contoh hewan yang sering digunakan dalam penelitian tersebut adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih dipilih karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan hewan lainnya, termasuk kemudahan dalam pemeliharaan dan penanganan karena ukuran tubuhnya yang relatif kecil, tingkat reproduksi yang tinggi dengan masa kehamilan yang singkat, serta karakteristik reproduksi yang serupa dengan mamalia lainnya. Selain itu, tikus laboratorium memiliki siklus hidup yang lebih cepat, tidak menunjukkan musim kawin, dan dapat berkembang biak dengan cepat (Malole dan Parmono, 2019).

Tikus putih memiliki ekor panjang yang memiliki sedikit dan memiliki seretan lingkaran sisik. Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia  
Filum : Chordata  
Kelas : Mamalia  
Ordo : Rodentia  
Subordo : Odontoceti  
Familia : Muridae  
Genus : *Rattus*  
Spesies : *Rattus norvegicus*

(Malole dan Parmono, 2019).



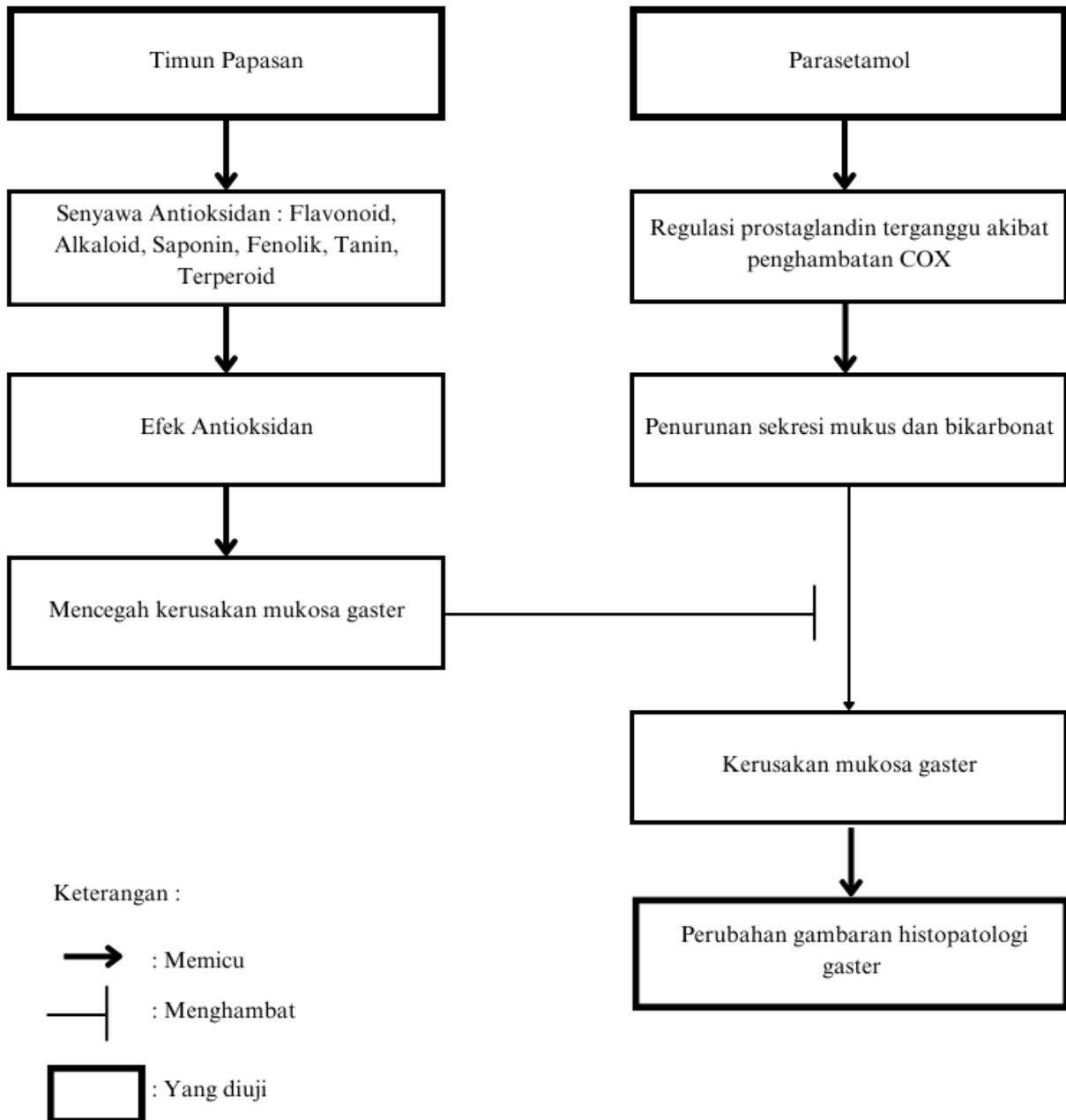
**Gambar 5.** Tikus Putih Jantan Galur Sprague-Dawley Usia 10 Minggu  
Sumber: (Rosidah *et al.*, 2020)

## 2.5 Kerangka Teori

Kerusakan pada mukosa dan submukosa gaster akibat penggunaan parasetamol jangka panjang terjadi karena terganggunya regulasi pengeluaran mukus bikarbonat yang melapisi mukosa gaster. Bikarbonat mukus dalam gaster berperan sebagai lapisan pelindung utama untuk mencegah kerusakan pada dinding gaster. Jika regulasinya terganggu oleh peningkatan pengelupasan sel epitel akibat efek iritasi obat-obatan, maka dapat menyebabkan terjadinya gastritis. Salah satu patogenesis yang sering terjadi pada gastritis akut adalah iritasi mukosa (Atmaja, 2008).

Perlindungan gaster dari kerusakan dapat diperoleh melalui penggunaan senyawa antioksidan yang terdapat dalam buah timun papasan (*Coccinia grandis*). Efek antioksidan akan meningkatkan produksi mukus dan sebagai antisekretori. Mota *et al.*, (2009) salah satu jenis antioksidan seperti flavonoid telah terbukti mampu melindungi lapisan mukosa gastrointestinal dari kerusakan yang disebabkan oleh berbagai agen penyebab ulserogenik. Flavonoid juga memiliki sifat antihistamin yang dapat mengurangi kadar histamin serta mencegah pelepasan histamin dari sel mast dalam gaster, sehingga mengurangi sekresi asam gaster (Sumbul *et al.*, 2011).

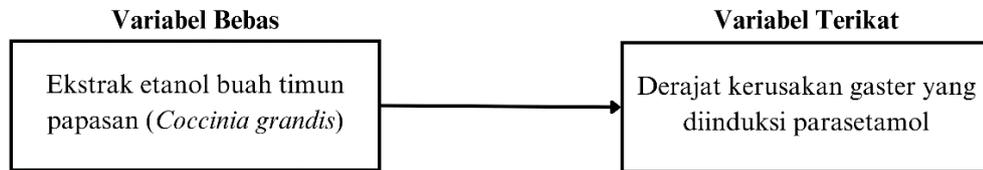
Kerangka teori dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



**Gambar 6.** Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



**Gambar 7.** Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

Berdasarkan teori di atas didapatkan hipotesis:

1. Ha: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.
2. Ho: Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium yang menggunakan desain acak terkontrol dengan rancangan *post-test only control group design*. Dengan menggunakan desain ini, peneliti dapat mengukur dampak dari intervensi pada kelompok eksperimen dengan membandingkannya dengan kelompok kontrol. Subjek penelitian adalah tikus galur Sprague-Dawley jantan dewasa yang berumur antara 13 hingga 15 minggu, sebanyak 25 ekor, yang akan dipilih secara acak dan dibagi menjadi lima kelompok, terdiri dari 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan.

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

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, Balai Veteriner Bandar Lampung, Laboratorium Nadafri Bandar Lampung, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan supervisi yang sudah berpengalaman di bidangnya.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Waktu penelitian ini berlangsung pada bulan Desember 2023.

### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague-Dawley berumur 13-15 minggu karena pada usia ini tikus umumnya memiliki stabilitas metabolisme yang lebih konsisten dan relatif konstan serta untuk keseimbangan hormon pada usia ini cenderung lebih stabil daripada pada tahap pertumbuhan yang lebih muda. Lalu untuk kesiapan respons terhadap penyakit atau pengobatan tikus usia 13-15 minggu memiliki sistem kekebalan yang lebih matang dan respons biologis lebih stabil, sehingga memberikan hasil yang lebih konsisten dalam penelitian terkait penyakit atau pengobatan. dengan berat 200-330 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor University.

#### 3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini menggunakan tikus putih *Rattus norvegicus* jantan galur Sprague-Dawley. Penentuan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus *Frederer*. Rumus penentuan besar sampel untuk uji eksperimental rancangan acak lengkap (RAL) adalah:

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

Dimana t adalah jumlah kelompok percobaan dan n merupakan jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan sehingga  $t = 5$ , maka didapatkan:

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

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

Keterangan:

T : Kelompok perlakuan

n : Jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan

Besar sampel (n)  $\rightarrow t \times n = 5 \times 5 = 25$  ekor tikus

Dengan demikian didapatkan  $n \geq 5$ . Penelitian ini menggunakan 5 ekor tikus tiap kelompok, sehingga di dalam penelitian ini, dibutuhkan 25 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley. Untukantisipasi terjadinya *drop out* eksperimen, maka setiap kelompok diberi tambahan sampel dengan rumus sebagai berikut:

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

Keterangan:

N : Besar sampel koreksi

n : Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f : Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10 %

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

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

$$N = \frac{5}{1 - \frac{10}{100}}$$

$$N = \frac{5}{\frac{90}{100}}$$

$$N = \frac{50}{9}$$

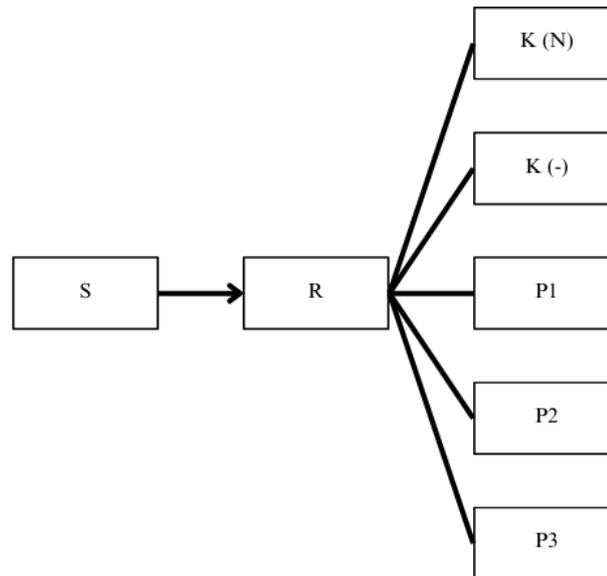
$$N = 5.56$$

$$N = 6$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, akan diberikan penambahan 1 ekor tikus perkelompok untuk menghindari *drop out*. Sehingga total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 30 ekor tikus galur Sprague-Dawley. Sampel nanti akan dipilih menggunakan metode *simple random sampling*.

### 3.4 Kelompok Perlakuan

Tikus ditempatkan ke dalam 5 kelompok percobaan yang akan dilakukan secara acak atau randomisasi dengan perlakuan yang dapat dilihat sebagai berikut:



**Gambar 8.** Kelompok Perlakuan

Keterangan:

S : Sampel

R : Randomisasi

K : Kontrol

P : Perlakuan

K (N) : Kontrol normal sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar, tanpa pemberian ekstrak buah timun papasan dan parasetamol.

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

P1 : Tikus dengan diet standar diberi parasetamol dosis 250 mg/kgBB/hari, dengan pemberian ekstrak buah timun papasan 125 mg/kgBB masing-masing selama 10 hari.

P2 : Tikus dengan diet standar diberi parasetamol dosis 250 mg/kgBB/hari, dengan pemberian ekstrak buah timun papasan 250mg/kgBB masing-masing selama 10 hari.

- P3 : Tikus dengan diet standar diberi parasetamol dosis 250mg/kgBB/hari, dengan pemberian ekstrak buah timun papasan 500mg/kgBB masing-masing selama 10 hari.

### **3.5 Kriteria Penelitian**

#### **3.5.1 Kriteria Inklusi**

Kriteria Inklusi:

- a. Sehat (tikus dengan bulu tidak rontok dan tidak kusam, aktivitas aktif).
- b. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley.
- c. Berjenis kelamin jantan.
- d. Berusia 13-15 minggu.
- e. Berat badan 200-330 gram.
- f. Tidak ada kelainan anatomi.

#### **3.5.2 Kriteria Eksklusi**

Kriteria Eksklusi:

- a. Mati selama waktu penelitian.
- b. Adanya penurunan berat badan lebih dari 10% selama masa adaptasi di *Animal House*.

### **3.6 Alat dan Bahan Penelitian**

#### **3.6.1 Alat Penelitian**

Alat yang digunakan untuk melakukan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kandang hewan
2. Tempat pakan hewan
3. Tempat minum hewan
4. Timbangan untuk mengukur berat badan tikus (dalam satuan gram)
5. Penutup kandang dari anyaman kawat
6. Sarung tangan
7. S spuit 3 ml
8. Pipet tetes

9. Pipet mikro
10. Sonde gaster
11. Gelas ukur
12. Pipet ukur
13. Minor set untuk membelah perut tikus (laparotomi)

### **3.6.2 Alat Pembuatan Ekstrak**

Alat yang digunakan selama tahap pembuatan ekstrak ialah:

1. *Sonicator*
2. *Rotatory evaporator*
3. Alat penyaring *vacuum*
4. Penangas air
5. *Oven*

### **3.6.3 Alat Pembuatan Preparat**

Alat yang digunakan pada tahap pembuatan preparat ialah:

1. *Object glass*;
2. *Deck glass*;
3. *Embedding cassette*;
4. *Rotary microtome*;
5. *Water bath*;
6. *Platening table*;
7. *Autochomic processor*;
8. *Staining rack*;
9. *Staining jar*;
10. *Histoplast*; dan
11. *Paraffin dispenser*.

### **3.6.4 Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan pada penelitian ini ialah:

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley;
- b. Parasetamol dengan dosis 250 mg/kgBB

- c. Ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB
- d. Akuades; dan
- e. Pakan dan minum tikus.

### **3.6.5 Bahan Pembuatan Ekstrak**

Bahan yang digunakan pada pembuatan ekstrak etanol buah timun papasan ialah:

1. Buah timun papasan (*Coccinia grandis*) yang diperoleh secara *online* dari Gresik, Jawa Timur dengan varietas buah Jawa Timur; dan
2. Etanol 96%.

### **3.6.6 Bahan Pembuatan Preparat**

Bahan untuk pembuatan preparat histopatologi ialah:

1. Larutan formalin 10% untuk fiksasi;
2. Xilol;
3. Akuades;
4. Pewarna haematoxylin eosin;
5. Parafin; dan
6. Alkohol.

## **3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional**

### **3.7.1 Identifikasi Variabel**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kelompok tikus putih yang diberi perlakuan ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dan pemberian parasetamol. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi gaster dengan menilai derajat kerusakan gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

### **3.7.2 Definisi Operasional**

Adapun definisi operasional yang digunakan untuk memudahkan pelaksanaan penelitian dan agar penelitian tidak menjadi terlalu luas, yaitu sebagai berikut:

**Tabel 4.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan	Pemberian ekstrak etanol buah timun papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ) per oral dengan sonde gaster dengan dosis 250mg/kgBB	Neraca analitik	Menimbang ekstrak etanol buah timun papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ) dengan gelas ukur dan pipet	Dosis efektif timun papasan pada masing-masing kelompok perlakuan adalah: P1= 125mg/kgBB P2=250mg/kgBB P3=500mg/kgBB (Vadivu <i>et al.</i> , 2008)	Ordinal
Gambaran Histopatologi Gaster	Gambaran histopatologi gaster dengan menilai derajat kerusakan gaster tikus putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) jantan galur Sprague-Dawley akibat pemberian ekstrak etanol buah timun papasan ( <i>Coccinia grandis</i> ) menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 100x	Mikroskop cahaya	Mengamati sediaan mikroskopis dengan menggunakan mikroskop pada mukosa gaster.	Skor integritas epitel mukosa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: tidak ada perubahan patologis</li> <li>• 1: Deskuamasi epitel mukosa</li> <li>• 2: Erosi permukaan epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel/lesi)</li> <li>• 3: Ulserasi epitel mukosa (gap&gt;10 sel epitel/lesi) (Barthel <i>et al.</i>, 2003).</li> </ul>	Numerik
Parasetamol	Pemberian parasetamol tablet dosis 250mg/kgBB yang dilarutkan dengan aquades 1,5 ml per oral yang dimasukkan menggunakan sonde gaster.	Timbangan digital, spuit 5 cc	Dosis parasetamol dikonversi sesuai dengan BB tikus.	Dosis parasetamol yaitu 250mg/kgBB (Samsuri <i>et al.</i> , 2018)	Ordinal

### 3.8 Prosedur Penelitian

#### 3.8.1 Adaptasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 5 kelompok kemudian diadaptasi selama 14 hari di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan diberi pakan serta minum standar, setelah itu dilakukan penimbangan berat badan dan penandaan untuk menentukan pembagian perlakuan pada setiap kelompoknya.

#### 3.8.2 Metode Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Timun Papanan

Pelarut yang sering digunakan dalam proses ekstraksi tumbuhan contohnya seperti; pertama metanol, pelarut ini memiliki sifat yang sama mirip dengan etanol tetapi, metanol memiliki risiko yang lebih tinggi terkait dengan keamanan penggunaannya. Sifat toksisitas metanol yang tinggi kurang disarankan untuk penggunaannya di laboratorium dan dalam ekstraksi bahan tumbuhan. Kedua, aseton yang seringkali digunakan untuk melarutkan senyawa-senyawa non polar. Ketiga, kloroform yang sering digunakan untuk mengekstrak senyawa-senyawa non polar tumbuhan. Keempat, eter yang digunakan juga untuk senyawa non polar tetapi penggunaannya memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan pelarut lainnya.

Penggunaan etanol 96% dalam proses maserasi untuk pembuatan ekstrak ini disebabkan oleh beberapa alasan terkait dengan kemampuannya dalam mengekstrak senyawa-senyawa tertentu dari bahan tumbuhan (Rukmana *et al.*, 2019). Alasannya yaitu:

1. Etanol 96% termasuk pelarut yang efisien karena mampu larut dalam air dan pelarut organik lainnya. Sifat larutannya yang baik dapat membantu dalam mengekstrak berbagai jenis senyawa bioaktif dari bahan tumbuhan.
2. Etanol memiliki tingkat polaritas yang tepat untuk mengekstrak berbagai jenis senyawa yang larut dalam pelarut polar. Terlebih lagi,

senyawa antioksidan yang terdapat pada timun papasan didominasi oleh senyawa yang bersifat polar.

3. Memiliki konsentrasi yang dianggap optimal untuk ekstraksi senyawa-senyawa tertentu dari bahan tumbuhan. Sehingga dapat memaksimalkan ekstraksi senyawa-senyawa yang diinginkan.
4. Memiliki kemampuan untuk memecahkan dinding sel tumbuhan, sehingga memungkinkan senyawa di dalamnya lebih mudah diekstraksi.
5. Cukup aman digunakan dalam proses ekstraksi dan memiliki keasaman yang lebih tinggi daripada pelarut organik lainnya.
6. Mudah diperoleh dan relatif terjangkau, sehingga menjadi pilihan yang umum digunakan dalam laboratorium.

(Kemit *et al.*, 2023).

Pembuatan ekstrak etanol timun papasan dimulai dengan memotong tipis 5kg bagian buah timun papasan, kemudian mencacahnya menjadi potongan kecil. Potongan tersebut kemudian diperas menggunakan kain penyaring tipis untuk memisahkan airnya. Buah timun papasan yang telah disaring dari air selanjutnya dikeringkan dengan menggunakan oven untuk menghilangkan kelembaban. Potongan buah timun papasan yang sudah kering diubah menjadi serbuk dengan menggunakan blender atau mesin penyerbuk. Serbuk dari buah timun papasan selanjutnya dimaserasi dengan penambahan 5 liter etanol 96% selama sekitar 3 hari. Setelah proses maserasi selesai, ekstrak kemudian dipisahkan dari campuran serbuk buah timun papasan dengan pelarut etanol 96%. Proses pemisahan ini menghasilkan filtrat dan residu. Filtrat yang diperoleh akan dijalani tahap evaporasi dengan menggunakan *rotatory evaporator* pada suhu 40°C hingga akhirnya menghasilkan ekstrak kering (Istiqomah, 2013).

### 3.8.3 Cara Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan

Diketahui dari penelitian sebelumnya, dosis efektif buah timun papasan *Coccinia grandis* terhadap evaluasi efek protektif adalah sebesar 250mg/kgBB (Vadivu *et al.*, 2008). Dosis pertama ekstrak etanol buah

timun papasan 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 P1

$$\frac{1}{2} \times 250 \text{ mg} = 125 \text{ mg/kgBB}$$

$$x = \frac{125 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram} = 25 \text{ mg}$$

b. Dosis untuk tiap tikus pada P2

$$1 \times 250 \text{ mg} = 250 \text{ mg/kgBB}$$

$$x = \frac{250 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram} = 50 \text{ mg}$$

c. Dosis untuk tiap tikus pada P3

$$2 \times 250 \text{ mg} = 500 \text{ mg/kgBB}$$

$$x = \frac{500 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram} = 100 \text{ mg}$$

Pelarut disesuaikan dengan pemberian maksimum kapasitas gaster hewan coba secara oral dan disesuaikan dengan berat badan hewan coba. Untuk volume pemberiannya disesuaikan dengan tabel yang tersedia dari M. Boucard *et al.*, (1981-1982) sebagai berikut.

**Tabel 5.** Batas Maksimal Volume Untuk Tiap Rute Pemberian Pada Hewan Coba (M. Bourcard *et al.*, 1981-1982)

Hewan Coba	Batas Maksimal (ml) Untuk Tiap Rute Pemberian				
	IV	IM	IP	SK	PO
Mencit (20-30 g)	0.5	0.05	1.0	0.5-1.0	1.0
Tikus (200 g)	1.0	0.1	2.0-5.0	2.0-5.0	5.0
Hamster (50 g)	-	0.1	1.0-2.0	2.5	2.5
Marmot (250 g)	-	0.25	2.0-5.0	5.0	10.0
Merpati (300 g)	2.0	0.5	2.0	2.0	10.0
Kelinci (1,5 kg)	5.0-10.0	0.5	10.0-20.0	5.0-10.0	20.0
Kucing (3 kg)	5.0-10.0	1.0	10.0-20.0	5.0-10.0	50.0
Anjing (5 kg)	10.0-20.0	5.0	20.0-50.0	10.0	100.0

Karena dosis pada P1 25 mg untuk tikus dengan berat standar 200 g maka volume maksimalnya adalah 5 ml. Volume pemberian ideal adalah setengah dari volume maksimal, maka bisa diberikan ke tikus dengan berat badan 200 g sebesar 2,5 ml asalkan tidak melebihi dari volume maksimal yaitu 5ml. Volume yang diberikan dicari dengan dosis larutan 250mg/1ml:

$$\begin{aligned}\text{Volume yang diberikan pada perlakuan P1} &= \frac{25\text{mg}}{250\text{mg}} \times 1\text{ml} \\ &= 0,1 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Volume yang diberikan pada perlakuan P2} &= \frac{50\text{mg}}{250\text{mg}} \times 1\text{ml} \\ &= 0,2 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Volume yang diberikan pada perlakuan P3} &= \frac{100\text{mg}}{250\text{mg}} \times 1\text{ml} \\ &= 0,4 \text{ ml}\end{aligned}$$

Maka, volume setiap kelompoknya adalah sebagai berikut:

$$\mathbf{P1} \ 0,1\text{ml} \times 6 \text{ ekor} \times 10 \text{ hari} = 6 \text{ ml}$$

$$\mathbf{P2} \ 0,2\text{ml} \times 6 \text{ ekor} \times 10 \text{ hari} = 12 \text{ ml}$$

$$\mathbf{P3} \ 0,4\text{ml} \times 6 \text{ ekor} \times 10 \text{ hari} = 24 \text{ ml}$$

$$\mathbf{Total = 42 \text{ ml}}$$

Selanjutnya digunakan rumus pengenceran:

$$\boxed{V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2}$$

Keterangan:

$V_1$  = Vol. awal larutan ekstrak

$C_1$  = Konsentrasi awal larutan ekstrak

$V_2$  = Vol. Hasil ekstraksi

$C_2$  = Konsentrasi hasil ekstrak

Jika volume ekstrak yang akan dibuat 100ml, maka:

$$\boxed{V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2}$$

$$250\text{mg} \times 1\text{ml} = 100\text{ml} \times C_2$$

$$C_2 = 2,5 \rightarrow 2$$

$$= 100 \text{ ml} \times 250 \text{ mg}$$

$$= 25000 \text{ mg}$$

$$= 25 \text{ g}$$

$$= 12,5 \text{ g}$$

Jadi, volume ekstrak yang ditambahkan adalah 12,5 g dengan aquades 50ml.

### 3.8.4 Perhitungan Dosis Parasetamol

Dalam penelitian ini, dosis parasetamol yang dipilih adalah 250 mg per hari dengan tujuan agar dosis tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa gaster. Penentuan dosis yang akan diberikan kepada tikus didasarkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Departemen Farmakologi Universitas Udayana yang bertujuan untuk memahami profil farmakodinamik dari Propolis dan Parasetamol yang diberikan kepada tikus putih (*Rattus norvegicus*), terutama dalam konteks pengaruhnya pada sel-sel hepar, ginjal, dan gaster. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada kontrol negatif (K-), yang diberi parasetamol dosis 250 mg/kgBB secara oral, terjadi kerusakan yang signifikan pada epitel mukosa gaster berupa deskuamasi atau pengelupasan epitel mukosa yang parah (Samsuri *et al.*, 2018).

Pemberian dosis 250mg/kgBB/hari akan diberikaan dalam sediaan sirup 120mg/5ml (Netto: 60ml). Maka, untuk perhitungannya sebagai berikut:

$$\frac{120\text{mg}}{250\text{mg/KgBB}} = \frac{5\text{ml}}{X \text{ ml}}$$

$$12X = 25,5$$

$$X = \frac{25,5}{12}$$

$$X = 10,4166 \text{ ml} \times \text{BB Tikus}$$

Dosis yang digunakan untuk induksi parasetamol dengan berat tikus 200 gram adalah sebagai berikut:

$$\text{BB } 200\text{g} \rightarrow 0,2\text{kg}$$

$$X = 10,42\text{ml} \times 0,2\text{kg}$$

$$X = 2,08\text{ml} = 2,1\text{ml}$$

Jadi dosis parasetamol yang diberikan pada tikus dengan berat badan 200g adalah 2,1ml.

### 3.8.5 Prosedur Perlakuan pada Tikus

- 1) Tikus sebanyak 25 ekor, dikelompokkan dalam 5 kelompok
- 2) Selama 14 hari setiap kelompok tikus diadaptasi sebelum diberi perlakuan
- 3) Mengukur berat badan tikus sebelum perlakuan
- 4) Melakukan perlakuan pada masing-masing kelompok, sebagai berikut.
  - a) Kelompok 1 : Kontrol normal K(N) diberikan aquades (minum) dan pakan standar selama 10 hari.
  - b) Kelompok 2 : Kontrol negatif K(-) diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah dengan parasetamol dosis 250mg/kgBB selama 10 hari.
  - c) Kelompok 3 : Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah dengan parasetamol dosis 250mg/kgBB. Kemudian selang 60-120 menit diberikan ekstrak etanol buah timun papasan 125 mg/kgBB. Masing-masing diberikan selama 10 hari.
  - d) Kelompok 4 : Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah dengan parasetamol dosis 250mg/kgBB. Kemudian selang 60-120 menit diberikan ekstrak etanol buah timun papasan 250 mg/kgBB. Masing-masing diberikan selama 10 hari.
  - e) Kelompok 5 : Kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan aquades (minum) dan pakan standar ditambah dengan parasetamol dosis 250mg/kgBB. Kemudian selang 60-120 menit diberikan ekstrak etanol buah timun papasan 500 mg/kgBB. Masing-masing diberikan selama 10 hari.
- 5) Setelah perlakuan selama 10 hari, di hari ke-11 dilakukan anestesi pada kelompok sampel menggunakan eter atau kloroform dan dilakukan laparotomi pada tikus di Balai Veteriner Bandar Lampung lalu diambil

bagian gaster untuk dibuat preparat histopatologi dengan metode parafin dan pewarnaan HE.

- 6) Sampel gaster akan difiksasi dengan larutan formalin 10% kemudian dikirim ke Laboratorium Nadafri.

### 3.8.6 Prosedur Pengambilan Organ Gaster

Tikus dipindahkan dari kandang dan ditempatkan secara terpisah dari tikus lainnya, kemudian diberi waktu untuk mengurangi stres pada tikus yang disebabkan oleh aktivitas seperti pemindahan, penanganan, interaksi antar kelompok, dan penghapusan tanda-tanda sebelumnya. Selanjutnya, tikus disuntik dengan kloroform untuk membuatnya tidak sadar. Setelah itu, dilakukan pembedahan untuk mengambil sampel gaster tikus untuk preparasi mikroskopis.

### 3.8.7 Prosedur Pembuatan Preparat

Metode pembuatan preparat histopatologi adalah sebagai berikut:

- 1) *Fixation*

Bagian organ gaster yang telah dipilih direndam dalam larutan pengawet formalin 10% untuk difiksasi, kemudian dibersihkan dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali.

- 2) *Trimming/sampling*

Membuat irisan potongan gaster, kemudian memasukkan potongan organ tersebut ke dalam *embedding cassette*.

- 3) *Dehydration*

Air dihilangkan dengan meletakkan *embedding cassette* di atas kertas tisu. Organ gaster kemudian direndam berturut-turut dalam alkohol dengan konsentrasi bertingkat 70%, 96%, dan alkohol absolut I, II, dan III, masing-masing selama 1 jam.

- 4) *Clearing*

Untuk membersihkan sisa alkohol, dilakukan *clearing* dengan xilol I, II, III masing-masing selama 30 menit.

5) *Impregnation*

Impregnasi dengan menggunakan parafin selama 1 jam di dalam inkubator dengan suhu 65,1°C.

6) *Embedding*

- a. Menghilangkan residu parafin dari permukaan logam dengan memanaskannya secara singkat di atas api dan mengusapnya menggunakan kapas.
- b. Menyiapkan parafin dengan memasukan parafin ke dalam cangkir logam dan memasukan ke dalam oven dengan suhu di atas 58°C.
- c. Menuangkan parafin cair ke dalam pan.
- d. Memindahkan satu persatu dari *embedding cassette* ke dasar pan dengan mengatur jarak satu dengan yang lainnya.
- e. Memasukkan pan ke dalam air.
- f. Melepaskan parafin yang berisi potongan hepar dari pan dengan memasukan ke dalam suhu 4-6°C beberapa saat.
- g. Memotong parafin sesuai dengan lokasi jaringan yang ada menggunakan scalpel atau pisau yang sudah dipanaskan.
- h. Menempatkan pada sebuah balok kayu, meratakan pinggirnya dan memperhalus ujungnya hingga sedikit meruncing.
- i. Memblok parafin siap dipotong dengan mikrotom.

7) *Cutting*

- a. Melakukan pemotongan pada ruangan dingin.
- b. Sebelum memotong, dinginkan blok terlebih dahulu.
- c. Melakukan pemotongan kasar, dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron.
- d. Memulih lembaran potongan yang paling baik.
- e. Memindahkan lembaran jaringan ke dalam bak air dengan suhu 60°C selama beberapa saat hingga mencapai pemekaran parafin yang sempurna.
- f. Dengan menggunakan gerakan menyendok, ambil lembaran jaringan tersebut dengan menggunakan *slide* yang bersih, lalu letakkan di tengah atau di sekitar sepertiga bagian atas atau bawah

slide, pastikan tidak ada gelembung udara di bawah jaringan.

g. Mengeringkan *slide*. Jika sudah kering, *slide* dipanaskan pada inkubator (suhu 37°C) selama 24 jam untuk merekatkan jaringan dan mencairkan sisa parafin sebelum pewarnaan.

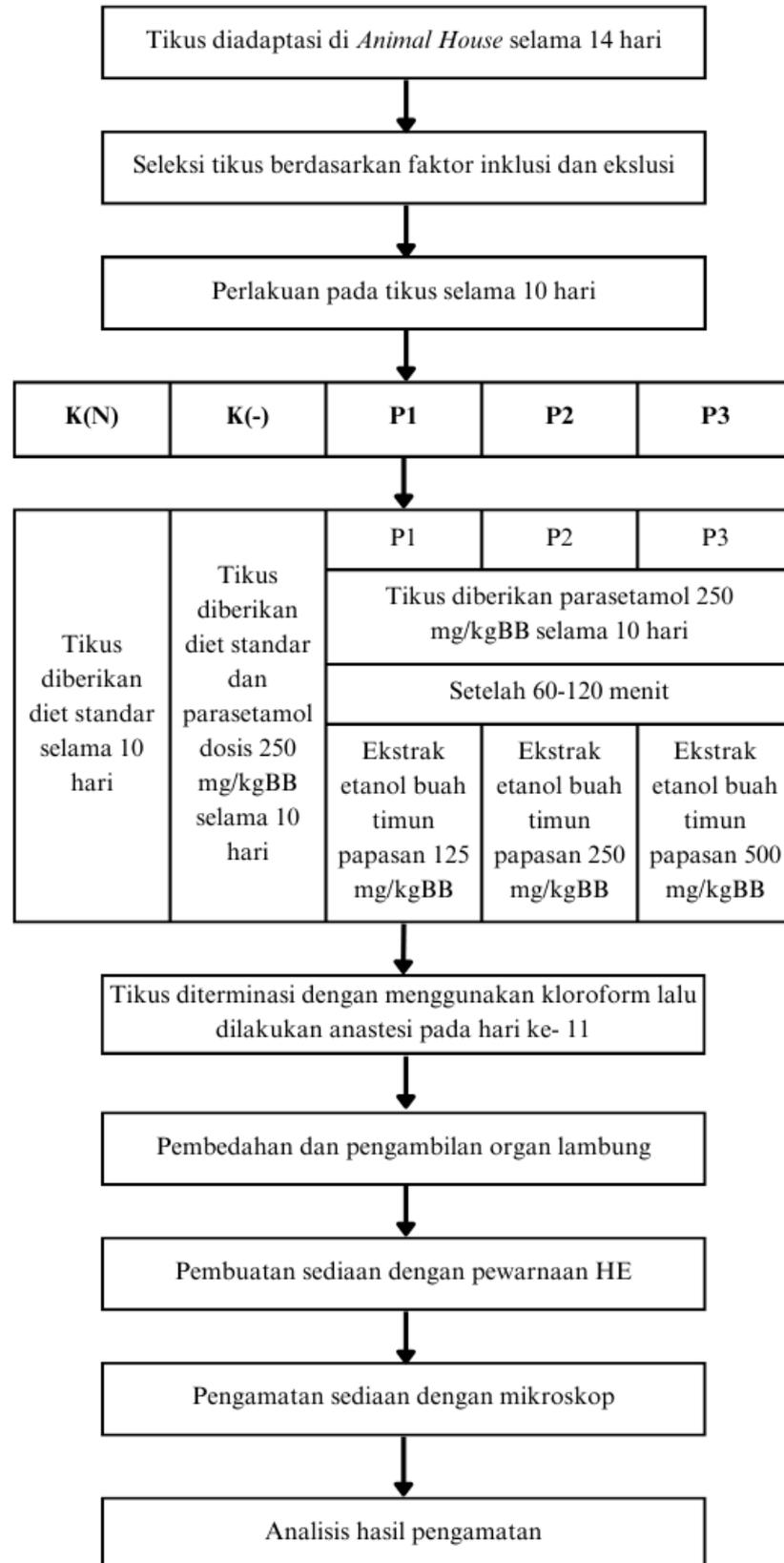
8) *Staining* (pewarnaan) dengan *Harris Hematoxylin Eosin*

Langkah pertama adalah melakukan deparafinisasi menggunakan larutan xilol I dan II selama 5 menit secara berturut-turut, diikuti dengan hidrasi menggunakan alkohol absolut selama 1 menit, alkohol 96% selama 2 menit, alkohol 70% selama 2 menit, dan akhirnya air atau akuades selama 10 menit. Langkah kedua melibatkan pewarnaan inti menggunakan zat warna *Harris Hematoxylin* selama 15 menit, diikuti oleh pembilasan dengan air mengalir, dan eosin selama maksimal 1 menit. Selanjutnya, langkah ketiga adalah melakukan dehidrasi menggunakan alkohol 70%, 96%, dan absolut masing-masing selama 2 menit. Terakhir, dilakukan penjernihan menggunakan larutan xilol I dan II masing-masing selama 2 menit.

9) *Mounting*

*Slide* diletakkan di atas kertas tisu di permukaan datar, kemudian ditetaskan dengan bahan mounting seperti kanada balsam dan ditutup dengan kaca penutup, memastikan tidak ada gelembung udara yang terbentuk. Selanjutnya, *slide* dibaca menggunakan mikroskop (Suharyadi, 2014).

### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 9.** Diagram Alur Penelitian

### 3.10 Pengolahan Data

Pengolahan data adalah bagian dari rangkaian kegiatan yang dilakukan setelah pengumpulan data. Dalam memudahkan hal tersebut, pengolahan data digunakan bantuan program komputer SPSS (*Statistical Program for Social Science*). Langkah-langkah pengolahan data sebagai berikut:

- a. *Editing* yaitu tahap kegiatan memeriksa validitas data yang masuk yaitu keseragaman suatu pengukuran.
- b. *Coding* yaitu tahap kegiatan mengklasifikasikan data dan jawaban menurut kategorinya masing-masing untuk memudahkan dalam pengelompokan data.
- c. *Processing* yaitu tahap kegiatan memproses data agar dapat dianalisis.
- d. *Cleaning* melibatkan pengecekan ulang data yang telah dimasukkan dan melakukan perbaikan jika ditemukan kesalahan.
- e. *Tabulating* yaitu Tahap pengorganisasian data dilakukan untuk mengatur data dengan sistematis sehingga dapat dengan mudah dijumlahkan, disusun, dan disajikan untuk analisis.

### 3.11 Analisis Data

Data yang sudah didapatkan dari penelitian selanjutnya akan disajikan dalam bentuk tabel dan diolah menggunakan program pengolahan data. Analisis statistika untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program komputer. Hasil penelitian kemudian akan dianalisis apakah berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dengan uji normalitas *Shapiro–Wilk* karena jumlah dari sampel penelitian  $\leq 50$ . Jika berdistribusi normal maka pengolahan data dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*.

Jika hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* ( $p < 0,05$ ) tidak normal maka data akan ditransform menjadi normal, jika tidak memenuhi syarat uji parametrik maka akan dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dengan menggunakan *Post Hoc Mann Whitney*.

### **3.12 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah mendapat izin penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik 344/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis yang telah didapatkan mengenai Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Timun Papasan (*Coccinia grandis*) terhadap Histopatologi Gaster Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol, maka penulis mengambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol diduga memiliki pengaruh terhadap perbaikan derajat kerusakan gaster.
2. Pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dalam dosis bertingkat yaitu 125, 250, dan 500 mg/kgBB/hari selama 10 hari diduga memiliki efek gastroprotektif terhadap tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol dosis 250mg/kgBB/hari selama 10 hari. Pada kelompok perlakuan 2 dan 3 (P2 dan P3) pemberian ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB/hari memiliki efek gastroprotektif yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan ekstrak dengan dosis 125mg/kgBB/hari.

## 5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti, sebagai berikut:

### 5.2.1 Saran Bagi Peneliti

1. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap manfaat dari ekstrak etanol buah timun papasan (*Coccinia grandis*) seperti efek antiinflamasi, antibakteri, dan antiviral.
2. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan variasi dosis ekstrak etanol buah timun papasan untuk melihat dosis yang paling efektif.

### 5.2.2 Saran Bagi Institusi

Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, khususnya bagian laboratorium histologi dan patologi anatomi agar dapat memperbaiki dan melengkapi fasilitas dan juga alat untuk menunjang penelitian mahasiswa.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adila AM, Fauziah M, Febrianti T, Surury I. 2022. Rapid Survey of Gastrical Symptoms in The Students Of The Faculty of Public Health, Universitas Muhammadiyah Jakarta in 2022. Muhammadiyah Internasional-Public Health and Medicine Conference, 382-90.
- Aggarwal AS, Suralkar UR, Chaudhari SG, Deshpande SV, Garud AA, Talele SG. 2011. Analgesic and Antipyretic Activity of Methanolic Extract of *Coccinia grandis* L. Leaves in Experimental Animals. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2(4), 175–82.
- Alanko J, Riutta A, Holm P, Mucha I, Vapaatalo H, Metsä-Ketelä T. 1999. Modulation of arachidonic acid metabolism by phenols: relation to their structure and antioxidant/prooxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(1–2), 193–201.
- Amalia C, Suryani D, Lubis HML. 2020. Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) dan Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol. JIMKI. 8(3): 19-27.
- Ate OT, Wisnu IM, Putra A, Ayu IG, Kusumawati W, Wayan N. 2019. Analisis Kadar Total Flavonoid dan Fenolik dari Ekstrak Air Kombinasi Daun Papasan (*Coccinia grandis* L) dan Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa blimbi* L). Jurnal Media Sains 3 (2): 57- 62 P-Issn : 2549-7413 E-Issn : 2620-3847 , Vol No 3, 57–62.
- Atikawati, Kusumawati IGAW, Putra IMWA, Yogeswara IBA. 2019. Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Enzim  $\alpha$  -amilase Ekstrak Air Kombinasi Daun Papasan (*Coccinia grandis* [L.]) dan Daun Sembung (*Blumea balsamifera* [ L .] DC). Journal Media Sains, 3(2), 49–56.
- Atmaja D. 2008. Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica*) Terhadap Gambaran Mikroskopik Mukosa Gaster Mencit Balb/C yang Diberi Parasetamol. Semarang. Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Ayoub SS. 2021. Paracetamol (acetaminophen): A Familiar Drug With an Unexplained Mechanism of Action. Temperature, 8(4), 351–71.

- Badan Pusat Statistik. 2018. Provinsi Lampung.
- Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. 2021. Efficacy of *Coccinia grandis* Against Monosodium Glutamate Induced Hepato-Cardiac Anomalies By Inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Human and Experimental Toxicology*, 40(11), 1825–51.
- Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, *et al.* 2003. Pretreatment of Mice With Streptomycin Provides A Salmonella Enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis Of Both Pathogen And Host.
- Bawulele, AT, Loho L, Lintong P. 2016. Pengaruh Cabe Rawit Terhadap Gambaran Histopatologik Gaster Tikus Wistar yang Diinduksi Aspirin. *Jurnal E-Biomedik (EBm)*, 4(2), 1–4.
- Brune K, Renner B, Tiegs G. 2015. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 19(7), 953– 65.
- Daniels IR, Allum WH. 2005. The Anatomy and Physiology of The Stomach. In *Upper Gastrointestinal Surgery* (pp. 17–37). Springer-Verlag.
- Eroschenko VP, Di Fiore MS. 2013. *DiFiore's Atlas of Histology With Functional Correlations*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Fani MP. 2015. Pengaruh Pemberian Parasetamol Berbagai Dosis Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. 2021. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. 10(15): 1-22.
- Garcia-Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. 2001. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*, 12, 570–6.
- Gupta, H., Jyothi, Y., Veena, A., & Bora, D. 2015. Pharmacodynamic interaction of *Coccinia Indica* with Omeprazole in experimentally induced ulcers in rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6, 735–748.
- Guyton AC, Hall JE. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: EGC, 1022.
- Hias J, Van der Linden L, Walgraeve K, Gijsen M, Mian P, Koch B C P, Allegaert K, Annaert P, Tournoy J, Spriet I. 2022. Pharmacokinetics of 2 Oral Paracetamol Formulations in Hospitalized Octogenarians. *British Journal of*

- Clinical Pharmacology, 88(3), 1020–30.
- Holt AG, Kühl A, Braun RD, Altschuler R. 2019. The Rat as a Model For Studying Noise Injury and Otoprotection. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(5), 3681–91.
- Istiqomah. 2013. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*).
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2012. Farmakologi: Dasar & Klinik. Edisi ke-12. McGraw-Hill Companies: Jakarta.
- Kemenkes RI. 2014. Farmakope Indonesia. Edisi V. Jilid II. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kondhare D, Lade H. 2017. Phytochemical Profile, Aldose Reductase Inhibitory, and Antioxidant Activities of Indian traditional medicinal *Coccinia grandis* (L.) fruit extract. *3 Biotech*. 2017 Dec;7(6):378.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Franscisca H, Saraswati. 2020. Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 10. Jakarta: EGC.
- La Casa C, Villegas I, Alarcón de la Lastra C, Motilva V, Martín Calero MJ. 2000. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1–2), 45–53.
- Lee IY, Joo N. 2022. Identification and Quantification of Key Phytochemicals, Phytohormones, and Antioxidant Properties in *Coccinia grandis* during Fruit Ripening. *Antioxidants*, 11(11), 2218.
- Malole M, Pramono C. 2019. Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium. Edisi ke-1. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Maria N, Berata IK, Kardena IM, Samsuri. 2017. Studi Histopatologis Gaster Tikus Putih yang Diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. Universitas Udayana.
- Mescher AL. 2016. Histologi dasar Junqueira teks & atlas. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.
- Mota KS de L, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferreira Â, Monteiro Souza-Brito AR, Hiruma-Lima CA, Barbosa-Filho JM, Batista LM. 2009. Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*, 14(3), 979–1012.
- Nagare S, Deokar GS, Nagare R, Phad N. 2015. Review on *Coccinia grandis* (L.) voigt (Ivy Gourd). *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(10), 728–43.

- Pasaribu J, Loho L, Lintong P. 2013. Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diberikan Lengkuas (*Alpinia Galanga Willd*) Setelah Diinduksi Oleh Asam Mefenamat. *Jurnal E-Biomedik (EBM)*, 1(1), 402–7.
- Paulsen F, Waschke J. 2019. Sobotta Atlas Anatomi Manusia: Organ-Organ Dalam. Edisi 24. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Pekamwar SS, Kalyankar TM, Kokate SS. 2013. Pharmacological Activities of *Coccinia grandis*: Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(5), 114–9.
- Puhili AL, Chikmawati T, Rugayah. 2022. *Coccinea Grandis* (L.) Voigt. (Cucurbitaceae): Morfologi dan Persebarannya di Papua. *Floribunda : Jurnal Sistematika Tumbuhan*.
- Rainsford KD, Whitehouse MW. 2006. Paracetamol [acetaminophen]-induced Gastrotoxicity: Revealed By Induced Hyperacidity In Combination With Acute Or Chronic Inflammation. *Inflammopharmacology*, 14(3-4), 150–4.
- Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, *et al*. Parasetamol: Not As Safe As We Thought? A Systematic Review Of Observational Studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):552-9.
- Rosidah I, Nungsih S, Renggana TN, Agustini K, Efendi J. 2020. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 Dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, Vol. 7, No. 1.
- Samsuri, Berata IK, Merdana IM. 2018. The Pharmacodynamic Profile of Propolis and Paracetamol On White Rats (*Rattus norvegicus*). *Veterinary Pharmacology Departement of Veterinary Faculty of Udayana University*.
- Seran AA, Peranginanggin JM, Rukmana RM. 2019. Aktivasi Sitotinggi dan Antiangiogenesis Ekstrak Fraksi Umbi Mentimun Papasan (*Coccinia grandis* (L.) Voight) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D dan Choiro Allantoic Membrane (CAM) Embrio Ayam yang Diinduksi bFGF. *Jurnal Imiah Sains*.
- Shahrestani J, M Das J. 2023. *Neuroanatomy, Auerbach Plexus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sherwood L. 2018. *Fisiologi Manusia*. Edisi 9. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran: EGC.
- Shofa OA, Ismail A. 2014. Pengaruh Pemberian Methanil Yellow Peroral Dosis Bertingkat Selama 30 Hari Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Mencit Balb/C. [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.

- Sudoyo AW, Setiyahadi B, Alwi I, Setiati S. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing.
- Sumbul S, Ahmad MA, Mohd A. 2011. Role of Phenolic Compounds in Peptic Ulcer : An Overview., J. Pharm. Bioallied Sci., Vol. 3, 361-7.
- Vadivu R, Krithika A, Biplab C, Dedeepya P, Shoeb N, Lakshmi KS. 2008. Evaluation of Hepatoprotective Activity of the Fruits of *Coccinia grandis* Linn. Departement of Pharmacognosy, Madras Medical College, Chennai-600 003, India.
- Waisundara VY, Watawana MI, Jayawardena N. 2015. *Costus speciosus* and *Coccinia grandis*: Traditional medicinal remedies for diabetes. Institute of Fundamental Studies, Hantane Road, Kandy 20000, Sri Lank.
- Werdhasari, A. 2014. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. Indonesian Journal of Biotechnology Medicine, 3(2), 59–68.