

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

(Skripsi)

Oleh

GHINA FADIYAH

2218011011



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

GHINA FADIYAH

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar SARJANA KEDOKTERAN

Pada

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



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum L.*) TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa

: **Ghina Fadiyah**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2218011011

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

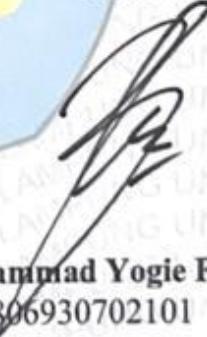
: Kedokteran



Pembimbing 1

Pembimbing 2


Dr. dr. Susanti, S. Ked., M.Sc.
NIP 19780805 200501 2 003


dr. Muhammad Yogie Fadli, S.Ked., Sp.U.
NIP 231806930702101

2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Pengaji

Ketua

: Dr. dr. Susianti, S. Ked., M.Sc.



Sekretaris

: dr. Muhammad Yogie Fadli, S.Ked., Sp.U.

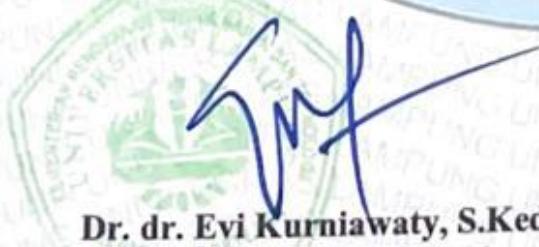


Pengaji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp. PA.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 17 Desember 2025

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ghina Fadiyah

NPM : 2218011011

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Efek Pemberian Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap Struktur Histopatologi Lambung Tikus Putih Jantan Galur *Sprague-Dawley* Yang Diinduksi Parasetamol

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 17 Desember 2025

Mahasiswa,



Ghina Fadiyah

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Kota Metro pada tanggal 09 September 2005 sebagai anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Apriyanto dan Ibu Nurlaila Hayati. Pendidikan awal ditempuh di TK Harapan dan selesai pada tahun 2011, kemudian melanjutkan ke SDN 6 Metro Barat dan lulus pada tahun 2017. Setelah itu, penulis bersekolah di SMP Muhammadiyah Ahmad Dahlan Metro dan lulus pada tahun 2020, serta melanjutkan pendidikan di SMAN 1 Metro melalui program akselerasi hingga menyelesaiannya pada tahun 2022.

Pada tahun yang sama, penulis diterima sebagai mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menempuh studi, penulis aktif dalam kegiatan organisasi kemahasiswaan, antara lain sebagai anggota LUNAR—*Medical Research Community* pada tahun 2023–2025 serta sebagai anggota *Center for Indonesian Medical Students Activities (CIMSA)* dalam *Standing Committee on Sexual and Reproductive Health and Rights including HIV and AIDS (SCORA)*.

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”

SANWACANA

Alhamdulillahirabbilalamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. Berkat limpahan rahmat serta karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Skripsi berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap Struktur Histopatologi Lambung Tikus Putih Jantan Galur *Sprague-Dawley* Yang Diinduksi Parasetamol” disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis telah menerima bimbingan, bantuan, masukan, kritik, serta saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis 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, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Bapak Ramadhana Komala, S.Gz., M.Si., selaku Pembimbing Akademik atas arahan, bimbingan, serta motivasi bagi penulis selama masa perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
6. Dr. dr. Susanti, S.Ked., M.Sc., selaku Pembimbing Pertama yang dengan penuh kesabaran telah meluangkan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam memberikan arahan, kritik, serta saran yang membangun selama

penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas bimbingan, dukungan, dan ilmu berharga yang diberikan sepanjang proses penelitian ini;

7. dr. Muhammad Yogie Fadli, S.Ked., Sp.U., selaku Pembimbing Kedua yang dengan penuh kesabaran telah meluangkan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam memberikan arahan, kritik, serta saran yang membangun selama penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas bimbingan, dukungan, dan ilmu berharga yang diberikan sepanjang proses penelitian ini;
8. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Pembahas yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, serta pembahasan yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang terus diberikan sepanjang proses penyusunan skripsi ini;
9. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
10. Seluruh *staff* dari Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung, *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Laboratorium Patologi Balai Veteriner Lampung, dan Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
11. Kedua orang tua penulis, Ayah dan Ibu yang selalu memberikan doa, dukungan, nasihat, dan semangat kepada penulis selama ini. Terima kasih atas segala doa, usaha, dan perhatian yang telah diberikan kepada penulis selama ini;
12. Kedua saudara penulis, kakak Fairuz Athallah dan adik Faisa Zulfa Kamila yang selalu mendoakan, mendukung, dan menghibur penulis selama ini;
13. Teman-teman seerbimbingan: Annisa, Syahna, Ruben, Salma, Acha, Faalih, dan Gresia yang telah memberikan banyak bantuan, motivasi, doa, dan saran selama penggerjaan skripsi sehingga penulis mampu melewati penelitian dengan baik;
14. Teman-teman selama masa perkuliahan. Terima kasih telah menemani penulis selama perkuliahan, telah menjadi tempat bercerita, dan tempat berkeluh kesah penulis selama ini. Terima kasih atas segala bantuan, canda tawa, dan dukungan yang sangat berarti bagi penulis;

15. Teman-teman SCORA CIMSA FK Unila dan LUNAR-MRC FK Unila. Terima kasih atas dukungan, kebersamaan, serta kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk tumbuh dan berkembang selama ini;
16. Teman-teman angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indah selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
17. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas segala bantuan dan dukungan selama penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang telah bertahan, berusaha dengan sungguh-sungguh, dan tetap jujur dalam melalui setiap prosesnya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki keterbatasan dan belum sepenuhnya sempurna. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga karya ilmiah ini dapat memberikan manfaat serta menjadi referensi bagi pembaca maupun pihak yang membutuhkan.

Bandar Lampung, 17 Desember 2025

Penulis



GHINA FADIYAH

ABSTRACT

THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF CORIANDER SEEDS (*Coriandrum sativum* L.) ON GASTRIC HISTOPATHOLOGICAL STRUCTURE OF MALE WHITE RAT SPRAGUE-DAWLEY STRAIN INDUCED BY PARACETAMOL

By

GHINA FADIYAH

Background: Excessive use or misuse of paracetamol can cause damage to the gastric mucosa due to inhibition of prostaglandin synthesis and increased oxidative stress. Such damage can be prevented by substances with gastroprotective effects. This study aimed to investigate the effect of ethanol extract of coriander seeds (*Coriandrum sativum* L.) on gastric histopathological structure of male white rat *Sprague-Dawley* strain induced by paracetamol.

Methods: This study is a laboratory experimental study with a randomized controlled design using a post-test only control group involved 25 male *Sprague-Dawley* rats. The rats were divided into 5 groups: K(N) was given only food and water, K(–) was given paracetamol 0.36 mg/gBW, and P1, P2, and P3 were given coriander seed extract at doses of 62.5; 125; and 250 mg/kgBW along with paracetamol at 0.36 mg/gBW.

Results: The results of the *Mann-Whitney* statistical test analysis obtained a significant difference ($p<0.05$) between the negative group (K-) which was only given 0.36 mg/gBW of paracetamol and groups P1, P2, and P3 which were given coriander seed extract at doses of 62.5; 125; 250 mg/kgBW and 0.36 mg/gBW of paracetamol.

Conclusions: : There is an effect of administering ethanol extract of coriander seeds (*Coriandrum sativum* L.) on the histopathological structure of the stomach of male white rats of the *Sprague-Dawley* strain that induces paracetamol.

Keywords: Antioxidant, Coriander Seeds, *Coriandrum sativum* L., Gastroprotective, Paracetamol

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh
GHINA FADIYAH

Latar Belakang: Penggunaan yang berlebihan atau penyalahgunaan parasetamol dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung akibat penghambatan sintesis prostaglandin dan peningkatan stres oksidatif. Kerusakan tersebut dapat dicegah dengan penggunaan bahan yang memiliki efek gastroprotektif. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan desain acak terkontrol menggunakan rancangan *post-test only control group design* yang menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok: K(N) hanya diberi pakan dan minum, K(-) diberi parasetamol 0,36 mg/gBB, serta P1, P2, dan P3 diberi ekstrak biji ketumbar dengan dosis berturut-turut 62,5; 125; 250 mg/kgBB dan parasetamol 0,36 mg/gBB.

Hasil: Hasil analisis uji statistik *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna ($p<0.05$) antara kelompok negatif (K-) yang hanya diberikan parasetamol 0,36 mg/gBB dengan kelompok P1, P2, dan P3 yang diberikan ekstrak biji ketumbar dosis 62,5; 125; 250 mg/kgBB serta parasetamol 0,36 mg/gBB.

Kesimpulan: Ada efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: Antioksidan, Biji Ketumbar, *Coriandrum sativum* L., Gastroprotektif, Parasetamol

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
 BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Parasetamol	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Farmakokinetik.....	8
2.1.3 Farmakodinamik.....	9
2.2 Lambung	10
2.2.1 Anatomi Lambung	10
2.2.2 Fisiologi Lambung.....	13
2.2.3 Histologi Lambung	16
2.2.4 Patologi Lambung.....	20
2.3 Radikal Bebas.....	23
2.3.1 Definisi.....	23
2.3.2 Antioksidan	24
2.4 Ketumbar	25
2.4.1 Deskripsi Umum.....	25
2.4.2 Kandungan Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>)	27
2.5 Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>).....	28
2.6 Kerangka Teori.....	30
2.7 Kerangka Konsep	31
2.8 Hipotesis Penelitian	32
 BAB III METODE PENELITIAN	33
3.1 Desain Penelitian.....	33

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.2.1 Tempat Penelitian	33
3.2.2 Waktu Penelitian.....	33
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	34
3.3.1 Populasi Penelitian.....	34
3.3.2 Sampel Penelitian	34
3.4 Kelompok Perlakuan	36
3.5 Kriteria Sampel	37
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	37
3.5.2 Kriteria Eksklusi	37
3.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	37
3.6.1 Alat Penelitian	37
3.6.2 Alat Pembuatan Ekstrak.....	38
3.6.3 Alat Pembuatan Preparat.....	38
3.6.4 Bahan Penelitian	38
3.6.5 Bahan Pembuatan Ekstrak.....	39
3.6.6 Bahan Pembuatan Preparat	39
3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional.....	40
3.7.1 Identifikasi Variabel	40
3.7.2 Definisi Operasional	41
3.8 Prosedur Penelitian.....	42
3.8.1 Aklimatisasi & Randomisasi Hewan Uji	42
3.8.2 Metode Pembuatan Simplesia & Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>)	42
3.8.3 Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>)	43
3.8.4 Perhitungan Dosis Parasetamol	46
3.8.5 Prosedur Perlakuan pada Tikus	47
3.8.6 Prosedur Pembuatan Preparat.....	48
3.9 Alur Penelitian	52
3.10 Pengolahan Data.....	53
3.11 Analisis Data	53
3.12 Etika Penelitian	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	55
4.1 Hasil Penelitian	55
4.1.1 Analisis Skor Kerusakan Lambung Tikus	55
4.1.2 Hasil Gambaran Histopatologi Lambung Tikus.....	57
4.1.3 Hasil Determinasi Tanaman	60
4.1.4 Uji Fitokimia	61
4.1.5 Hasil Analisis Bivariat	61
4.2 Pembahasan.....	62
4.2.1 Kerusakan Histopatologi Lambung Tikus	62
4.2.2 Keterbatasan Penelitian.....	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	70
5.1 Kesimpulan	70

5.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Monografi Parasetamol	8
2.2 Arteri Lambung	12
2.3 Vena Lambung	12
3.1 Definisi Operasional	41
3.2 Batas Maksimal Volume Untuk Tiap Rute Pemberian Pada Hewan Coba	45
4.1 Skoring Kerusakan Epitel Lambung	55
4.2 Data Skoring Kerusakan Mukosa Lambung	56
4.3 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Biji Ketumbar	61
4.4 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> terhadap Skor Kerusakan Lambung	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi Lambung	11
2.2 <i>Gastroesophageal Junction</i> Lambung Manusia	17
2.3 Mukosa Fundus dan korpus Lambung Manusia	18
2.4 <i>Gastroduodenal Junction</i> Lambung Manusia	19
2.5 Gambaran mikroskopis lambung tikus pembesaran 10×10	20
2.6 Histopatologi lambung	22
2.7 Biji Ketumbar	26
2.8 Tikus Putih Jantan Galur <i>Sprague-Dawley</i> Usia 10 Minggu	29
2.9 Kerangka Teori	31
2.10 Kerangka Konsep.....	31
3.1 Diagram Alur Penelitian.....	52
4.1 Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok K(N) dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> Perbesaran 400x	57
4.2 Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok K(-) dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> Perbesaran 400x	58
4.3 Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P1 dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> Perbesaran 400x	58
4.4 Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P2 dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> Perbesaran 400x	59
4.5 Gambaran Histopatologi Lambung Kelompok P3 dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i> Perbesaran 400x	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Persetujuan Etik	77
2. Surat Izin Penelitian di Lab Botani FMIPA Universitas Lampung	78
3. Surat Keterangan Determinasi Tanaman.....	79
4. Surat Keterangan Uji Fitokimia.....	81
5. Surat Keterangan Tikus Putih Jantan Galur <i>Sprague-Dawley</i>	82
6. Surat Izin Penelitian di Balai Veteriner Lampung	83
7. Surat Balasan Izin Penelitian di Balai Veteriner Lampung.....	84
8. Dokumentasi Penelitian.....	85
9. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih Jantan	89
10. Hasil Uji Statistika	94

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paracetamol atau asetaminofen adalah obat antipiretik dan analgesik yang umum digunakan di seluruh dunia. Obat ini umum digunakan dalam meredakan nyeri, seperti nyeri otot, nyeri pascapersalinan, dan nyeri kepala. Paracetamol merupakan golongan obat non-narkotika yang berfungsi dengan mencegah produksi prostaglandin pada sistem saraf pusat (SSP) (Abdel *et al.*, 2021). Karena paracetamol dianggap cukup aman jika dikonsumsi dengan tepat dan sesuai dengan petunjuk penggunaan yang diterbitkan, obat ini menjadi pilihan utama untuk mengobati penyakit. Namun, penggunaan yang berlebihan atau penyalahgunaan obat ini sering kali dapat menimbulkan kerusakan organ seperti lambung, ginjal, dan hati (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021).

Lambung adalah organ pencernaan berbentuk kantung yang menyimpan, mencampur, dan mencerna makanan sebelum memasukkannya ke dalam duodenum. Lambung menghasilkan asam lambung (HCl) yaitu enzim yang membantu memecah protein dan mencampur partikel makanan untuk menghasilkan campuran partikel makanan yang telah digiling halus yang dapat disebut sebagai kimus. Lambung juga mengendalikan laju makanan yang masuk ke dalam usus halus untuk memastikan pencernaan dan penyerapan nutrisi yang optimal. Mukosa lambung dapat teriritasi akibat penggunaan paracetamol yang berlebihan yang juga meningkatkan risiko erosi lambung, tukak lambung, dan pendarahan. Efek ini terjadi akibat penghambatan biosintesis prostaglandin melalui enzim siklooksiigenase (Sherwood, 2018).

Mukosa lambung dapat mengalami cedera akibat berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat yang disebabkan oleh berkurangnya sintesis prostaglandin. Prostaglandin di lambung berperan penting dalam menetralkan asam lambung berlebih dan melindungi epitel mukosa dari kerusakan yang ditimbulkan oleh sifat korosif asam tersebut (Rizal *et al.*, 2022). Selain itu, prostaglandin berperan dalam vasodilatasi sehingga penghambatan prostaglandin dapat mengakibatkan berkurangnya darah yang mencapai mukosa lambung. Erosi mukosa pada akhirnya dapat timbul akibat iskemia jaringan yang disebabkan oleh berkurangnya sintesis prostaglandin ini (Kumar *et al.*, 2019). Selain itu, dosis parasetamol berlebih juga dapat mengakibatkan akumulasi N-asetil-p-benzoquinon imina (NAPQI) dan memicu kenaikan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kenaikan kadar ROS selanjutnya dapat memicu stress oksidatif yang akan meningkatkan kerusakan epitel mukosa lambung (Hidayat, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Maria *et al* pada tahun 2017, epitel mukosa lambung tikus dapat terdeskuamasi dan tererosi jika diberikan parasetamol dosis tinggi sebesar 250 mg/kgBB. Selain itu, gambaran mikroskopis jaringan lambung menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dosis 1000 dan 500 mg/kgBB secara berturut-turut cukup efektif menyebabkan terjadinya erosi sedang hingga berat pada lambung tikus (Rinihapsari *et al.*, 2018). Hal ini sejalan dengan temuan penelitian yang menyatakan bahwa tikus yang diberi parasetamol dosis tinggi sebesar 1350 mg/kgBB mengalami kerusakan struktur lambung yang parah, dibuktikan dengan adanya deskuamasi dan erosi lapisan mukosa (Sari *et al.*, 2024). Upaya mencegah kerusakan mukosa lambung akibat konsumsi parasetamol berlebihan dapat dilakukan dengan mengonsumsi makanan atau rempah-rempah yang memiliki sifat gastroprotektif (Fillianty *et al.*, 2023).

Rempah merupakan salah satu sumber daya alam unggulan Indonesia yang termasuk negara dengan tingkat ekspor rempah terbesar di dunia. Rempah adalah tanaman yang memiliki aroma yang khas, banyak digunakan dalam memasak, serta dimanfaatkan sebagai bahan dasar dalam pengobatan dan produk kosmetik. Biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) termasuk rempah yang memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan. Sebagai tanaman rempah dan herbal yang populer dari famili Apiaceae, biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) dimanfaatkan baik dalam pengobatan tradisional maupun di sektor farmasi. Biji ketumbar sebagai rempah di Indonesia kaya akan sejumlah zat bioaktif (Fillianty *et al.*, 2023).

Biji ketumbar mengandung berbagai zat bioaktif yang mampu mendukung percepatan penyembuhan luka, seperti flavonoid, tanin, dan alkaloid (Ghina *et al.*, 2023). Menurut sejumlah penelitian, zat kimia ini dapat melindungi organ oksidatif terhadap stres dan peradangan yang sering menjadi penyebab utama kerusakan lambung akibat paparan zat atau obat berbahaya (Sari *et al.*, 2024).

Dengan meningkatkan pelepasan mukus dan bikarbonat, flavonoid berperan dalam melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat kelebihan asam lambung. Flavonoid juga meningkatkan pertumbuhan sel epitel yang mempercepat penyembuhan jaringan yang rusak dan menjaga integritas mukosa lambung. Kualitas anti-inflamasi flavonoid dapat mengurangi peradangan mukosa lambung, menghentikan kerusakan tambahan, dan mempercepat proses penyembuhan. Selain itu, senyawa flavonoid dapat menetralkan radikal bebas terutama ROS di dalam tubuh karena didukung oleh aktivitas antioksidan yang tinggi. Secara keseluruhan, flavonoid menunjukkan efek gastroprotektif yang dapat digunakan untuk mengobati kondisi lambung seperti tukak lambung (Rizal *et al.*, 2022).

Tanin bereaksi dengan protein jaringan karena sifat astringennya. Tanin memiliki kemampuan untuk mengendapkan mikroprotein pada permukaan mukosa lambung yang mengalami ulserasi sehingga terbentuk penghalang yang menghentikan penyerapan senyawa berbahaya (Erlinda *et al.*, 2020). Selain itu, alkaloid berperan dalam meningkatkan aliran darah pada mukosa lambung sehingga pasokan nutrisi dan oksigen ke lambung tetap terpenuhi serta membantu proses regenerasi jaringan. Alkaloid juga berperan dalam produksi mukus dan sekresi bikarbonat yang melindungi epitel mukosa lambung dari kerusakan akibat asam lambung yang berlebihan dan menjaga keseimbangan pH optimal di lambung (Shahzad *et al.*, 2024).

Berdasarkan masalah tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol. Penelitian ini sangat penting untuk mengonfirmasi dan mengeksplorasi potensi ketumbar dalam upaya melindungi lambung dari kerusakan akibat parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan dalam latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan pemahaman serta wawasan peneliti terkait potensi ekstrak etanol biji ketumbar sebagai pilihan terapi yang lebih aman.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan wawasan terkait potensi ekstrak etanol biji ketumbar dalam mengurangi efek dari penggunaan parasetamol berlebih.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi acuan literatur untuk pengembangan obat herbal yang lebih efektif dan ramah bagi kesehatan organ tubuh.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Parasetamol

2.1.1 Definisi

Parasetamol atau asetaminofen merupakan zat kimia analgesik non-opioid yang memiliki rumus molekul kimia yaitu $C_8H_9NO_2$. Parasetamol umum digunakan untuk mengobati penyakit ringan hingga sedang seperti sakit kepala, demam, dan nyeri sendi (Depkes RI, 2020). Analgesik adalah obat yang secara tepat memblokir fungsi sistem saraf pusat dan tepi untuk mengurangi rasa sakit tanpa mengubah keadaan kesadaran pasien. Rasa sakit merupakan pengalaman dan persepsi pribadi yang dapat bersifat protektif sekaligus indikator peringatan adanya masalah jaringan. Dalam kebanyakan kasus, nyeri dikaitkan dengan kerusakan jaringan tubuh (Abdel *et al.*, 2021).

Parasetamol adalah turunan para aminofenol yang digunakan sebagai antipiretik dan analgesik yang sering dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Parasetamol disarankan untuk digunakan sebagai analgesik pilihan pertama untuk kondisi nyeri ringan seperti osteoarthritis dan sebagai komponen pengobatan manajemen nyeri dosis tinggi jangka panjang untuk penyakit tertentu (Abdel *et al.*, 2021).

Parasetamol sering digunakan masyarakat untuk swamedikasi. Tindakan memilih dan menerapkan pengobatan modern, herbal, atau tradisional untuk mengobati penyakit atau gejalanya dikenal sebagai swamedikasi atau pengobatan sendiri (Susanti *et al.*, 2024). Pada tahun 2016, parasetamol (38,2%), NSAID (29,1%), antibiotik

(16,9%), obat herbal (6,7%), dan obat-obatan lainnya (9,1%) adalah obat-obatan yang paling sering digunakan untuk swamedikasi. Masyarakat menggunakan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik karena parasetamol adalah obat umum yang dijual bebas dan mudah diperoleh di apotek (Abdel *et al.*, 2021).

Dosis terapeutik parasetamol yang direkomendasikan untuk manusia adalah 500–1000 mg setiap 4–6 jam dengan dosis harian maksimum 4000 mg/hari. Kepercayaan bahwa parasetamol adalah obat yang aman untuk lambung sering kali menyebabkan kasus overdosis. Masyarakat sering menggunakan parasetamol untuk jangka waktu yang lama tanpa menentukan dosis dengan benar. Ketika seseorang sering mengonsumsi beberapa obat lain dan ditambah mengonsumsi parasetamol, risikonya menjadi jauh lebih jelas. Dalam beberapa dosis, parasetamol juga dapat hadir dalam obat-obatan tambahan ini. Hal ini tidak diragukan lagi akan menyebabkan tubuh mengumpulkan dosis parasetamol yang sering kali melebihi batas dosis yang dapat diterima (Maria *et al.*, 2017).

Tabel 2.1 Monografi Parasetamol

Monografi Parasetamol	
Struktur kimia	
Rumus molekul	$C_8H_9NO_2$
Nama lain	<i>Paracetamol</i> , 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. Tablet yang dibuat dengan granulasi basah menggunakan pasta dipengaruhi gelatin tidak 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%.
Stabilitas	Dilaporkan bahwa parasetamol memiliki afinitas terhadap permukaan nilon dan rayon yang dimediasi oleh pembentukan ikatan hidrogen.
Inkompatibilitas	Disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.
Penyimpanan	

Sumber: (Depkes RI, 2020)

2.1.2 Farmakokinetik

Absorpsi parasetamol terjadi cepat dan menyeluruh melalui sistem pencernaan. Waktu paruh plasma antara 1–3 jam dan konsentrasi maksimum tercapai dalam waktu 1/2 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Sebanyak 25% parasetamol terikat pada protein plasma dalam plasma. Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebesar 80% parasetamol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat, sedangkan liannya terkonjugasi dengan asam sulfat. Selain itu, obat ini berpotensi mengalami hidroksilasi. Hemolisis eritrosit dan methemoglobinemia dapat disebabkan oleh metabolit

yang terkait dengan hidroksilasi. Ginjal mengekskresi sebagian besar parasetamol dalam bentuk terkonjugasi dan hanya 3% yang diekskresi sebagai parasetamol (Gunawan, 2019).

Konjugat sulfat dan glukuronida merupakan metabolit utama yang dihasilkan parasetamol. Namun, sebagian kecil diubah menjadi N-asetil-p-benzoquinon imina (NAPQI), suatu metabolit yang sangat reaktif yang dihasilkan melalui jalur oksidasi oleh enzim *Cytochrome P450* (CYP450). NAPQI dinonaktifkan secara cepat dengan bergabung dengan glutathione tereduksi dan kemudian dieksresikan melalui urin dalam bentuk asam merkapturat dan konjugat sistein (Hias *et al.*, 2022).

2.1.3 Farmakodinamik

Parasetamol merupakan asam organik lemah yang umumnya non-ionik dalam kisaran pH fisiologis dan memiliki nilai pKa sekitar 9,5 yang menunjukkan kelarutan lemak sedang. Karena larut dalam lemak, parasetamol dapat dengan mudah melewati sawar darah otak dan dengan cepat melewati membran sel. Parasetamol cepat diserap di usus halus melalui difusi pasif. Pencitraan *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) pada manusia menunjukkan bahwa parasetamol dapat menurunkan aktivitas impuls saraf pada jalur spinotalamik ketika tubuh menerima rangsangan panas yang bersifat berbahaya (Ayoub, 2021).

Teori yang banyak diterima mengenai mekanisme kerja analgesik dan antipiretik parasetamol adalah kemampuannya menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) di sistem saraf pusat (SSP). Salah satu teori menjelaskan bahwa parasetamol bekerja dengan menghambat COX-2 secara selektif dan bertindak sebagai agen pereduksi, meskipun tingkat inhibisinya terhadap COX-1 maupun COX-2 relatif rendah. Namun demikian, masih terdapat perdebatan mengenai isoenzim COX yang secara spesifik menjadi target parasetamol serta

mekanisme interaksi molekul ini dengan enzim tersebut. Penghambatan COX-1 secara khusus terjadi karena parasetamol memiliki efek analgesik dan terlibat dalam termoregulasi yang meliputi efek hipotermia dan antiipiretik. Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa meskipun belum banyak bukti tentang pengikatan langsung ke molekul serotonin, parasetamol dapat meningkatkan aktivitas jalur serotonin untuk memberikan efek analgesik (Ayoub, 2021).

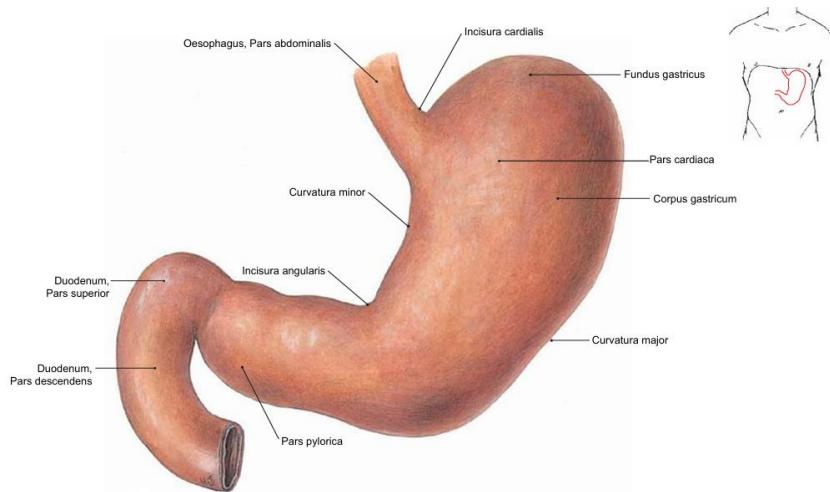
Dosis parasetamol berlebih dapat mengakibatkan peningkatan N-asetil-p-benzoquinon imina (NAPQI) dan memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme obat, khususnya sitokrom P450 (CYP450), mengubah molekul obat menjadi metabolit melalui proses bioaktivasi. Metabolit yang dihasilkan dapat bersifat reaktif dan memicu stres pada tingkat seluler dengan membentuk ikatan kovalen pada makromolekul tubuh seperti protein, DNA, enzim, dan lipid, serta menyebabkan penurunan antioksidan dan gangguan fungsi mitokondria. Kerusakan ini berujung pada hilangnya fungsi protein dan peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang semakin memperparah kerusakan sel. Penumpukan metabolit toksik juga dapat memicu respons imun yang meningkatkan kemungkinan terjadinya kematian sel (Esteves *et al.*, 2021).

2.2 Lambung

2.2.1 Anatomii Lambung

Lambung adalah salah satu komponen saluran pencernaan pertama intra-abdominal yang letaknya di antara esofagus dan usus halus. Organ ini berada di daerah epigastrik dan memanjang hingga hipokondrium kiri, melengkung seperti huruf "J", dan memiliki paries anterior (superior) dan paries posterior (inferior). Lambung dibagi menjadi tiga bagian: *Pars cardiaca*: pintu masuk lambung, *Corpus*

gastricum: bagian utama lambung dengan fundus gastricus di bagian atas, *Pars pylorica*: tempat keluar lambung yang akan berlanjut menjadi antrum pilorikum dan kanalis pilorikus (Paulsen & Waschke, 2018).



Gambar 2.1 Anatomi Lambung
(Paulsen & Waschke, 2018)

Lambung memiliki paries (dinding) anterior dan posterior. Curvatura major berada di sebelah kiri dan curvatura minor berada di sebelah kanan. Mulainya curvatura major ditunjukkan oleh suatu lekukan antara lambung dan esofagus yaitu incisura cardialis. Selain itu, awal bagian pars pylorica ditunjukkan oleh suatu lekukan pada curvatura minor incisura angularis. Pada lambung, peralihan antara kedua organ tersebut ditandai oleh lipatan mukosa yang bersama dengan katup angiomuskular gastroesofagus berfungsi dalam penutupan lambung (Paulsen & Waschke, 2018).

Cabang utama dari truncus coeliacus yaitu A. gastrica sinistra, A. hepatica communis, dan A. splenica memberikan suplai darah ke lambung. Cabang-cabang ini secara kolektif mengeluarkan cabang arteri ke lambung (Paulsen & Waschke, 2018).

Tabel 2.2 Arteri Lambung

Bagian Lambung	Cabang Arteri
Curvatura major	<ul style="list-style-type: none"> • A. gastromental sinistra (berasal dari A. splenica) • A. gastromental dextra (berasal dari A. gastroduodenalis yang merupakan cabang A. hepatica communis). Pembuluh darah tersebut juga mendarahi Omentum majus
Curvatura minor	<ul style="list-style-type: none"> • A. gastrica sinistra (cabang langsung Truncus coeliacus) • A. gastrica dextra (berasal dari A. hepatica propria)
Fundus	Aa. gastricae breves (berasal dari A. splenica di area Hilum splenicum)
Sisi posterior	A. gastrica posterior (30-60% berasal dari A. splenica di belakang lambung)

Sumber: (Paulsen & Waschke, 2018)

Vena-vena biasanya sesuai dengan arteri, tetapi vena-vena pada curvatura minor secara langsung masuk V. portae hepatis, sedangkan vena-vena di curvatura major bermuara ke dalam cabang-cabang yang lebih besar pada V. portae hepatis (Paulsen & Waschke, 2018).

Tabel 2.3 Vena Lambung

Bagian Lambung	Vena
Curvatura major	<ul style="list-style-type: none"> • V. gastromental sinistra (ke V. splenica) • V. gastromental dextra (ke V. mesenterica superior)
Curvatura minor	<ul style="list-style-type: none"> • V. gastrica sinistra • V. gastrica dextra <p>Drainase ke dalam V. portae hepatis: vena-vena tersebut beranastomosis melalui Vv. oesophageales dengan sistem azygos dan kemudian dengan V. cava superior</p>
Fundus	Vv. gastricae breves (ke V. splenica)
Sisi posterior	V. gastrica posterior (30-60% ke V. splenica)

Sumber: (Paulsen & Waschke, 2018)

Pembuluh limfe dan nodi lymphoidei pada lambung terletak di sepanjang kedua curvatura dan di sekitar pylorus. Tiga jalur drainase limfatik utama yaitu: area cardia dan curvatura minor: nodi lymphoidei, gastrici kuadran kiri atas: nodi lymphoidei splenici, dua

pertiga bawah curvatura major dan pylorus: nodi lymphoidei gastroomentales dan nodi lymphoidei pylorici (Paulsen & Waschke, 2018).

Serat parasimpatis preganglionik (Rr. Gastrici) mencapai lambung sebagai trunci vagales anterior dan posterior yang turun sepanjang oesophagus dan berjalan sepanjang curvatura minor. Selama perkembangan lambung, truncus vagalis anterior terutama berasal dari cabang kiri N. Vagus dan truncus vagalis posterior dari cabang kanan N. vagus. Pars pylorica diinervasi oleh cabang-cabang terpisah (Rr. hepatici) trunci vagales. Neuron neuron postganglionik terletak dalam lapisan muskular lambung. Saraf parasimpatis berperan merangsang sekresi asam lambung serta meningkatkan aktivitas gerak peristaltik pada lambung (Paulsen & Waschke, 2018).

Serat simpatis preganglionik melintasi diaphragma di kedua sisi sebagai Nn. splanchnici major dan minor dan bersinaps ke neuron simpatis postganglionik pada ganglia coeliaca yang terletak pada pangkal truncus coeliacus. Serat-serat simpatis postganglionik tersebut mencapai lambung sebagai plexus saraf periaarterial. Saraf simpatis menyeimbangi efek parasimpatis dengan menurunkan sekresi asam lambung, mengurangi gerak peristaltik, serta menekan perfusi (Paulsen & Waschke, 2018).

2.2.2 Fisiologi Lambung

Fungsi utama lambung adalah menampung makanan hingga dapat diteruskan ke duodenum dengan kecepatan yang mendukung pencernaan dan penyerapan sebaik mungkin. Seporsi makanan yang dimakan dalam hitungan menit membutuhkan waktu beberapa jam untuk dicerna dan diserap. Lambung harus menyimpan makanan dan memindahkannya ke duodenum dengan kecepatan yang tidak melebihi kapasitas usus halus karena usus halus adalah tempat utama

pencernaan dan penyerapan. Selain itu, lambung melepaskan enzim yang memulai pencernaan protein dan asam klorida (HCl). Gerakan pencampuran lambung memecah makanan yang telah ditelan dan mencampurkannya dengan sekresi lambung untuk menciptakan kimus yaitu campuran cair kental. Sebelum diteruskan ke duodenum, isi lambung harus diubah menjadi kimus (Sherwood, 2018).

Proses dasar sistem pencernaan terdiri dari empat proses yaitu motilitas, sekresi, digesti, dan absorpsi. Mukosa lambung membentuk lipatan besar yang dikenal sebagai rugae saat tidak ada makanan. Rugae dapat menghilang dengan mudah saat terisi makanan. Partikel makanan dipecah menjadi kimus di lambung. Kimus terdiri dari molekul polisakarida, protein, air, garam, lemak, dan molekul kecil lainnya yang masuk bersama makanan. Penyerapan sebagian besar terjadi di usus halus, hanya air yang dapat melewati epitel lambung untuk diserap (Guyton & Hall, 2021).

Lambung dapat menampung sekitar 50 ml saat keadaan kosong, tetapi saat makan volumenya dapat meningkat hingga sekitar 1 liter (1000 ml). Melalui mekanisme lipatan atau rugae yang terbentuk di bagian dalam lambung, lambung dapat menampung volume yang bertambah hingga 20 kali lipat. Mirip dengan bagaimana bungkusan es mengembang saat terisi, lipatan ini hampir mendatar dan mengecil saat makan yang menyebabkan lambung sedikit relaksasi setiap kali makan. Dengan menaikkan tekanan intragastrik secara bertahap, respons yang diatur oleh saraf vagus yang meliputi relaksasi reseptif memungkinkan lambung untuk menampung makanan. Namun, ketika asupan makanan melebihi satu liter, lambung dapat mengalami peregangan berlebih yang meningkatkan tekanan intragastrik, sehingga menimbulkan rasa tidak nyaman pada individu (Sherwood, 2018). Volume kimus dan derajat fluiditas dalam lambung merupakan dua variabel yang memengaruhi laju pengosongan lambung. Adapun

faktor-faktor di dalam duodenum yang memengaruhi kecepatan pengosongan lambung antara lain:

- 1) Respon saraf melalui pleksus saraf otonom dan saraf intrinsik.
- 2) Respon hormon yang sering dikenal sebagai enterogastron yang dibawa oleh darah dari lapisan mukosa duodenum ke dalam lambung.
- 3) Kandungan kalori yang tinggi pada lemak memiliki pengaruh yang sangat penting dalam memperlambat pengosongan lambung. Selain itu, hanya di usus halus lemak mengalami pencernaan dan penyerapan. Trigliserida merangsang pelepasan hormon kolesistokinin (CCK) di duodenum. Hormon ini kemudian bekerja dengan menghambat kontraksi antrum serta meningkatkan kontraksi sfingter pilorus, sehingga proses pengosongan lambung berlangsung lebih lambat.
- 4) Di lumen duodenum, natrium bikarbonat menetralkan asam klorida (HCl) yang terdapat dalam cairan pencernaan atau kimus. Untuk meningkatkan proses netralisasi, hormon yang disebut sekretin akan dilepaskan jika asam tersebut tidak sepenuhnya dinetralkan. Hormon ini menghambat pengosongan lambung saat masih bersifat asam.
- 5) Peningkatan osmolaritas isi duodenum hipertonisitas refleks pengosongan lambung.
- 6) Pengosongan lambung akan tertunda oleh peregangan yang disebabkan oleh banyaknya kimus di duodenum. Walaupun tidak secara langsung terlibat dalam proses pencernaan, emosi dapat mempengaruhi motilitas lambung. Dengan memengaruhi tingkat eksitasi otot polos lambung melalui sistem saraf otonom, emosi dapat mengubah motilitas lambung (Guyton & Hall, 2021).

Berikut ini adalah beberapa fungsi mukus pada mukosa lambung:

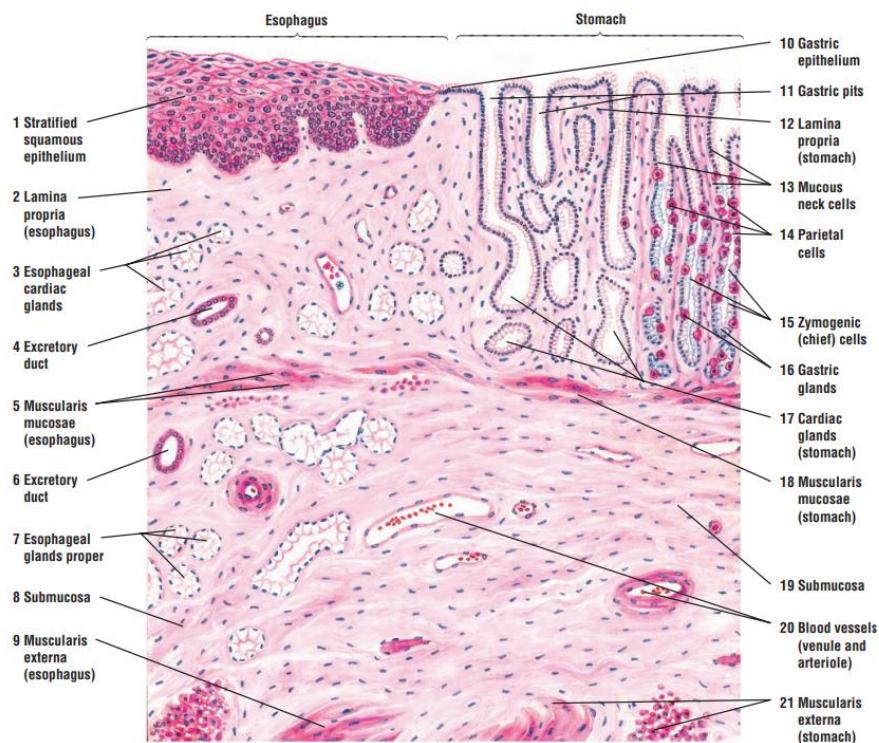
- 1) Mukus melapisi dan melindungi mukosa lambung dari kerusakan mekanis karena sifatnya yang licin dan melumas.
- 2) Lapisan mukus yang melapisi bagian dalam lambung menghambat pepsin yang membantu menghentikan kerusakan lambung dari mencerna dirinya sendiri. Namun, mukus tidak memiliki pengaruh terhadap aktivitas pepsin di lumen.
- 3) Kandungan bikarbonat pada mukus berperan dalam melindungi mukosa lambung dengan menetralkan asam klorida (HCl) di area yang berdekatan dengan permukaan epitel, tanpa mengganggu fungsi fisiologis HCl pada lumen lambung. Lapisan mukus yang mengelilingi permukaan sel mukus memiliki pH sekitar 7, sedangkan pH di dalam lambung mungkin mencapai 2 (Sherwood, 2018).

Meskipun mukus dan proses regenerasi sel yang cepat berperan melindungi mukosa, pertahanan lambung terkadang dapat terganggu. Ketika hal ini terjadi, asam dan enzim pencernaan dapat merusak jaringan lambung sehingga memicu terbentuknya erosi atau tukak peptik (Sherwood, 2018).

2.2.3 Histologi Lambung

Dinding saluran pencernaan tersusun atas empat lapisan utama dengan struktur histologi dasar, yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. Mukosa merupakan lapisan terdalam dari saluran pencernaan terdiri atas epitel pelapis serta kelenjar yang berhubungan dengan lamina propria, yaitu jaringan ikat longgar yang terletak di bawah epitel. Mukosa dibatasi oleh muskularis mukosa yang tersusun dari serabut otot polos sirkular di bagian dalam dan longitudinal di bagian luar. Di bawahnya terdapat submukosa, berupa jaringan ikat longgar yang kaya vaskularisasi, pembuluh limfa, dan pleksus saraf submukosa (Eroschenko, 2017).

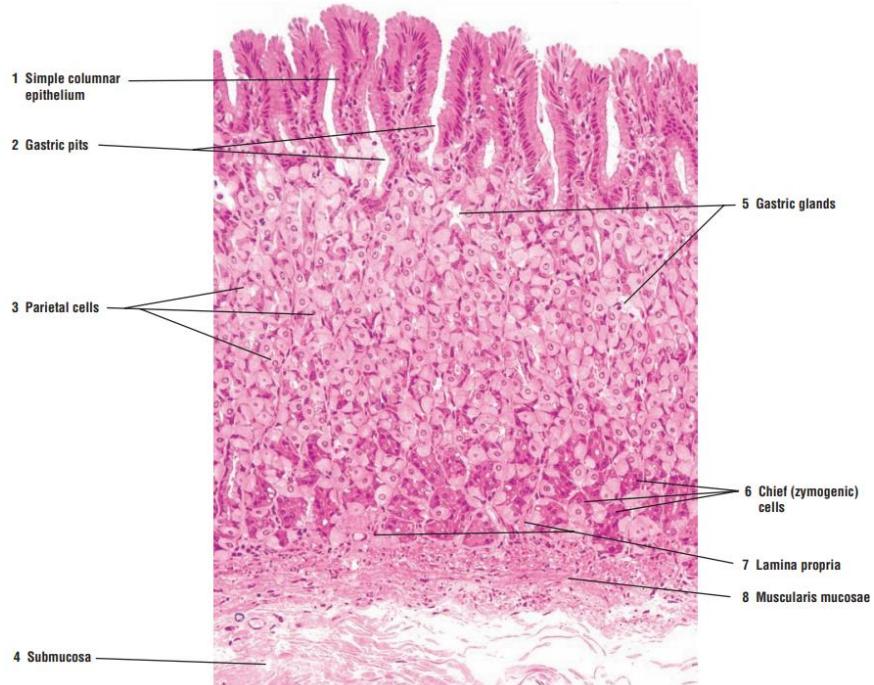
Muskularis eksterna merupakan lapisan otot polos tebal yang berada di bawah submukosa. Lapisan ini terdiri atas otot polos sirkular di bagian dalam dan otot polos longitudinal di bagian luar. Di antara kedua lapisan otot polos ini, terdapat jaringan ikat dan plexus saraf yang dikenal sebagai plexus saraf mienterikus (Auerbach). Serosa adalah lapisan tipis yang terdiri dari jaringan ikat longgar, yang membungkus organ-organ viseral dan menutupi permukaan luar bagian abdominal pada esofagus, lambung, dan usus halus (Eroschenko, 2017).



Gambar 2.2 Gastroesophageal Junction Lambung Manusia
(Eroschenko, 2017)

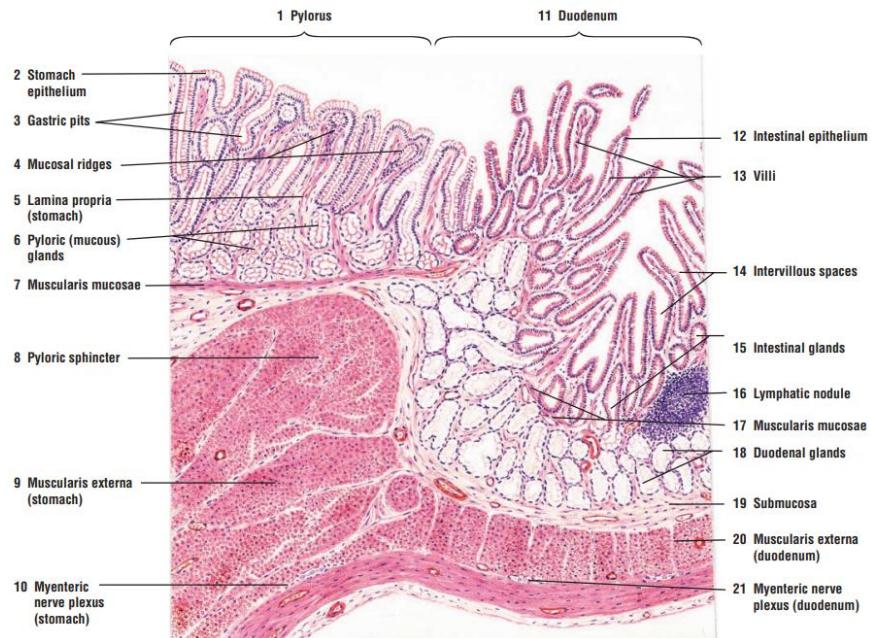
Pada Gambar 2.2 terlihat bahwa di *gastroesophageal junction*, epitel berlapis gepeng pada esofagus berubah menjadi epitel selapis silindris pada lambung. Permukaan lumen lambung memiliki ciri khas berupa foveola gastrika (*gastric pit*), yaitu lekukan epitel permukaan yang masuk ke dalam lamina propria. Di bawah epitel lumen terdapat kelenjar gastrika berbentuk tubular yang langsung berhubungan

dengan foveola gastrika, sehingga sekresinya dapat mengalir menuju lumen lambung. Kelenjar ini memanjang menembus lamina propria hingga mencapai lapisan muskularis mukosa (Eroschenko, 2017).



Gambar 2.3 Mukosa Fundus dan korpus Lambung Manusia
(Eroschenko, 2017)

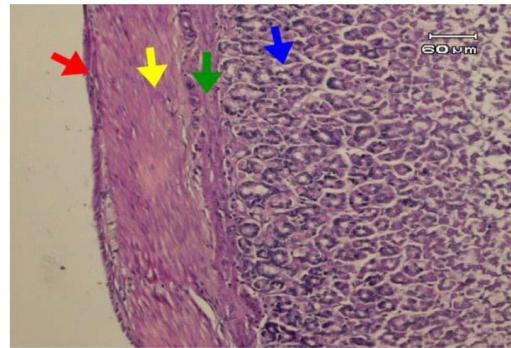
Secara histologis, pembagian lambung berbeda dengan pembagian anatomiannya yang terdiri dari 4 bagian, karena fundus dan korpus memiliki struktur histologi yang sama sehingga hanya dibedakan menjadi 3 daerah. Pada fundus dan korpus, mukosa mengandung beragam jenis sel serta kelenjar gastrika, seperti terlihat pada Gambar 2.3, yang memproduksi sebagian besar sekresi lambung untuk proses pencernaan. Lambung juga memiliki lipatan memanjang pada mukosa dan submukosa yang disebut rugae, yang akan mendatar ketika lambung terisi (Eroschenko, 2017).



Gambar 2.4 *Gastroduodenal Junction* Lambung Manusia
(Eroschenko, 2017)

Gastroduodenal junction (Gambar 2.4) ditandai dengan adanya sfingter pilorus, yaitu penebalan lapisan otot polos sirkular pada muskularis eksterna lambung. Pada perbatasan antara lambung dan duodenum, tonjolan mukosa di sekitar foveola gastrika menjadi lebih lebar, bentuknya tidak teratur, dan bervariasi. Di dalam lamina propria terdapat kelenjar pilorus berbentuk tubular berkelok yang salurannya bermuara di dasar foveola gastrika. Di area perbatasan ini juga terdapat nodulus limfoid. Epitel penghasil mukus pada lambung beralih menjadi epitel duodenum yang terdiri dari sel goblet dan sel kolumnar dengan limbus striatus (mikrovili) yang memanjang di sepanjang usus halus (Eroschenko, 2017).

Serupa dengan histologi lambung manusia, histologi lambung tikus jika diamati secara mikroskopis menunjukkan lapisan-lapisan yang serupa yaitu mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa (Nabilah *et al.*, 2024).



Gambar 2.5 Gambaran mikroskopis lambung tikus pembesaran 10×10 . Tampak lapisan mukosa (panah biru), submukosa (panah hijau), muskularis eksterna (panah kuning), serosa (panah merah).

(Nabilah *et al.*, 2024)

2.2.4 Patologi Lambung

Terdapat empat lapisan utama yang membentuk dinding lambung, yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna, dan serosa. Pelindung utama terhadap kerusakan dinding lambung adalah mukus yang melapisi mukosa lambung. Selain itu, prostaglandin berperan penting dalam mengendalikan produksi mukus bikarbonat di lambung. Gastritis akut dapat terjadi akibat terganggunya proses ini yang sering kali disebabkan oleh iritasi mukosa lambung. Obat-obatan yang mengiritasi menyebabkan sel-sel epitel bagian luar lambung mengelupas lebih sering. Contohnya termasuk antibiotik spektrum luas, obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), digitalis, yodium, kafein, cinchopen, fenilbutazon, salisilat, dan dosis parasetamol yang berlebihan (Sudoyo *et al.*, 2024).

Mukosa lambung dapat teriritasi akibat penggunaan parasetamol yang berlebihan yang juga meningkatkan risiko erosi lambung, tukak lambung, dan pendarahan. Efek ini terjadi akibat penghambatan biosintesis prostaglandin melalui enzim siklooksigenase (Sherwood, 2018). Mukosa lambung dapat mengalami cedera akibat berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat yang disebabkan oleh berkurangnya sintesis prostaglandin. Selain itu, prostaglandin

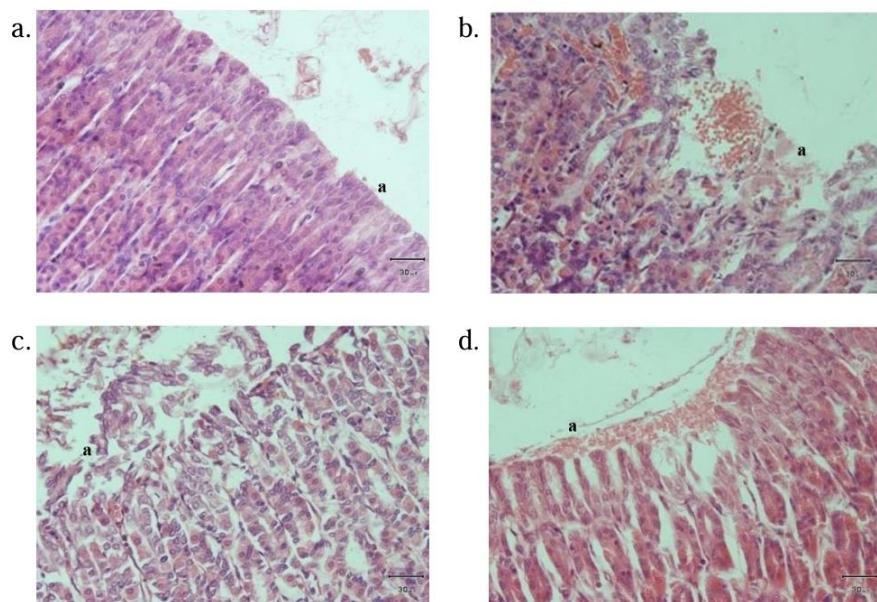
berperan dalam vasodilatasi sehingga penghambatan prostaglandin dapat mengakibatkan berkurangnya darah yang mencapai mukosa lambung. Erosi mukosa pada akhirnya dapat timbul akibat iskemia jaringan yang disebabkan oleh berkurangnya sintesis prostaglandin ini (Kumar *et al.*, 2019).

Kerusakan lambung akibat penggunaan parasetamol, terutama pada dosis berlebih, juga dapat terjadi melalui mekanisme stres oksidatif dan peradangan mukosa. Peningkatan N-asetil-p-benzoquinon imina (NAPQI) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) tidak hanya berdampak pada hati, tetapi juga mengganggu keseimbangan proteksi mukosa lambung. ROS yang berlebihan memicu peroksidasi lipid pada membran sel epitel lambung, mengakibatkan peningkatan permeabilitas dan kerusakan integritas sawar mukosa. Aktivasi enzim-enzim proinflamasi serta pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin dan sitokin dapat memperparah cedera jaringan, menyebabkan erosi atau ulserasi pada dinding lambung. Kombinasi kerusakan oksidatif, inflamasi, dan gangguan regenerasi mukosa inilah yang menjadikan parasetamol dalam dosis berlebih berpotensi menyebabkan gastritis hingga perdarahan gastrointestinal (Esteves *et al.*, 2021).

Kerusakan mukosa lambung dapat diidentifikasi melalui perubahan pada lapisan epitel, seperti deskuamasi, erosi, ulserasi, maupun perdarahan. Pengelupasan sel dari permukaan lapisan mukosa dikenal sebagai deskuamasi pada mukosa lambung, hal ini terwujud sebagai pengelupasan sel epitel mukosa lambung. Karena sel epitel ini sering mengalami regenerasi setelah terpapar zat yang dapat membahayakan mukosa lambung, pengelupasan sel yang terjadi merupakan mekanisme pertahanan bagi mukosa lambung. Epitel lambung normalnya akan mengelupas selnya setiap 1–3 hari. Erosi yang lebih dalam pada lapisan mukosa mungkin terjadi akibat deskuamasi. Area

epitel mukosa yang telah terkikis atau menipis merupakan indikasi erosi pada mukosa lambung (Justisia *et al*, 2025).

Kondisi yang dikenal sebagai erosi terjadi ketika permukaan mukosa lambung kehilangan 1–10 sel epitel. Hilangnya lebih dari 10 sel epitel di area yang terkena merupakan tanda ulserasi yang merupakan jenis kerusakan lebih lanjut pada mukosa lambung. Ulserasi mukosa lambung tampak seperti lubang atau luka terbuka pada epitel mukosa tergantung pada tingkat keparahannya dan ulkus dapat mencapai ke submukosa dan muskularis eksterna. Pendarahan terjadi ketika ada pelepasan atau kebocoran darah dari pembuluh darah di mukosa lambung. Di antara sel-sel mukosa, hal ini tampak sebagai sel darah merah atau bercak darah (Raehana, 2021).



Gambar 2.6 Histopatologi lambung

- a. Epitel mukosa lambung utuh; b. Deskuamasi dalam sel mukosa lambung; c. Deskuamasi epitel mukosa lambung; d. Erosi namun keadaan epitel mukosa lambung yang mendekati mukosa lambung normal.
(Raehana, 2021).

Endoskopi dan evaluasi histologi dilakukan mengikuti protokol *Updated Sydney System* (USS) yang menetapkan bahwa penilaian topografi merupakan komponen utama dalam penegakan diagnosis.

Eritema, eksudatif, erosi datar, erosi menonjol, perdarahan, dan rugae endomatosa merupakan beberapa kelainan yang mungkin diamati selama endoskopi. Perubahan histopatologi tidak hanya menunjukkan kelainan morfologi, tetapi juga dapat mengungkap mekanisme yang mendasarinya, seperti respons autoimun atau proses adaptif pada mukosa lambung. Hiperplasia foveolar, infiltrasi neutrofil, metaplasia usus, metaplasia usus, folikel limfoid, atrofi, metaplasia usus, hiperplasia sel endokrin, cedera sel parietal, dan degradasi epitel adalah beberapa dari perubahan ini. Selain itu, disarankan juga untuk melakukan pemeriksaan histopatologi untuk memeriksa *Helicobacter pylori* (Sudoyo *et al.*, 2024).

2.3 Radikal Bebas

2.3.1 Definisi

Radikal bebas adalah spesies molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan. Elektron ini menyerang molekul lain dalam upaya menemukan pasangan elektron untuk mencapai keseimbangan, yang menyebabkan oksidasi dan kemungkinan kerusakan sel. Radikal bebas berkontribusi terhadap sejumlah gangguan penyakit dan penting bagi proses fisiologis. Radikal bebas dapat dihasilkan oleh sumber eksternal (eksogen) maupun internal (endogen). Radiasi, pelarut industri, pestisida, logam berat, logam transisi, alkohol, asap tembakau, polusi, dan beberapa obat seperti parasetamol dan halotan merupakan contoh sumber eksogen. Retikulum endoplasma, peroksisom, mitokondria, sel fagosit, dan lainnya merupakan contoh sumber endogen (Simanjuntak & Zulham, 2020).

Reactive Oxygen Species (ROS) dan Senyawa Nitrogen Reaktif (SNR) merupakan radikal bebas hasil produk sampingan dari aktivitas metabolisme normal. Jumlah ROS yang dihasilkan tubuh menentukan apakah dapat mengganggu homeostasis atau menstimulasi pertumbuhan sel. Namun, sel mengalami stres oksidatif ketika

produksi ROS melebihi kapasitas antioksidan (Widiasriani *et al.*, 2024).

Kelebihan radikal bebas dalam tubuh dapat menimbulkan stres oksidatif yang mempercepat proses penuaan dan munculnya penyakit dengan menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel, jaringan, dan organ. Makromolekul penting dalam tubuh diserang oleh radikal bebas sehingga merusak sel dan mengganggu homeostasis. Meskipun radikal bebas menyerang berbagai jenis molekul dalam tubuh, protein, lipid, dan asam nukleat merupakan target utama radikal bebas (Simanjuntak & Zulham, 2020).

2.3.2 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menghambat atau mencegah terjadinya oksidasi pada molekul lain. Oksidasi sendiri merupakan reaksi kimia yang melibatkan transfer elektron dari suatu zat ke agen pengoksidasi. Proses ini dapat menghasilkan radikal bebas, yang berpotensi menimbulkan kerusakan sel. Antioksidan berperan sebagai agen pereduksi yang menghentikan reaksi tersebut (Fadlilah & Lestari, 2023).

Tubuh manusia telah menciptakan sistem antioksidan sebagai penangkal untuk mencegah ancaman yang ditimbulkan oleh radikal bebas, baik endogen maupun eksternal:

- 1) Antioksidan primer adalah antioksidan yang berperan menangkap radikal bebas dan menghentikan proses pembentukannya. Contohnya adalah superokida dismutase (SOD), glutathion peroksidase, dan katalase.
- 2) Antioksidan Sekunder adalah antioksidan yang berfungsi mencegah pembentukan radikal bebas selanjutnya (propagasi). Contohnya adalah vitamin C, vitamin A, dan vitamin E.

- 3) Antioksidan Tersier atau *repair enzyme* adalah antioksidan yang berperan memperbaiki jaringan tubuh yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas. Contohnya meliputi adalah Metionin sulfosida reduktase, DNA repair enzymes, protease, transferase, dan lipase (Fadlilah & Lestari, 2023).

Berdasarkan sumbernya, antioksidan yang dimanfaatkan manusia dapat dibagi menjadi tiga kelompok berikut:

- 1) Antioksidan yang diproduksi secara alami di dalam tubuh, dikenal sebagai antioksidan endogen, meliputi enzim seperti superoksid dismutase (SOD), glutathion peroksidase, dan katalase.
- 2) Antioksidan sintetis yang umum digunakan dalam produk pangan seperti Butil Hidroksi Anisol (BHA), Butil Hidroksi Toluen (BHT), propil galat, dan TenButil Hidroksi Quinon (TBHQ).
- 3) Antioksidan alami yang berasal dari berbagai bagian tanaman, seperti kayu, kulit kayu, akar, daun, buah, bunga, biji, serbuk sari, vitamin A, vitamin C, vitamin E, serta senyawa fenolik seperti flavonoid (Fadlilah & Lestari, 2023).

2.4 Ketumbar

2.4.1 Deskripsi Umum

Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) adalah salah satu tanaman herbal atau rempah yang termasuk ke dalam famili Apiaceae. Berasal dari Mediterania Timur, ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) telah tumbuh sejak zaman dahulu dan telah berkembang sebagai tanaman rempah hingga ke India, Cina, Rusia, Eropa Tengah, dan Maroko (Hijriah *et al*, 2022).



Gambar 2.7 Biji Ketumbar
(Hijriah *et al*, 2022)

Ketumbar memiliki banyak cabang dan daun yang kecil. Daunnya yang berwarna hijau berbentuk jari berukuran lebar 6,20–6,30 cm, panjang 6,03–6,10 cm, dan panjang tangkai 1,05–1,15 cm. Daun lainnya memanjang, sedangkan daun mudanya berbentuk oval. Batang ketumbar berwarna ungu. Tanaman ketumbar memiliki diameter 0,8–1,4 cm dan tinggi sekitar 75–95 cm. Bunga ketumbar berwarna putih keunguan dan memiliki 6–8 kelopak. Tanaman ketumbar memiliki 1 putik dan 5 benang sari dengan putik lebih pendek daripada benang sari. Bijinya berbentuk bulat hingga lonjong, bergerombol, dan berdiameter 3–4 mm. Beratnya 20–30 g per 1000 biji ketumbar, gundul, berbau harum, dan berwarna kecokelatan, kuning, atau cokelat. Ketumbar memiliki rasa khas yang sedikit pedas (Hijriah *et al*, 2022).

Menurut sejumlah penelitian, ketumbar memiliki khasiat farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, sedatif, antikonvulsan, diuretik, antibakteri, antimutagen, dan antihelminth (Dersing *et al*, 2020). Diketahui dari penelitian sebelumnya, diketahui bahwa dosis efektif ekstrak daun ketumbar sebagai antiinflamasi adalah 125 mg/kgBB (Ifora *et al.*, 2021). Pada penelitian skrining fitokimia dan penetapan kadar flavonoid total ekstrak air dan etanol daun serta biji ketumbar didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan

kandungan diantara daun ketumbar dan biji ketumbar (Setiyono, 2021).

Klasifikasi ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
 Sub kingdom : Tracheobionta
 Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Sub kelas : Rosidae
 Ordo : Apiles
 Famili : Apiaceae
 Genus : *Coriandrum*
 Spesies : *Coriandrum sativum* L.

(Hijriah *et al*, 2022).

2.4.2 Kandungan Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.)

Tumbuhan menghasilkan dua kelompok senyawa metabolit, yaitu metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit primer berperan langsung dalam proses pertumbuhan dan perkembangan tanaman, sedangkan metabolit sekunder berfungsi secara tidak langsung. Pada banyak tanaman, metabolit sekunder diketahui memiliki aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antimikroba, antivirus, dan sitotoksik. Biji ketumbar diketahui mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid, tanin, dan alkaloid (Rosmiati & Aritonang, 2020).

Dengan meningkatkan pelepasan mukus dan bikarbonat, flavonoid berperan melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat produksi asam lambung yang berlebihan. Selain itu, flavonoid meningkatkan pertumbuhan sel epitel yang mempercepat penyembuhan jaringan yang rusak dan menjaga integritas mukosa lambung. Kualitas anti-inflamasi flavonoid dapat mengurangi peradangan mukosa lambung,

menghentikan kerusakan tambahan, dan mempercepat proses penyembuhan. Secara keseluruhan, flavonoid menunjukkan efek gastroprotektif yang dapat digunakan untuk mengobati kondisi lambung seperti tukak lambung (Rizal *et al.*, 2022).

Senyawa flavonoid dapat menetralkan radikal bebas khususnya ROS di dalam tubuh karena memiliki sifat antioksidan yang kuat. Mekanisme reaksi antara flavonoid dan radikal bebas meliputi dua proses utama yaitu, *quenching* dan transfer proton. *Quenching* adalah mekanisme dimana flavonoid menetralkan radikal bebas dengan membentuk senyawa stabil yang mengakibatkan reduksi dan inaktivasi radikal bebas. Sedangkan transfer proton merupakan mekanisme dimana flavonoid menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan hidrogen dari gugus hidroksilnya (Widiasriani *et al.*, 2024).

Tanin bereaksi dengan protein jaringan karena sifat astringennya. Tanin memiliki kemampuan untuk mengendapkan mikroprotein pada permukaan mukosa lambung yang mengalami ulserasi sehingga terbentuk penghalang yang menghentikan penyerapan senyawa berbahaya (Erlinda *et al.*, 2020). Selain itu, alkaloid dapat memperlancar aliran darah di mukosa lambung, memastikan pasokan oksigen dan nutrisi yang cukup ke sel-sel lambung, serta mendukung proses regenerasi jaringan. Alkaloid juga berperan dalam produksi mukus dan sekresi bikarbonat yang melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat asam lambung berlebih dan menjaga keseimbangan pH optimal di lambung (Shahzad *et al.*, 2024).

2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan percobaan adalah hewan yang dimanfaatkan dalam penelitian medis dan biomedis serta dipelihara secara intensif di fasilitas laboratorium. Salah satu hewan uji yang paling sering digunakan ialah

tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih memiliki berbagai kelebihan, di antaranya laju reproduksi yang cepat, ukuran tubuh yang lebih besar dibandingkan mencit, serta kemudahan dalam pemeliharaan dalam jumlah besar. Ciri-cirinya meliputi kepala kecil, berwarna albino, ekor lebih panjang daripada tubuh, pertumbuhan cepat, sifat jinak, serta ketahanan terhadap arsenik tiroksid (Aisyah *et al.*, 2023).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau dikenal juga dengan *Norway Rat* merupakan hewan percobaan yang umum digunakan untuk penelitian medis dan biomedis. Beberapa galur tikus putih laboratorium yang umum digunakan pada penelitian diantaranya *Sprague-Dawley*, *Wistar*, *Biobreeding*, *Long-Evans*, *Zucker*, *Hairless*, *Royal College of Surgeons* dan *Shaking Rat Kawasaki*. Tikus *Sprague-Dawley* adalah salah satu galur yang sering digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan perkembangbiakannya yang cepat, sifatnya yang tenang, dan relatif mudah penanganannya. Tikus *Sprague-Dawley* dapat mencapai usia hingga 3,5 tahun, berat badan tikus dewasa berkisar 250–300 g untuk betina dan 450–520 g untuk tikus jantan (Rosidah *et al.*, 2020).



Gambar 2.8 Tikus Putih Jantan Galur *Sprague-Dawley* Usia 10 Minggu
(Rosidah *et al.*, 2020)

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti

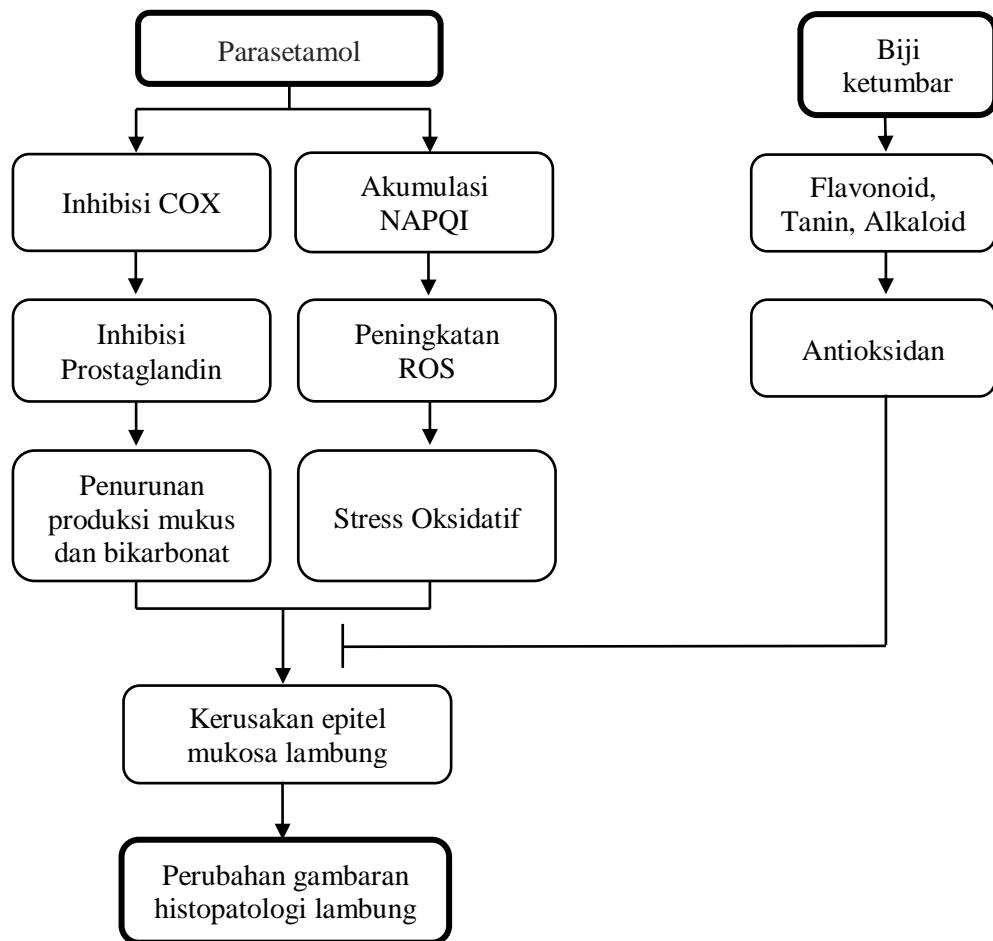
Familia : Muridae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*
(Aisyah *et al.*, 2023)

2.6 Kerangka Teori

Kerusakan lambung akibat penggunaan parasetamol berlebihan terjadi karena penghambatan biosintesis prostaglandin melalui enzim siklooksigenase (COX) (Sherwood, 2018). Mukosa lambung dapat mengalami cedera akibat berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat yang disebabkan oleh berkurangnya sintesis prostaglandin. Bikarbonat dan mukus di lambung berfungsi sebagai pelindung utama yang mencegah kerusakan dinding lambung. Jika mekanisme ini terganggu, misalnya akibat peningkatan pengelupasan sel epitel karena efek iritasi obat-obatan, dapat terjadi kerusakan pada epitel mukosa lambung (Sudoyo *et al.*, 2024). Dosis parasetamol berlebih juga dapat mengakibatkan akumulasi N-asetil-p-benzoquinon imina (NAPQI) dan memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS selanjutnya akan memicu stress oksidatif yang akan menyebabkan kerusakan epitel mukosa lambung (Hidayat, 2020).

Perlindungan lambung dari kerusakan dapat diberikan melalui senyawa antioksidan yang terkandung dalam biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). Efek antioksidan akan meningkatkan produksi mukus dan bikarbonat. Biji ketumbar mengandung berbagai zat bioaktif yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka, seperti flavonoid, tanin, dan alkaloid (Ghina *et al.*, 2023). Menurut sejumlah penelitian, zat kimia ini dapat melindungi organ oksidatif terhadap stres dan peradangan, yang sering menjadi penyebab utama kerusakan lambung akibat paparan zat atau obat berbahaya (Sari *et al.*, 2024).

Kerangka teori dalam penelitian ini ditunjukkan pada gambar 2.9:



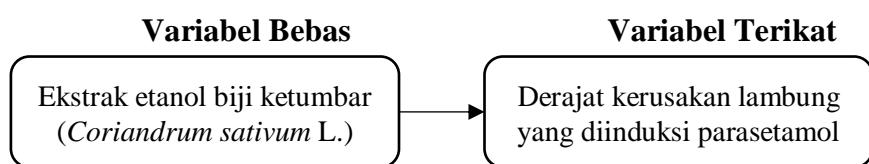
Keterangan:

- █ = Variabel yang diteliti
- = Variabel yang tidak diteliti
- = Memicu
- |— = Mencegah

Gambar 2.9 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini ditunjukkan pada gambar 2.10:



Gambar 2.10 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

1. Ha: Ada efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Ho: Tidak ada efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan desain acak terkontrol menggunakan rancangan *post-test only control group design*. Melalui desain ini, efek intervensi pada kelompok perlakuan dapat dievaluasi melalui perbandingan dengan kelompok kontrol. Subjek penelitian terdiri dari tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* berusia 8–12 minggu, yang dipilih acak dan terbagi menjadi lima kelompok, mencakup dua kelompok kontrol serta tiga kelompok perlakuan.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai tempat pemeliharaan hewan coba, Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung sebagai tempat determinasi tumbuhan dan pembuatan ekstrak biji ketumbar, Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung sebagai tempat terminasi hewan coba, pembuatan, serta pengamatan preparat lambung tikus, dan Laboratorium Histologi & Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai tempat pengamatan preparat lebih lanjut.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September–November 2025.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini terdiri dari tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* berusia 8–12 minggu dengan berat 200–330 gram, yang didapatkan dari peternakan TikusPutih.id di Kota Bandung. Tikus pada usia ini umumnya menunjukkan keseimbangan hormon dan metabolisme yang lebih stabil serta lebih konsisten dibandingkan pada tahap pertumbuhan yang lebih muda. Selain itu, dalam hal persiapan respons terhadap penyakit atau pengobatan, tikus yang berusia 8–12 minggu memiliki reaksi biologis yang menunjukkan kestabilan biologis lebih baik dan kekebalan tubuh yang lebih berkembang, sehingga menyajikan data yang lebih valid untuk penelitian terkait penyakit atau terapi.

3.3.2 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* sebagai sampel, yang diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan. Besar sampel ditentukan menggunakan rumus Federer (1967). Adapun perhitungan ukuran sampel untuk uji eksperimental dengan rancangan acak lengkap (RAL) dapat dilakukan menggunakan rumus berikut:

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

Keterangan:

t : Kelompok perlakuan

n : Jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Hasil perhitungan menunjukkan nilai $n \geq 4,75$ yang kemudian digenapkan menjadi 5 ekor tikus per kelompok. Dengan demikian, tikus yang dibutuhkan adalah 25 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*. Untuk mengatasi kemungkinan *drop out* selama proses penelitian, jumlah sampel per kelompok ditambah menggunakan rumus berikut:

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

Keterangan:

N : Besar sampel koreksi

n : Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f : Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10 %

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

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

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

$$N = \frac{5}{\frac{9}{10}}$$

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

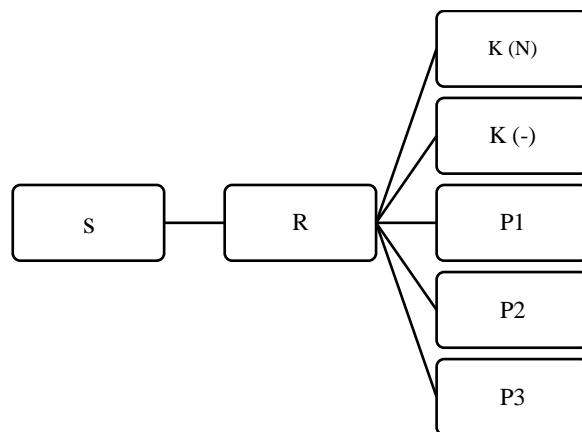
$$N = 5,56$$

$$N = 6$$

Berdasarkan perhitungan, setiap kelompok ditambahkan satu ekor tikus untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out*, sehingga keseluruhan hewan percobaan terdiri dari 30 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*. Sampel dipilih dengan metode *simple random sampling* karena seluruh hewan percobaan berasal dari sumber yang sama dan bersifat homogen, sehingga tiap individu memiliki kesempatan yang sama untuk terpilih.

3.4 Kelompok Perlakuan

Tikus dibagi menjadi enam kelompok melalui proses acak (*randomisasi*), dengan perlakuan sebagai berikut:



Keterangan:

S : Sampel

R : Randomisasi

K : Kontrol

P : Perlakuan

K (N): Tikus yang hanya mendapat makan dan minum.

K (-): Tikus yang mendapat makan dan minum serta parasetamol dosis 0,36 mg/grBB selama 10 hari.

P1: Tikus yang mendapat makan dan minum diberi parasetamol dosis 0,36 mg/grBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) 62,5 mg/kgBB/hari selama 10 hari.

P2: Tikus yang mendapat makan dan minum diberi parasetamol dosis 0,36 mg/grBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) 125 mg/kgBB/hari selama 10 hari.

P3: Tikus yang mendapat makan dan minum diberi parasetamol dosis 0,36 mg/grBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) 250 mg/kgBB/hari selama 10 hari.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria Inklusi:

- a. Tikus putih galur *Sprague-Dawley*
- b. Kesehatan umum baik
- c. Berjenis kelamin jantan
- d. Usia 8–12 minggu
- e. Memiliki berat badan 200–330 gram

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi:

- a. Tikus mati saat penelitian berlangsung
- b. Tikus tampak sakit (aktivitas tidak aktif, rambut rontok dan kusam).

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

- a. Kandang tikus
- b. Kawat untuk menutup kandang
- c. Tempat makan tikus
- d. Tempat minum tikus
- e. Timbangan untuk mengukur berat badan tikus
- f. *Handscoon*
- g. Spuit 3 ml & 5 ml
- h. Pipet tetes
- i. Pipet mikro
- j. Sonde lambung hewan uji
- k. Gelas ukur
- l. Pipet ukur
- m. *Minor set* untuk laparotomi

3.6.2 Alat Pembuatan Ekstrak

Alat yang digunakan pada tahap pembuatan ekstrak ialah:

- a. Sonikator
- b. Rotovap
- c. *Water bath*
- d. *Oven*

3.6.3 Alat Pembuatan Preparat

Alat yang digunakan pada tahap pembuatan preparat ialah:

- a. Kaca preparat
- b. Kaca penutup preparat
- c. *Embedding cassette*
- d. Mikrotom putar
- e. Penangas air
- f. *Flattening table*
- g. *Autotechnicon processor*
- h. Parafin cair
- i. Dispenser parafin
- j. Rak pewarnaan
- k. Wadah pewarnaan

3.6.4 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini ialah:

- a. Tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*
- b. Parasetamol dosis 0,36 mg/grBB
- c. Ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) dosis 62,5 mg/kgBB, 125 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB
- d. Akuades
- e. Pakan dan minum tikus

3.6.5 Bahan Pembuatan Ekstrak

Bahan yang digunakan pada pembuatan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) ialah:

- a. Biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) yang diperoleh dari petani ketumbar di Jalan Lintas Liwa, Pekon Giham Sukamaju, Kecamatan Sekincau, Kabupaten Lampung Barat, Lampung, 34885. Pemilihan biji ketumbar dari Sekincau, Lampung Barat, didasarkan pada kondisi agroekologi wilayah tersebut yang mendukung kualitas pertumbuhan tanaman rempah. Sekincau terletak di dataran tinggi dengan tanah vulkanik yang subur dan iklim sejuk, sehingga berpotensi meningkatkan akumulasi metabolit sekunder pada tanaman, termasuk senyawa bioaktif penting. Faktor lingkungan seperti kesuburan tanah, curah hujan, dan suhu telah dilaporkan berperan signifikan dalam memengaruhi kandungan fitokimia pada tanaman obat dan rempah. Selain itu, ketumbar dari daerah ini umumnya dibudidayakan secara tradisional dengan input kimia yang minimal, sehingga menghasilkan bahan baku yang lebih alami dan representatif untuk penelitian (Pant *et al.*, 2021).
- b. Etanol 96%

3.6.6 Bahan Pembuatan Preparat

Bahan untuk pembuatan preparat histopatologi ialah:

- a. Formalin 10%
- b. Xilol
- c. Akuades
- d. Pewarna *Hematoxylin-eosin*
- e. Parafin
- f. Alkohol

3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

3.7.1 Identifikasi Variabel

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perlakuan pada kelompok tikus putih, berupa ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) dan pemberian parasetamol. Sementara itu, variabel terikatnya adalah gambaran histopatologi lambung yang dinilai berdasarkan derajat kerusakan lambung pada tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol.

3.7.2 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian tertera pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i> L.)	Pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i> L.) yang dibuat di Laboratorium Botani FMIPA UNILA	Neraca Analitik	Ekstrak ditimbang sesuai dosis yang akan diberikan pada tikus, yaitu 62,5 mg, 125 mg, 250 mg per kilogram berat badan	Dosis efektif untuk ekstrak biji ketumbar	Kategorik
Gambaran histopatologi lambung tikus	Kerusakan mikroskopis lambung tikus akibat pemberian parasetamol yang ditandai dengan adanya deskuamasi, erosi, dan ulserasi epitel lambung	Mikroskop Cahaya	Setiap preparat diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang. Dihitung disetiap lapang pandang, kerusakan lambung ditandai dengan adanya sel yang mengalami deskuamasi epitel, erosi epitel, dan ulserasi epitel. Hasil skor dengan menggunakan skoring Barthel Manja pada masing-masing kelompok dijumlahkan, dicari reratanya, dan didapatkan skor kerusakan Barthel Manja untuk satu ekor tikus	Skoring tingkat kerusakan mukosa lambung oleh Barthel Manja (2003), yaitu: 0. Tidak ada perubahan patologis 1. Deskuamasi epitel Jika terjadi kerusakan atau pengangkatan sedikit pada sel epitel mukosa lambung, diamati sebanyak 5 lapang pandang secara <i>random</i> 2. Erosi permukaan epitel Jika terdapat gap 1–10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang, diamati sebanyak 5 lapang pandang secara <i>random</i> 3. Ulserasi epitel Jika terdapat gap >10 sel epitel pada lesi mukosa tiap lapang pandang, diamati sebanyak 5 lapang pandang secara <i>random</i>	Numerik

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Aklimatisasi & Randomisasi Hewan Uji

Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* diaklimatisasi selama 7 hari di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan pemberian makan dan minum, lalu dilakukan penimbangan berat badan dan pengamatan kesehatan tikus seperti aktivitas aktif dan bulu tidak rontok serta tidak kusam. Setelah itu, tikus terbagi ke dalam 5 kelompok dengan *randomisasi* sesuai pembagian kelompok perlakuan.

3.8.2 Metode Pembuatan Simplisia & Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum L.*)

Biji ketumbar sejumlah 1 kg diambil dari petani ketumbar yang terletak di Jalan Lintas Liwa, Pekon Giham Sukamaju, Kecamatan Sekincau, Kabupaten Lampung Barat, Lampung, 34885. Langkah-langkah pembuatan simplisia biji ketumbar:

- 1) Biji ketumbar dicuci terlebih dahulu dengan air mengalir sampai bersih
- 2) Biji ketumbar dikeringkan dengan proses penjemuran tanpa terkena matahari langsung selama 1 hingga 3 hari hingga mencapai kondisi kering sempurna
- 3) Setelah dikeringkan, biji ketumbar dihaluskan menggunakan grinder hingga diperoleh simplisia

Ekstrak biji ketumbar diproduksi di Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung.

- 1) Simplisia ditimbang sejumlah 500 gram dan dimasukkan ke dalam gelas kaca besar
- 2) Simplisia direndam dengan pelarut etanol 96% dalam wadah tertutup dan dibiarkan selama 72 jam pada kondisi suhu ruangan hingga tercampur secara homogen

- 3) Campuran kemudian disaring dengan kain saring agar maserat terpisah dari residu
- 4) Proses maserasi diulang dua kali guna mendapatkan ekstrak secara maksimal
- 5) Biji ketumbar diekstraksi menggunakan metode remerasasi dengan pelarut etanol 96%. Remerasasi dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan dengan perbandingan bahan dan pelarut sebesar 1:10 (b/v), dan masing-masing perendaman didiamkan selama satu hari pada suhu ruangan.
- 6) Setelah proses remerasasi selesai, seluruh maserat yang didapat kemudian diuapkan menggunakan rotovap pada suhu 50°C sampai pelarut menguap seluruhnya sehingga diperoleh ekstrak kental dari biji ketumbar.
- 7) Volume rendaman dan hasil ekstrak yang diperoleh kemudian dihitung menggunakan rumus rendemen untuk mengetahui efisiensi ekstraksi (Putri *et al.*, 2023).

Etanol 96% digunakan dalam proses maserasi pembuatan ekstrak ini karena memiliki kemampuan optimal dalam melarutkan berbagai jenis senyawa bioaktif, baik polar maupun semi-polar. Etanol juga bersifat aman, tidak toksik, mudah menguap, serta mampu mencegah pertumbuhan mikroorganisme selama proses ekstraksi. Selain itu, etanol 96% efektif mengekstraksi senyawa seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, dan tanin yang berpotensi sebagai komponen bioaktif dalam penelitian ini. Penggunaan etanol juga lebih direkomendasikan dibandingkan pelarut organik lain karena memiliki tingkat keamanan yang lebih baik untuk penelitian di bidang kesehatan (Putri *et al.*, 2023).

3.8.3 Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum L.*)

Diketahui dari penelitian sebelumnya oleh Ifora *et al* pada tahun 2021, diketahui bahwa dosis efektif ekstrak daun ketumbar sebagai

antiinflamasi adalah 125 mg/kgBB. Pada penelitian Setiyono pada tahun 2021 dengan membandingkan kandungan pada daun ketumbar dan biji ketumbar didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan diantara keduanya. Dosis efektif biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap evaluasi efek protektif adalah sebesar 125 mg/kgBB. Dosis pertama ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) ditentukan setengah dari dosis efektif pada tikus, dosis kedua sesuai dengan dosis efektif, dan dosis ketiga merupakan dua kali lipat dari dosis efektif tersebut. Ekstrak etanol biji ketumbar diberikan secara oral dengan sonde lambung.

Dosis yang diberikan untuk setiap tikus pada kelompok P1 adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \times 125 \text{ mg} &= 62,5 \text{ mg/kgBB} \\ x &= \frac{62,5 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ g} = 12,5 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dosis yang diberikan untuk setiap tikus pada kelompok P2 adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} 1 \times 125 \text{ mg} &= 125 \text{ mg/kgBB} \\ x &= \frac{125 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ g} = 25 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dosis yang diberikan untuk setiap tikus pada kelompok P3 adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} 2 \times 125 \text{ mg} &= 250 \text{ mg/kgBB} \\ x &= \frac{250 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ g} = 50 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pelarut diatur sesuai kapasitas maksimum lambung hewan percobaan untuk pemberian oral dan disesuaikan dengan berat badan masing-masing. Volume pemberian mengikuti tabel Boucard (1981–1982) berikut:

Tabel 3.2 Batas Maksimal Volume Untuk Tiap Rute Pemberian Pada Hewan Coba

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

Sumber: (Boucard, 1981–1982)

Berdasarkan tabel tersebut, tikus yang memiliki berat 200 g memiliki volume pemberian maksimal 5 ml. Volume idealnya adalah setengah dari kapasitas maksimal, yaitu 2,5 ml, selama tidak melebihi batas 5 ml. Dengan konsentrasi larutan 25 mg/1 ml, maka volume yang diberikan dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Volume yang diberikan pada perlakuan P1} = \frac{12,5 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} \\ = 0,5 \text{ ml}$$

$$\text{Volume yang diberikan pada perlakuan P2} = \frac{25 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} \\ = 1 \text{ ml}$$

$$\text{Volume yang diberikan pada perlakuan P3} = \frac{50 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} \\ = 2 \text{ ml}$$

Dengan demikian, volume pemberian untuk tiap kelompok adalah:

$$\text{P1 } 0,5 \text{ ml} \times 6 \text{ ekor} \times 10 \text{ hari} = 30 \text{ ml}$$

$$\text{P2 } 1 \text{ ml} \times 6 \text{ ekor} \times 10 \text{ hari} = 60 \text{ ml}$$

$$\text{P3 } 2 \text{ ml} \times 6 \text{ ekor} \times 10 \text{ hari} = 120 \text{ ml}$$

$$\text{Total} = 210 \text{ ml} = 250 \text{ ml}$$

Selanjutnya digunakan rumus pengenceran:

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

Keterangan:

V_1 = Volume awal larutan esktrak

C_1 = Konsentrasi awal larutan ekstrak

V_2 = Volume hasil ekstraksi

C_2 = Konsentrasi hasil ekstrak

Jika volume ekstrak yang dibuat adalah 250ml, maka:

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$V_1 \times 1000 \text{ mg/ml} = 250 \text{ ml} \times 25 \text{ mg/ml}$$

$$V_1 = 6,25 \text{ ml}$$

Maka, 6,25 ml volume ekstrak ditambahkan dengan aquades sampai menjadi 250 ml.

3.8.4 Perhitungan Dosis Parasetamol

Dosis parasetamol yang digunakan adalah sebesar 4000 mg per hari dengan tujuan menghasilkan kerusakan pada mukosa lambung. Penetapan dosis didasarkan pada dosis harian maksimum manusia (Depkes RI, 2020).

Dosis parasetamol disesuaikan dengan menggunakan persamaan yang dikemukakan oleh Laurence dan Bacharach (1964), dengan rincian sebagai berikut:

$$\text{Dosis tikus} = \text{dosis manusia/hari} \times \text{faktor konversi}$$

Dosis toksik parasetamol untuk manusia adalah 4000 mg per hari dan faktor konversi manusia ke tikus dengan berat badan 200 gram adalah 0,018, sehingga didapatkan:

$$\text{Dosis tikus} = 4000 \text{ mg} \times 0,018$$

$$\text{Dosis tikus} = 72 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis tikus} = 0,36 \text{ mg/grBB}$$

Pemberian dosis 72 mg/hari diberikan dalam sediaan sirup 120 mg/5ml (Netto: 60 ml). Dengan demikian, perhitungan dosis dilakukan sebagai berikut:

$$\frac{120 \text{ mg}}{72 \text{ mg}} = \frac{5 \text{ ml}}{X \text{ ml}}$$

$$120X = 72 \times 5$$

$$X = \frac{360}{120}$$

$$X = 3 \text{ ml}$$

Maka, pada tikus dengan berat badan 200 g, parasetamol diberikan dengan volume dosis sebesar 3 ml.

3.8.5 Prosedur Perlakuan pada Tikus

Adapun prosedur perlakuan pada tikus dilakukan sebagai berikut:

- 1) Sebanyak 30 ekor tikus dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan.
- 2) Tikus diadaptasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan di *animal house*
- 3) Melakukan perlakuan pada setiap kelompok
 - a. Kelompok 1: Kontrol normal K(N) hanya diberikan makan dan minum selama 10 hari.
 - b. Kelompok 2: Kontrol negatif K(-) diberikan makan dan minum ditambah dengan parasetamol dosis 0,36 mg/grBB selama 10 hari.
 - c. Kelompok 3: Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan makan dan minum ditambah dengan parasetamol dosis 0,36 mg/grBB. Kemudian setelah 120 menit, diberikan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) 62,5 mg/kgBB/hari selama 10 hari.

- d. Kelompok 4: Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan makan dan minum ditambah dengan parasetamol dosis 0,36 mg/grBB. Kemudian setelah 120 menit, diberikan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) 125 mg/kgBB/hari selama 10 hari.
 - e. Kelompok 5: Kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan makan dan minum ditambah dengan parasetamol dosis 0,36 mg/grBB. Kemudian setelah 120 menit, diberikan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) 250 mg/kgBB/hari selama 10 hari.
- 4) Setelah melakukan perlakuan selama 10 hari, pada hari ke-11 dilakukan proses terminasi terhadap seluruh sampel. Prosedur dilanjutkan dengan laparotomi pada tikus yang dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung. Bagian lambung kemudian diambil dan dipersiapkan sebagai preparat histopatologi menggunakan metode parafin dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*.

3.8.6 Prosedur Pembuatan Preparat

Sampel yang diambil yaitu organ lambung bagian fundus dan korpus di mana lesi seperti erosi dan peradangan paling sering terjadi (Ibrahim *et al.*, 2022). Metode pembuatan preparat histopatologi pada penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan:

1) Fiksasi

Potongan lambung direndam terlebih dahulu dalam larutan formalin 10% untuk proses fiksasi. Setelah itu, jaringan dibilas dengan air mengalir sebanyak 3–5 kali agar sisa formalin hilang sebelum melanjutkan tahap berikutnya.

2) Trimming

Potongan lambung dipotong dengan tebal sekitar ± 3 mm, lalu diletakkan pada *embedding cassette* untuk proses selanjutnya.

3) Dehidrasi

Embedding cassette yang berisi jaringan kemudian ditempatkan di atas kertas tisu hingga seluruh sisa air hilang. Setelah itu, jaringan menjalani dehidrasi masing-masing selama satu jam menggunakan alkohol 70%, 96%, serta alkohol absolut I, II, dan III secara bertahap.

4) Penjernihan

Jaringan kemudian melalui tahap penjernihan dengan merendamnya masing-masing selama satu jam dalam xilol I, II, dan III untuk menghilangkan sisa alkohol.

5) Impregnasi

Impregnasi dilakukan dengan memasukkan potongan jaringan ke dalam parafin yang diletakkan pada inkubator bersuhu 65,1°C selama satu jam untuk memastikan parafin meresap sempurna ke dalam jaringan.

6) *Embedding*

Proses pembuatan blok parafin dimulai dengan membersihkan permukaan logam dengan memanaskannya sebentar dan mengusapnya menggunakan kapas. Parafin kemudian dipanaskan dalam *oven* hingga mencair di atas suhu 58°C lalu diletakkan pada *pan*. Potongan jaringan ditempatkan di dasar *pan* secara teratur, kemudian pan dimasukkan ke dalam air untuk membantu proses pembentukan awal. Setelah cukup padat, parafin berisi jaringan dilepas dan didinginkan pada suhu 4–6°C hingga mengeras sempurna. Selanjutnya, blok parafin dipotong sesuai posisi jaringan menggunakan pisau atau skalpel yang dihangatkan. Potongan tersebut kemudian ditempatkan pada balok kayu, dirapikan bagian pinggirnya, dan dibuat meruncing pada bagian ujung. Setelah siap, blok parafin dapat dipotong menggunakan mikrotom untuk proses lebih lanjut.

7) Pemotongan

Proses pemotongan dilakukan di ruangan bersuhu dingin, dimulai dengan mendinginkan blok parafin sebelum dipotong. Pemotongan dilakukan secara kasar terlebih dahulu, lalu dilanjutkan pemotongan halus setebal 4–5 mikron. Setelah itu, dipilih lembar jaringan terbaik untuk digunakan, yang kemudian dipindahkan ke bak air bersuhu 60°C sampai parafin mengembang secara sempurna. Lalu, lembaran jaringan diangkat menggunakan *slide* bersih dengan gerakan menyendok dan ditempatkan pada bagian tengah atau sekitar sepertiga area *slide* tanpa gelembung udara. Setelah ditempelkan, preparat pada *slide* dikeringkan lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama sehari untuk memastikan jaringan melekat sempurna dan sisa parafin mencair sebelum tahap pewarnaan.

8) Pewarnaan dengan *Hematoxylin-Eosin*

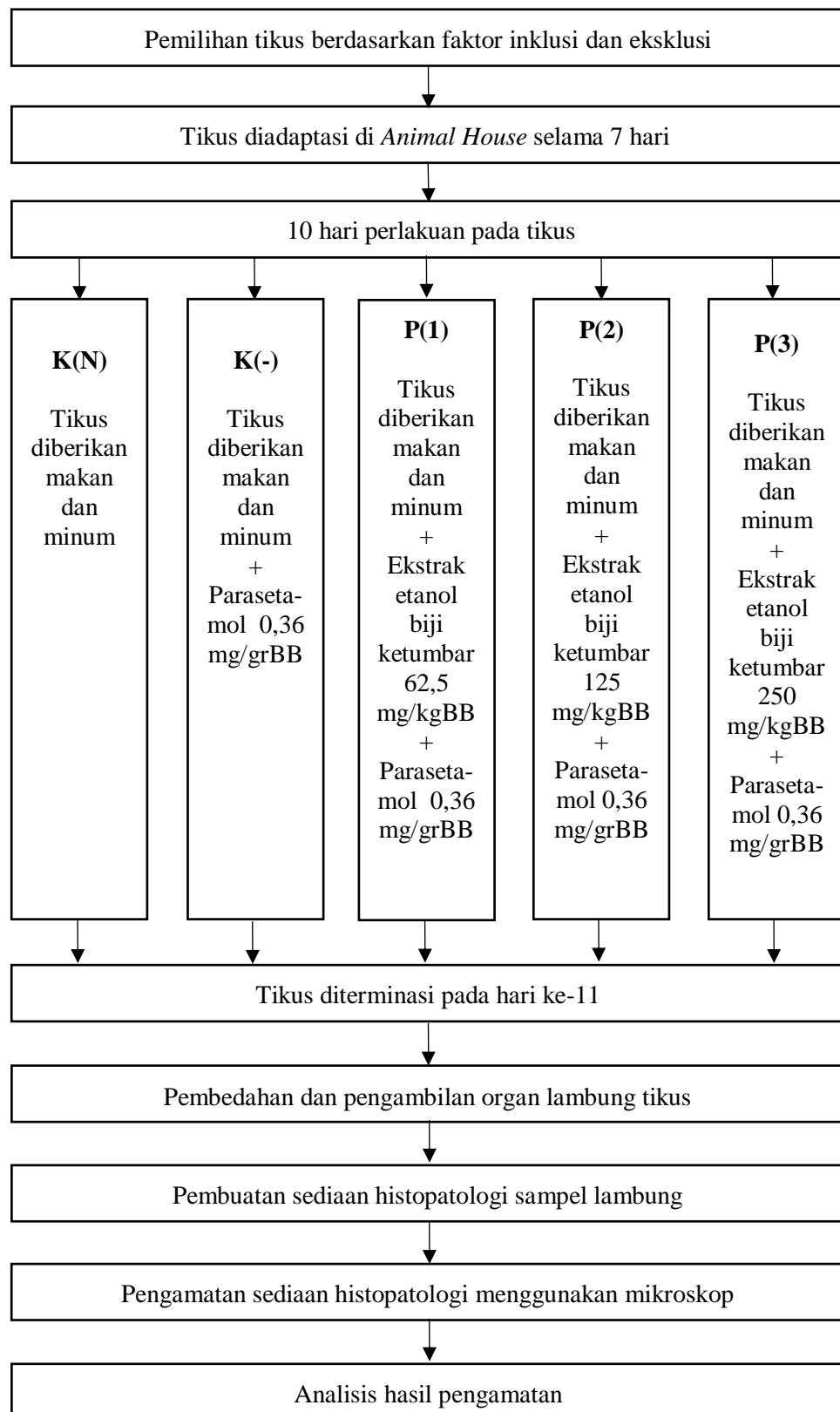
Proses pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* diawali dengan deparafinasi, yaitu merendam *slide* secara bertahap dalam xilol I dan II masing-masing 5 menit, kemudian dilakukan hidrasi menggunakan alkohol absolut selama 1 menit, alkohol 96% selama 2 menit, alkohol 70% selama 2 menit, dan diakhiri dengan perendaman dalam akuades selama 10 menit. Selanjutnya, dilakukan pewarnaan inti menggunakan *Harris Hematoxylin* selama 15 menit, kemudian *slide* dibilas dengan air mengalir sebelum diberi pewarna *Eosin* untuk mewarnai sitoplasma selama maksimal 1 menit. Tahap berikutnya adalah dehidrasi, yang dilakukan bertahap menggunakan alkohol 70%, 96%, dan alkohol absolut, masing-masing selama 2 menit. Proses terakhir yaitu penjernihan, dilakukan dengan merendam *slide* kembali dalam xilol I dan II selama masing-masing 2 menit agar preparat menjadi jernih dan siap untuk proses *mounting*.

9) Perekatan

Slide ditempatkan pada permukaan datar berlapis tisu, lalu diberi bahan perekat yaitu kanada balsam dan ditutup menggunakan kaca penutup tanpa menyisakan gelembung udara. Setelah proses perekatan selesai, preparat siap diamati menggunakan mikroskop (Soesilawati, 2020).

3.9 Alur Penelitian

Diagram alur penelitian ini ditunjukkan pada gambar 3.1:



Gambar 3.1 Diagram Alur Penelitian

3.10 Pengolahan Data

Pengolahan data merupakan tahapan lanjutan yang dilakukan setelah seluruh data terkumpul. Untuk mempermudah proses ini, digunakan program pengolahan data statistik. Langkah-langkah pengolahan data adalah sebagai berikut:

- a. *Editing*: Tahap pengecekan keabsahan data yang diperoleh dari pembacaan preparat.
- b. *Coding*: Tahap konversi data menjadi skoring kerusakan mukosa lambung guna mempermudah pengelompokan data.
- c. *Processing*: Tahap pengolahan data hasil skoring preparat agar siap untuk dianalisis.
- d. *Cleaning*: Tahap peninjauan ulang data yang telah dimasukkan guna menjamin keakuratannya, serta melakukan koreksi apabila ditemukan kekeliruan.
- e. *Tabulating*: Tahap penyusunan dan pengelompokan data secara terstruktur agar memudahkan perhitungan, pengaturan, dan penyajian data dalam proses analisis.

3.11 Analisis Data

Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis bivariat dengan satu variabel bebas berskala numerik dan satu variabel terikat berskala kategorik. Uji normalitas *Shapiro–Wilk* digunakan karena jumlah sampel ≤ 50 , dengan acuan nilai $p > 0,05$ untuk distribusi normal. Selain itu, dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Hasil analisis menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) dan varians tidak homogen, sehingga tidak memenuhi asumsi uji parametrik. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal–Wallis*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann–Whitney*.

3.12 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan dan mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 4842/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa ada efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap struktur histopatologi lambung tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi parasetamol berdasarkan hasil uji analisis statistik *Kruskal-Wallis* dengan $p\text{-value}=0.001$.

5.2 Saran

Berikut adalah beberapa saran dari penelitian ini:

1. Disarankan bagi peneliti lain untuk melakukan uji fitokimia esktrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) secara kuantitatif dan meneliti bagian lain dari tanaman biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) yang memiliki potensi sebagai gastroprotektor.
2. Disarankan bagi peneliti lain untuk melakukan penilaian makroskopis jaringan lambung agar diperoleh gambaran perubahan struktur organ secara visual.
3. Disarankan bagi institusi untuk mendukung pengembangan penelitian eksperimental dengan meningkatkan fasilitas yang dapat menunjang penelitian seperti *animal house* yang layak dan sesuai standar.
4. Disarankan bagi masyarakat menambah wawasan tentang manfaat biji ketumbar bagi kesehatan melalui pembacaan literatur ilmiah atau artikel dari sumber yang dapat dipercaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel SC, Ferreira GE, Dmitritchenko A, McLachlan AJ, Maher CG. 2021. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. *Medical Journal of Australia*. 214(7):324-31.
- Aisyah S, Gumelar AS, Maulana MS, Amalia RHT. 2023. Identifikasi karakteristik hewan vertebrata mamalia tikus putih (*Rattus norvegicus*) berdasarkan morfologi dan anatominya. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*. 3(2):484–93.
- Ayoub SS. 2021. Paracetamol (acetaminophen): a familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 8(4):351–71.
- Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martínez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M. 2003. Pretreatment of mice with streptomycin provides a salmonella enterica serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. *Infection and Immunity*. 71(5):2839–58.
- Boucard M. 1981-1982. Pharmacodynamic. quide de travaux pratiques.
- Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Faizal A. 2023. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in Chemistry*. 1–24.
- Depkes RI. 2020. Farmakope Indonesia. Edisi ke-6. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dersing K, Rusmini H, Triwahyuni T. 2020. Efektivitas ekstrak ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar yang diinduksi aloksan. *JKR: Jurnal Kedokteran Raflesia*. 6(1):36-44.
- Erlinda D, Mahriani M, Fajariyah S. 2020. Diuretics effect of avocado leaf (*Persea americana* Mill.) ethanol extract on the gastric histology of wistar male rats (*Rattus norvegicus*). *BIOLINK (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan)*. 7(1):62–70.
- Eroschenko VP. 2017. Atlas histologi diFiore dengan korelasi fungsional. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.

- Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. 2021. The central role of cytochrome p450 in xenobiotic metabolism: a brief review on a fascinating enzyme family. *Journal of Xenobiotics*. 11(3):94–114.
- Fadlilah AR, Lestari K. 2023. Review peran antioksidan dalam imunitas tubuh. *Farmaka*. 21(2):171–8.
- Farhan MR, Oktora MZ, Hasni D. 2022. Pengaruh pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi mukosa gaster mencit. *Jurnal Kesehatan As-Shiha*. 2(2):79–86.
- Federer WT. 1967. Experimental design: theory and application. Oxford & IBH Publishing Company.
- Fillianty F, Wulandari E, Utami M. 2023. Kajian pengaruh penyeduhan terhadap kadar total fenol teh herbal biji ketumbar dan daun sirsak. *Teknotan*. 17(1):67.
- Ghina M, Yuniarti E, Atifah Y. 2023. Literature review: potential of coriander (*Coriandrum sativum* L.) as a source of natural antioxidants. *Jurnal Biologi Tropis*. 23(1):166–72.
- Gunawan SG. 2019. Farmakologi dan terapi. Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Guyton AC, Hall JE. 2021. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-14. Jakarta: EGC.
- Hias J, Van L, Walgraeve K, Gijsen M, Mian P, Koch BCP. 2022. Pharmacokinetics of 2 oral paracetamol formulations in hospitalized octogenarians. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 88(3):1020–30.
- Hidayat RP. 2020. N-Acetylcysteine sebagai terapi toksisitas acetaminophen. *Jurnal Medika Hutama*. 2(1):231–7.
- Hijriah NM, Filiany F, Nurhasanah S. 2022. Potensi minyak atsiri daun ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) sebagai pendukung pangan fungsional: kajian literatur. *Jurnal Teknotan*. 16(1): 43.
- Ibrahim NA, Elmorshed KE, Radwan DA, Buabeid MA. 2022. The impact of oral ciprofloxacin on the structure and functions of rat gastric mucosa. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 29(4):2187–98.
- Ifora I, Sintia B, Srangenge Y. 2021. Pengaruh penghambatan enzim sikloksigenase-2 dan aktivitas antiinflamasi dari ekstrak daun ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 11(1):17–24.
- Justisia A, Susanti S, Jausal AN, Busman H. 2025. Efek protektif ekstrak daun jambu air (*Syzygium aqueum*) terhadap kerusakan lambung tikus putih jantan

- (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin. *Malahayati Nursing Journal*. 7(8):3418-37.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2019. Buku ajar patologi dasar Robbins. Edisi ke-10. Singapore: Elsevier.
- Laurence DR, Bacharach AL. 1964. Evaluation drug of activities: pharmacometrics. London: Academic Press.
- Maria N, Berata KI, Kardena MI, Samsuri. 2017. Studi histopatologis lambung tikus putih yang diberi parasetamol dan suplementasi propolis. *Buletin Veteriner Udayana*. 9(1):94–9.
- Nabilah RAS, Handharyani E, Noviyanti SL, Andi MA. 2024. Aktivitas gastroprotektif infusa serai wangi terhadap gastritis akut pada tikus *Sprague-dawley*. *Acta Veterinaria Indonesiana*. 12(1):17–24.
- Pakpahan MG, Sumiwi SA. 2021. Review artikel: tanaman dengan aktivitas antitukak. *Farmaka*. 19(1):47–53.
- Pant P, Pandey S, Dall'Acqua S. 2021. The influence of environmental conditions on secondary metabolites in medicinal plants: a literature review. *Chemistry and Biodiversity*. 18(11).
- Paulsen F, Waschke J. 2018. Sobotta atlas anatomi manusia: organ-organ dalam. Edisi ke-24. Singapore: Elsevier.
- Pratama IH, Girsang E, Suyono T. 2022. Coriander seed extract (*Coriandrum sativum* L) as an antioxidant. *International Journal of Health and Pharmaceutical Coriander*. 2(1):65–9.
- Putri DA, Primiani CN, Suproborini A, Kusumawati D. 2023. Skrining fitokimia ekstrak etanol 96% biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L). Seminar Nasional Prodi Farmasi UNIPMA (SNAPFARMA). 107–11.
- Qorib MF, Khairul A, Purba R, Arqom A. 2022. Dinamika ekspresi COX-1 dan COX-2 sebagai landasan tatalaksana nyeri dan inflamasi. *Jurnal Kedokteran Unram*. 11(4):1233–9.
- Raehana NS. 2021. Efek gastroprotektif pemberian rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dari ulkus lambung yang diinduksi oleh NSAID. *Jurnal Medika Hutama*. 2(4):1053–9.
- Ramachandran A, Jaeschke H. 2021. Oxidant stress and acetaminophen hepatotoxicity: mechanism-based drug development. *Antioxidants & Redox Signaling*. 35(9):718-33.
- Rinihapsari E, Widyastani FA, Tarius A. 2018. Efek gastroprotektor senyawa

- analog kurkumin terhadap jaringan lambung tikus yang diinduksi parasetamol. *Media Farmasi Indonesia*. 13(1):1–14.
- Rizal R, Afriyeni H, Yulas TMN. 2022. Pengaruh ekstrak etanol daun *Momordica charantia* L. terhadap aktivitas proteksi mukosa lambung tikus. *Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Ilmiah Eksakta*. 1(2):65–76.
- Rosidah I, Ningsih S, Renggani TN, Agustini K, Efendi J. 2020. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley* jantan umur 7 dan 10 minggu. *Bioteknologi & Biosains Indonesia*. 7(1):136–45.
- Rosmiati K, Aritonang BNRS. 2020. Kajian fitokimia dan aktifitas antihipercolesterolemia ekstrak ketumbar (*Coriandrum sativum* L) pada mencit swiss webster. *Media Farmasi*. 16(2):193–9.
- Sari W, Masykur, Sari PN, Fauziah, Rosnizar. 2024. Efek pemberian ekstrak etanol kulit batang bau langit (*Cyathocalyx sumatranaus* Scheff.) terhadap struktur lambung tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Boleuser*. 8(3):105–9.
- Serafim C, Araruna ME, Júnior EA, Diniz M, Hiruma-Lima C, Batista L. 2020. A review of the role of flavonoids in peptic ulcer (2010–2020). *Molecules*. 25(22):1–32.
- Setiyono NB. 2021. Skrining fitokimia dan penetapan kadar flavonoid total ekstrak air dan etanol daun serta biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). *Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional*.
- Shahzad N, Ibrahim IAA, Alzahrani AR, Al-Ghamdi SS, Alanazi IMM, Ahmad MP. 2024. A comprehensive review on phytochemicals as potential therapeutic agents for stress-induced gastric ulcer. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*. 10(4):793–808.
- Sherwood L. 2018. *Fisiologi manusia: dari sel ke sistem*. Edisi ke-9. Jakarta: EGC.
- Shionoya K, Eskilsson A, Blomqvist A. 2022. Prostaglandin production selectively in brain endothelial cells is both necessary and sufficient for eliciting fever. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 119(43):1–3.
- Simanjuntak E, Zulham. 2020. Superokksida dismutase (SOD) dan radikal bebas. *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (JKF)*. 2(2):124–9.
- Soesilawati P. 2020. *Histologi kedokteran dasar*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sudarma N, Subhaktiyasa IPG. 2021. Analisis kadar paracetamol pada darah dan serum sis kadar parasetamol pada darah dan serum. *Bali Medika Jurnal*. 8(3):285–93.

- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. 2024. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-7. Jakarta: Interna Publishing.
- Susianti L, Megawati F, Adrianta KA. 2024. Tingkat pengetahuan dan sikap pasien terhadap swamedikasi pemilihan obat tradisional dan konvensional di apotek dharma medika badung. *Usadha*. 3(1):14-20.
- Utami BMU, Winaya IBO, Raharjo YYCYA, Samsuri, Merdana IM. 2025. Pengaruh pemberian simplisia *Caulerpa lentillifera* terhadap histopatologi lambung dan usus halus tikus putih pasca induksi parasetamol. 17(3):593–602.
- Widiasriani IAP, Udayani NNW, Triansyah GAP, Dewi NPEMK, Wulandari NLWE, Prabandari AASS. 2024. Artikel review: peran antioksidan flavonoid dalam menghambat radikal bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*. 6(2):188–97.