

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR
(*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

(Skripsi)

Oleh

ANNISA RIZKI WAYA

2218011013



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR
(*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASSETAMOL**

Oleh

ANNISA RIZKI WAYA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Nama Mahasiswa

: Annisa Rizki Waya

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011013

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

Dosen Pembimbing I,

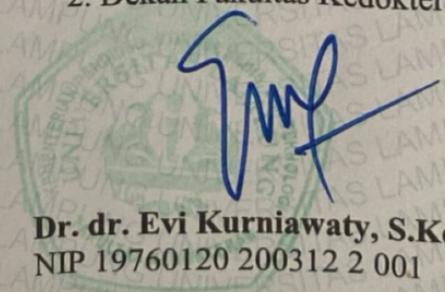
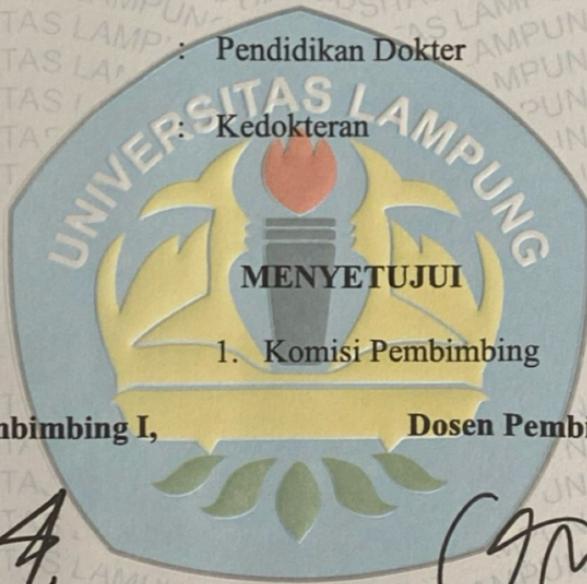
Dr. dr. Susanti, S.Ked., M.Sc.
NIP.197808052005012003

Dosen Pembimbing II,

dr. Maya Ganda Ratna, S.Ked., M. Biomed.
NIP. 198708122020122012

2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

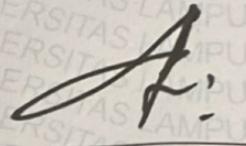


MENGESAHKAN

1. Tim Pengudi

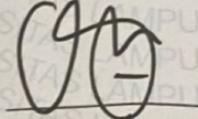
Ketua

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



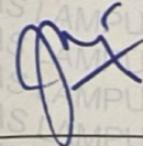
Sekretaris

: dr. Maya Ganda Ratna, S. Ked., M. Biomed.

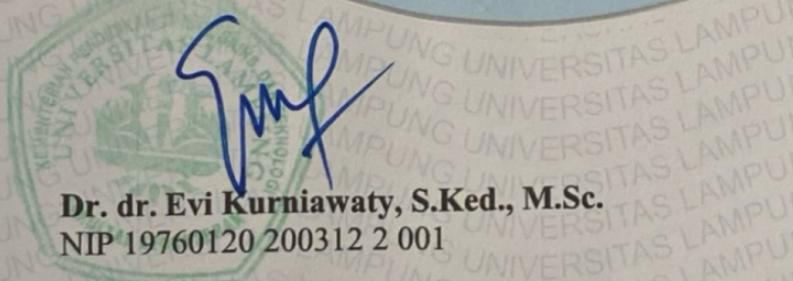


Pengudi

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 : Annisa Rizki Waya

NPM : 2218011013

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARASSETAMOL

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, 22 Desember 2025

Mahasiswa,



Annisa Rizki Waya

NPM. 2218011013

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 6 Mei 2004, sebagai anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Kusairi, M.M. dan Ibu Rosdiana, S.M. Penulis memiliki satu adik perempuan bernama Berliana Azzahra.

Pendidikan Taman kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Al-Kautsar pada tahun 2010, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Al-Kautsar pada tahun 2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Al-Kautsar pada tahun 2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Al-Kautsar pada tahun 2022.

Pada tahun 2021, penulis kemudian melanjutkan studi sebagai mahasiswa Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN) Tahun 2022. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila sebagai Wakil Kepala Dinas Kastrad periode 2023-2025 dan organisasi *Center for Indonesian Medical students' Activities* (CIMSA) sebagai anggota dari *Sexual & Reproductive Health and Rights including HIV & AIDS* (SCORA) periode 2023-2024.

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Sesungguhnya dibalik kesulitan ada kemudahan – (Q.S Al-Insyirah: 6)”

– “Berdirilah kamu,” maka berdirilah, niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat. Dan Allah Mahateliti apa yang kamu kerjakan.” (Q.S.

Al-Mujadalah Ayat 11) –

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Allah SWT yang maha pengasih lagi maha penyayang atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum L.*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**” merupakan karya tulis penulis yang disusun sebagai salah satu pemenuh syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih 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 serta selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang membangun dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Penulis sangat berterima kasih atas arahan dan nasihat yang diberikan selama proses penyusunan skripsi ini serta yang telah membantu dalam proses pembacaan preparat histologi;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

5. Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc. selaku Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang membangun selama proses penyusunan skripsi ini. Penulis sangat berterima kasih atas nasihat dan ilmu yang diberikan, serta segala dukungan yang senantiasa menguatkan penulis hingga skripsi ini terselesaikan;
6. dr. Maya Ganda Ratna, S.Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing Kedua, yang dengan penuh kesabaran telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, dukungan, kritik, serta saran yang membangun dalam penyusunan dan penyelesaian skripsi ini. Penulis sangat berterima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;
7. Bapak Ramadhana Komala, S.Gz., M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, semangat, dan motivasi selama proses perkuliahan;
8. Segenap jajaran dosen, staff, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
9. Ayah, Bunda, dan Berli yang penulis sayangi, yang senantiasa menyanyangi, mendukung, dan mendoakan penulis tiada henti kepala Allah SWT dalam setiap proses kehidupan penulis;
10. Teman-teman ketumbar seperjuangan dalam penelitian ini, yaitu Syahna, Ruben, dan Ghina yang telah menemani, membantu, dan menyemangati penulis dalam penyusunan skripsi ini;
11. Mas Anggi yang telah banyak membantu dan memberikan saran selama proses aklimatisasi dan perlakuan hewan uji coba;
12. drh. Catherine, Bapak Bayu Triwibowo, A.Md., dan seluruh staff Balai Veteriner Provinsi Lampung yang telah memberikan ilmu serta membantu penulis dalam proses terminasi, pembuatan preparat, dan pembacaan preparate histologi;

13. Sahabat Ciwi Sholehah, yaitu Rasya, Febi, Denisa, Lala, dan Bulan yang telah menemani, mendukung, dan menyemangati penulis selama proses perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini;
14. Keluarga besar BEM FK Unila yang telah menjadi wadah belajar penulis dalam mengembangkan relasi dan kemampuan organisasi selama masa perkuliahan;
15. Sahabat Sukses PTN dan PTK, yaitu Kanza, Cikana, Haniya, dan Lulu yang senantiasa menyemangati, mendukung, dan mendoakan penulis dari jauh yang menjadi motivasi bagi penulis selama masa perkuliahan;
16. Sahabat AIESEC, yaitu Kesya, Muthie, Vanny, dan Vivin yang senantiasa menyemangi dan mendukung penulis serta mengajak penulis untuk melakukan kegiatan yang bermanfaat;
17. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih atas kebersamaannya selama proses pembelajaran 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
18. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 22 Desember 2025
Penulis

ANNISA RIZKI WAYA

ABSTRACT

THE EFFECT OF ETHANOLIC EXTRACT OF CORIANDER SEEDS (*Coriandrum sativum L.*) ON THE RENAL HISTOPATHOLOGY OF MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY PARACETAMOL

By

ANNISA RIZKI WAYA

Background: The kidney is an essential organ that plays a vital role in maintaining homeostasis by filtering metabolic waste products and foreign compounds from the blood. One factor that can cause kidney damage is excessive exposure to drugs, such as paracetamol. Ethanolic extract of coriander seeds (*Coriandrum sativum L.*) is known to possess antioxidant activity in several organs. This study aimed to determine the effect of ethanolic extract of coriander seeds on the renal histopathology of male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by paracetamol.

Methods: This research was an experimental laboratory study using a post-test only control group design with 30 male white rats (*Rattus norvegicus*) divided into five groups. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk test and Levene's test, followed by univariate analysis. Bivariate analysis was then performed using Kruskal-Wallis and Post Hoc Mann-Whitney tests.

Results: The Kruskal-Wallis test showed that administration of ethanolic extract of coriander seeds significantly affected the renal histopathology of male white rats induced by paracetamol. The mean tubular and glomerular damage scores for groups K0, K-, P1, P2, and P3 were 0; 3,92; 3,44; 2,6, dan 1,96, respectively. The Post Hoc Mann-Whitney test revealed that the treatment group 3 (P3) showed a significant difference compared to the negative control group (K-) with a significance value (p) < 0.001.

Conclusions: Administration of ethanolic extract of coriander seeds (*Coriandrum sativum L.*) has a significant effect on the renal histopathological features of male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by paracetamol.

Keywords: antioxidant, ethanolic extract of coriander seeds, renal histopathology, paracetamol, *Coriandrum sativum*.

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARASSETAMOL

Oleh

ANNISA RIZKI WAYA

Latar Belakang: Ginjal merupakan Ginjal merupakan organ yang memegang peranan penting bagi tubuh. Ginjal berperan dalam menyaring berbagai zat sisa metabolisme dan senyawa asing dari darah. Salah satu yang dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal adalah paparan obat yang berlebihan, salah satunya parasetamol. Ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) diketahui memiliki aktivitas antioksidan pada beberapa organ. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol biji ketumbar terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *post test only control group design* menggunakan 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok. Analisis data dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene's test* dilanjutkan dengan analisis univariat. Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat *Kruskal-Wallis* dan *Post Hoc Mann-Whitney*.

Hasil: Pada uji *Kruskal-Wallis* terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar terhadap histopatologi ginjal tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol bahwa rerata skor kerusakan tubulus dan glomerulus untuk kelompok K0, K-, P1, P2, dan P3 berturut-turut adalah 0; 3,92; 3,44; 2,6, dan 1,96. Setelah itu pada uji *Post Hoc Mann-Whitney* menunjukkan bahwa kelompok perlakuan perlakuan 3 (P3) memiliki perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (K-) dengan nilai signifikasi (*p*) <0,001.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: antioksidan, ekstrak etanol biji ketumbar, histopatologi ginjal, parasetamol, *Coriandrum sativum*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat.....	6
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Ginjal.....	7
2.1.1 Anatomi Ginjal	7
2.1.2 Histologi Ginjal.....	11
2.1.3 Fisiologi Ginjal	16
2.2 Parasetamol	19
2.2.1 Definisi.....	19
2.2.2 Mekanisme Aksi Parasetamol.....	19
2.2.3 Mekanisme Toksisitas Parasetamol	24
2.2.4 Kerusakan Ginjal Akibat Parasetamol	26
2.2.5 Gambaran Histopatologi Ginjal	28
2.3 Radikal Bebas dan Antioksidan	33
2.3.1 Radikal Bebas	33
2.3.2 Antioksidan	34
2.4 Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>)	35
2.4.1 Definisi.....	35
2.4.2 Kandungan Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>).....	36
2.5 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	39
2.6 Kerangka Teori	42

2.7 Kerangka Konsep.....	43
2.8 Hipotesis Penelitian	43
BAB III METODE PENELITIAN	44
3.1 Desain Penelitian	44
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	44
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	44
3.3.1 Populasi Penelitian.....	44
3.3.2 Sampel Penelitian	45
3.3.3 Teknik sampling	47
3.4 Rancangan Penelitian.....	48
3.5 Variabel Penelitian.....	49
3.5.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	49
3.5.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>).....	49
3.6 Definsi Operasional	50
3.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	51
3.7.1 Alat Penelitian.....	51
3.7.2 Alat Pembuatan Ekstrak.....	51
3.7.3 Alat Pembuatan Preparat	51
3.7.4 Bahan Penelitian	52
3.7.5 Bahan Pembuatan Ekstrak	52
3.7.6 Bahan Pembuatan Preparat	52
3.8 Prosedur Penelitian	52
3.8.1 <i>Ethical Clearence</i>	52
3.8.2 Tahap Persiapan.....	53
3.8.3 Tahap Pengujian	55
3.8.4 Terminasi Hewan Coba	59
3.8.5 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal Tikus dan Pewarnaan ..	59
3.8.6 Pengamatan dan Pembacaan Preparat Histopatologi Ginjal ...	62
3.9 Alur Penelitian	63
3.10 Pengolahan dan Analisis Data	64
3.10.1 Pengolahan Data	64
3.10.2 Analisis Data.....	64
3.11 Etika Penelitian	65
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	66
4.1 Hasil Penelitian	65
4.1.1 Hasil Determinasi Tanaman.....	66
4.1.2 Uji Fitokimia.....	67
4.1.3 Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)	68
4.1.4 Analisis Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).	73
4.1.5 Uji Statistika	76
4.2 Pembahasan.....	78
4.3 Keterbatasan.....	82

BAB V SIMPULAN DAN SARAN	86
5.1 Simpulan	86
5.2 Saran	86
DAFTAR PUSTAKA	87
LAMPIRAN	96

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kriteria Skoring Kerusakan Histopatologi Ginjal	28
2.2 Klasifikasi Taksonomi <i>Coriandrum sativum</i> L.	36
2.3 Skrining Fitokimia Senyawa pada <i>Coriandrum sativum</i> L.	37
2.4 Klasifikasi Taksonomi <i>Rattus norvegicus</i>	39
3.1 Definisi Operasional.....	50
3.2 Luas Area Kandang per Ekor Hewan Uji Coba	53
3.3 Batas Maksimal untuk Rute Tiap Pemberian pada Hewan Coba.....	57
3.4 Skoring Kerusakan Histopatologi Ginjal	62
4.1 Hasil Kualitatif Fitokimia Ekstrak Biji Ketumbar dengan Pelarut Etanol	67
4.2 Kriteria Skoring Histopatologi Ginjal	73
4.3 Data Skoring Kerusakan Ginjal.....	74
4.4 Rerata Total Skor Kerusakan Glomerulus dan Tubulus Ginjal.....	75
4.5 Hasil Uji Normalitas (<i>Shapiro-Wilk</i>).....	77
4.6 Hasil Uji Univariat	77
4.7 Hasil Uji Bivariat (<i>Kruskal-Wallis</i>).....	78
4.8 Hasil Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i>	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tampak Anterior Ginjal	8
2.2 Struktur Ginjal.....	9
2.3 Arteri Intrarenalis	10
2.4 Histologi Ginjal	11
2.5 Korpuskulum Ginjal	11
2.6 Tubulus Kontortus Proksimal dan Distal	11
2.7 Struktur Parasetamol	19
2.8 Mekanisme Aksi Parasetamol	21
2.9 Metabolisme Parasetamol.....	23
2.10 Mekanisme Toksisitas Parasetamol.....	25
2.11 Kerusakan Ginjal Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	28
2.12 Kerusakan Ginjal Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	27
2.13 Histologis Ginjal Normal dan Ginjal yang Sudah Rusak.....	29
2.14 Gambaran Infiltrat Leukosit pada Reaksi Radang	30
2.15 Gambaran Morfologis <i>Acute Tubular Injury</i> (ATI)	32
2.16 Bunga dan Biji Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>)	35
2.17 Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	39
2.18 Kerangka Teori.....	42
2.19 Kerangka Konsep	43
3.1 Alur Penelitian.....	63
4.1 Gambaran Histologi Ginjal Kelompok Normal (K0) Perbesaran 400x	68
4.2 Gambaran Histologi Ginjal Kelompok Negatif (K-) Perbesaran 400x	69
4.3 Gambaran Histologi Ginjal Kelompok Perlakuan 1 (P1) Perbesaran 400x	70
4.4 Gambaran Histologi Ginjal Kelompok Perlakuan 2 (P2) Perbesaran 400x	71
4.5 Gambaran Histologi Ginjal Kelompok Perlakuan 3 (P3) Perbesaran 400x	72
4.6 Grafik Perbandingan Rerata Skor Kerusakan pada Ginjal.....	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Etik Penelitian	97
2. Surat Keterangan Kesehatan Hewan Uji.....	98
3. Surat Karantina Hewan Uji Coba.....	99
4. Surat Izin Melakukan Penelitian di Laboratorium Botani FMIPA Unila	100
5. Surat Balasan dari Lab Botani FMIPA Unila	101
6. Hasil Determinasi Tumbuhan di Laboratorium Botani FMIPA Unila...	102
7. Hasil Uji Fitokimia Tumbuhan di Laboratorium Botani FMIPA Unila	104
8. Surat Izin Penelitian di Balai Veteriner Provinsi Lampung.....	105
9. Surat Izin Penelitian di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi FK Unila	108
10. Dokumentasi Penelitian	109
11. Preparat	111
12. Hasil Uji Statistika	116

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Anti Diuretic Hormone</i>
AM404	: <i>N-(4-hydroxyphenyl)-arachidonamide</i>
ASI	: Air Susu Ibu
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
Cat	: Katalase
COX	: Siklooksigenase
DAGL	: <i>Diacylglycerol lipase</i>
FAAH	: <i>Fatty acid amide hydrolase</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSH	: Glutation
H ⁺	: Hidrogen
HO·	: Hidroksil
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
HOCl	: Hipoklorit
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
ISN	: <i>International Society of Nephrology</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MDA	: Malondialdehid
NAPQI	: <i>N-acetyl-p-benzoquinoneimine</i>
NBF	: <i>Neutral Buffer Formalin</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NO·	: Nitrogen oksida
NO ₃ ·	: Peroksinitrit
NSAIDs	: <i>Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
O ₂ ·-	: Superoksida
PAG	: <i>Periaqueductal grey</i>
PGG ₂	: Prostaglandin G ₂
PGH ₂	: Prostaglandin H ₂
PGI ₂	: Prostasiklin
PGES	: <i>prostaglandin endoperoxidase synthetase</i>
PG	: Prostaglandin

PLC	: <i>Phospholipase C</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ROO·	: Peroksil
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
SKI	: Survei Kesehatan Indonesia
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TKD	: Tubulus Kontortus Distal
TKP	: Tubulus Kontortus Proksimal
TRPV1	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid type 1</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ yang memegang peranan penting bagi tubuh. Organ ini berperan dalam fungsi endokrin, fungsi ekskresi, serta menjaga keseimbangan air, elektrolit, dan tingkat asam basa dalam tubuh (Hall & Guyton, 2016). Ginjal menyaring berbagai zat sisa metabolisme dan senyawa asing dari darah. Oleh karena itu, apabila ginjal mengalami gangguan atau penurunan fungsi, maka sisa metabolisme dan senyawa asing akan menumpuk serta menyebabkan terjadinya nefrotoksitas. Nefrotoksitas diartikan sebagai kondisi gangguan atau kerusakan pada ginjal yang disebabkan oleh paparan secara langsung ataupun tidak langsung dari obat-obatan yang dikonsumsi atau bahan kimia (Purwitasari, 2016).

Penyakit ginjal merupakan masalah kesehatan dunia yang cukup serius. Hal ini ditinjau dari angka kejadian, jumlah kasus yang terus meningkat, dan angka kematian. Menurut data dari *International Society of Nephrology* (ISN) tahun 2021 terdapat lebih dari 843,6 juta penderita penyakit ginjal di dunia. Selain itu, angka kematian akibat gagal ginjal kronis mengalami peningkatan signifikan mencapai 41,5%. Angka yang tinggi ini diperkirakan akan terus meningkat dengan perkiraan pada tahun 2040 penyakit gagal ginjal kronis menjadi penyebab kematian peringkat ke lima di dunia. Secara global, nilai median prevalensi gagal ginjal adalah 9,5%. Artinya, sekitar 1 dari 10 orang di dunia mengidap gagal ginjal kronis.

Sedangkan di Indonesia, menurut data terbaru dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 terdapat 638.178 kasus gagal ginjal kronis. Penyebab paling umum yang terjadi pada penderita gagal ginjal kronis adalah glomerulonefritis, hipertensi esensial dan pielonefritis. Selain itu, faktor-faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan gagal ginjal kronis adalah dengan riwayat kebiasaan merokok, minuman berenergi, hipertensi, diabetes, penggunaan obat analgesik, dan *Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) (Purwati, 2018).

Drug-induced nephrotoxicity (drug-induced kidney disease) didefinisikan sebagai kerusakan pada ginjal yang disebabkan oleh paparan langsung atau tidak langsung dengan obat-obatan, yang menyebabkan disfungsi ginjal. Disfungsi ginjal akibat obat sering kali bersifat reversibel dan dapat membaik setelah obat penyebab dihentikan. Namun, dalam beberapa kasus dapat menimbulkan kerusakan struktural permanen pada jaringan ginjal (Dobrek, 2023). Diperkirakan kondisi ini memengaruhi sekitar 14–26% pasien dewasa dan 16% pasien anak. Namun, angka kejadian nefrotoksitas akibat obat bisa mencapai hingga 66%. Salah satu obat yang dapat menyebabkan kondisi tersebut adalah parasetamol (Amoghimath & Majagi, 2017).

Parasetamol (*acetaminophen* atau *N-acetyl-para-aminofenol*) merupakan senyawa golongan analgesik non-opioid yang umum digunakan sebagai penurun demam dan penghilang rasa sakit. Parasetamol pada dasarnya termasuk obat bebas yang secara luas sering digunakan oleh masyarakat untuk penyembuhan suatu penyakit karena mudah didapatkan di pasaran dan relatif aman digunakan dibandingkan obat golongan NSAIDs lainnya (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021). Parasetamol aman digunakan bagi ibu hamil dan menyusui karena tidak dapat menembus sawar darah plasenta dan tidak terkandung dalam Air Susu Ibu (ASI) (Anindyaguna dkk., 2022). Parasetamol merupakan obat yang paling sering digunakan dalam melakukan pengobatan sendiri (swamedikasi) (Pontoan dkk., 2024).

Kebiasaan tersebut menyebabkan dosis obat yang dikonsumsi tidak dapat terkontrol dengan baik dan semakin besar kemungkinan untuk terjadinya toksitas parasetamol yang berdampak pada kerusakan fungsi ginjal (Dari & Susilo, 2022). Toksisitas ini dapat disebabkan oleh penggunaan yang terus-menerus atau penggunannya yang melebihi dosis maksimal secara berulang (Anindyaguna dkk., 2022).

Meskipun kejadian nefrotoksisitas akibat overdosis parasetamol lebih jarang terjadi daripada hepatotoksisitas, tetapi penyakit gagal ginjal akut dan kerusakan ginjal dapat saja terjadi tanpa disertai kerusakan hati dan dapat menimbulkan efek samping yang serius bahkan kematian, baik pada manusia maupun hewan percobaan (Baponwa dkk., 2022). Kerusakan pada sel ginjal diakibatkan hasil metabolisme parasetamol oleh sitokrom P-450 di sel hati yang sebagian terhidroksil membentuk senyawa reaktif, *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Peningkatan kadar NAPQI menyebabkan zat tersebut dibawa oleh aliran darah menuju ginjal dan dapat terjadi penumpukan radikal bebas di ginjal. Oleh karena itu, selain menyebabkan kerusakan dan kematian sel hati, NAPQI juga dapat menyebabkan kerusakan sel ginjal (Canayakin, 2016; Panggayo & Rohmah, 2024).

Untuk mencegah terjadinya penumpukan radikal bebas yang berpotensi menyebabkan kerusakan pada organ hati dan ginjal, maka diperlukan senyawa antioksidan untuk menetralkan radikal bebas di dalam tubuh (Suwardi & Noer, 2020). Salah satu antioksidan yang dapat ditemukan adalah flavonoid. Senyawa flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder golongan polifenol. Flavonoid dapat ditemukan dalam teh, bunga, buah, akar, biji-bijian, batang, dan kulit kayu (Tommy dkk., 2022). Selama dua dekade terakhir, penelitian tentang flavonoid telah menarik perhatian karena terbukti memiliki efek menguntungkan dengan memodulasi berbagai jalur sinyal yang terlibat dalam berbagai penyakit (Alasmari, 2021). Mekanisme penetralan radikal bebas oleh flavonoid dilakukan dengan penangkapan radikal bebas, dimana senyawa flavonoid akan

menyumbangkan satu atom hidrogen (H^+) dari gugus hidroksilnya ($HO\cdot$) (Rachmani, 2018).

Indonesia merupakan salah satu negara penghasil rempah utama dan negara dengan hutan tropis terluas ke-2 di dunia setelah Brazil. Negara ini juga kaya akan keanekaragaman tumbuhan yang berpotensi sebagai bahan pangan, rempah, bumbu, dan obat-obatan alternatif. Di antara berbagai potensi tersebut, rempah menjadi salah satu komoditas yang sangat disoroti dan menarik minat banyak pihak (Robi, 2019). Sudah banyak penelitian yang telah mengidentifikasi berbagai senyawa fitokimia yang terkandung di dalam rempah-rempah dan berpotensi sebagai antioksidan, salah satunya adalah ketumbar. Potensi tanaman ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) sebagai antioksidan berasal dari berbagai metabolit sekunder yang dikandungnya, seperti vitamin A, vitamin C, flavonoid, alkaloid, saponin, terpenoid, tanin, dan fenol (Miranti dkk., 2021). Berbagai efek farmakologis tanaman ini, mulai dari antioksidan, antidiabetes, antikolesterol, antiinflamasi, antimikroba, hingga antikanker, telah diungkap oleh penelitian sebelumnya (Hijriah dkk., 2022).

Beberapa penelitian sudah menunjukkan potensi biji ketumbar (*Coriandrum sativum* Linnaeus) sebagai antioksidan dan protektor organ. Menurut hasil penelitian oleh Kumar dkk. (2022), didapatkan dosis 150 mg/kgBB ekstrak etanol biji ketumbar mampu memulihkan parameter biokimia hati dan ginjal terhadap efek buruk toksisitas yang disebabkan oleh arsenik pada tikus. Penelitian serupa oleh Lakhera (2015) menemukan bahwa ekstrak etil asetat biji ketumbar dosis 400 mg/kgBB efektif sebagai nefroprotektor pada tikus yang diinduksi gentamisin. Bagian biji dipilih karena di Indonesia penggunaannya dalam bidang pangan lebih umum digunakan (Hijriah dkk. 2022). Selain itu, penelitian oleh Hussain dkk. (2024) menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan dan kadar flavonoid pada daun dan biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) tidak terlalu berbeda. Studi toksisitas ekstrak etanol biji ketumbar pernah diteliti oleh Sinulingga dkk. (2024)

menunjukkan bahwa dosis 200 mg/kgBB tidak menimbulkan efek toksik. Namun, pada dosis 400 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB sudah menunjukkan efek toksik terhadap fungsi organ hati dan ginjal tikus.

Penelitian tentang terapi herbal alternatif menggunakan biji ketumbar sebagai sarana pengobatan overdosis parasetamol menjadi penting untuk dilakukan. Hal ini didukung karena semakin tingginya angka prevalensi gagal ginjal di Indonesia dan dunia. Penelitian-penelitian tersebut telah menjelaskan potensi biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) sebagai antioksidan terhadap radikal bebas. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk menlanjutkan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang sebelumnya, maka pertanyaan penelitian yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut: “Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol?”

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Meningkatkan keterampilan peneliti dalam penulisan ilmiah serta memperluas pengetahuan mengenai efek pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran

histopatologi ginjal pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan parasetamol.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan dan wawasan masyarakat mengenai potensi biji ketumbar sebagai terapi herbal alternatif untuk mengurangi efek samping parasetamol.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Dapat menjadi sumber referensi dan bahan pembelajaran untuk pengembangan obat herbal alternatif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal

Manusia memiliki sepasang ginjal yang diperkirakan ukurannya sebesar kepala tangan dan beratnya hanya 1% dari seluruh berat total tubuh. Ginjal memiliki berat yang beragam tergantung usia dan kelamin, pada pria berat ginjal berkisar antara 150 sampai 200 gram sedangkan pada wanita berat ginjal berkisar antara 120 sampai 135 gram (Mendez dkk., 2023). Ginjal terlihat berwarna merah kecoklatan dengan panjang ginjal orang dewasa sekitar 10 sampai 12 sentimeter dengan lebar 5 sampai 7 sentimeter dan ketebalan 3 sentimeter, tetapi secara umum ginjal pria cenderung lebih panjang dibandingkan dengan ginjal wanita (Alwiyah dkk., 2024). Oleh karena letaknya yang berada di belakang peritoneum dari ruang abdomen sehingga ginjal termasuk organ retroperitoneal. Posisi ginjal dapat ditemukan di antara tulang torakal terakhir (T12) dan lumbal ke tiga (L3). Keberadaan lobus hepatis dextra yang besar menyebabkan ginjal kanan letaknya lebih rendah dan ukurannya lebih kecil dibandingkan ginjal kiri (Tortora & Derrickson, 2022).

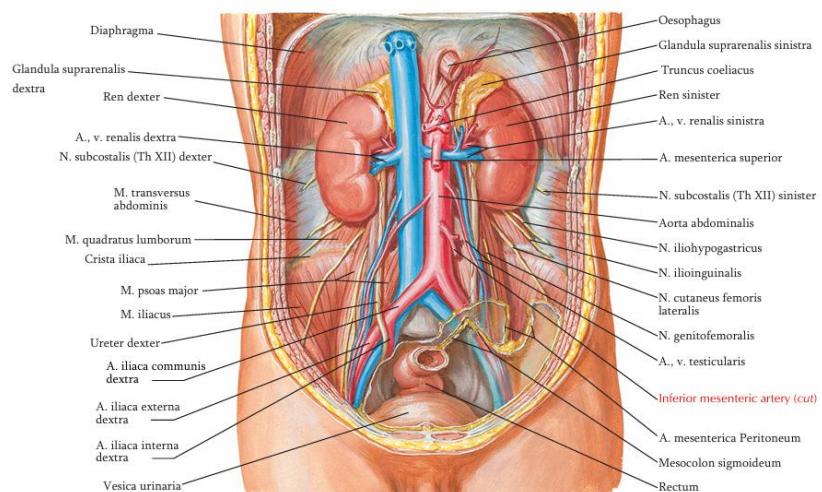
Ginjal dikelilingi tiga lapisan jaringan ikat yang berfungsi untuk menjaga bentuk serta posisi ginjal.

1. Lapisan paling luar disebut fascia renalis. Fascia renalis adalah lapisan tipis dari jaringan ikat padat ireguler lainnya yang mengikat ginjal ke jaringan disekitarnya dengan bagian anterior fascia renalis ginjal terbenam ke dalam peritoneum. Selain itu,

bagian luar lapisan ini diselimuti oleh jaringan lemak yang disebut sebagai jaringan lemak perirenalis.

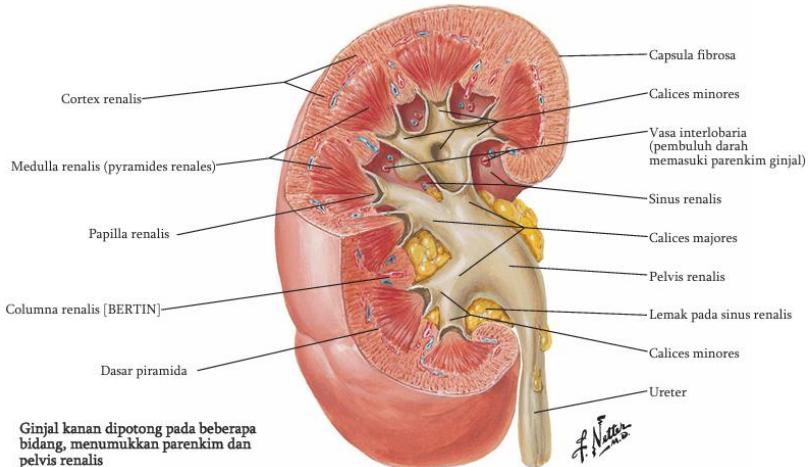
2. Kapsula adiposa renalis (jaringan lemak pararenalis) adalah jaringan lemak yang mengelilingi kapsul renal dengan bagian belakang umumnya lebih tebal dibandingkan bagian depan. Bagian ini juga bertujuan untuk menjaga ginjal dari trauma dan menahannya dengan kuat sehingga ginjal tetap berada di ruang abdominal.
3. Kapsul renal adalah jaringan ikat padat yang tipis. Lapisan ini berada paling dalam serta melekat erat dengan permukaan ginjal dan lapisan luar ureter.

(Moore dkk., 2014).



Gambar 2.1 Tampak Anterior Ginjal.
Sumber: Netter, 2014

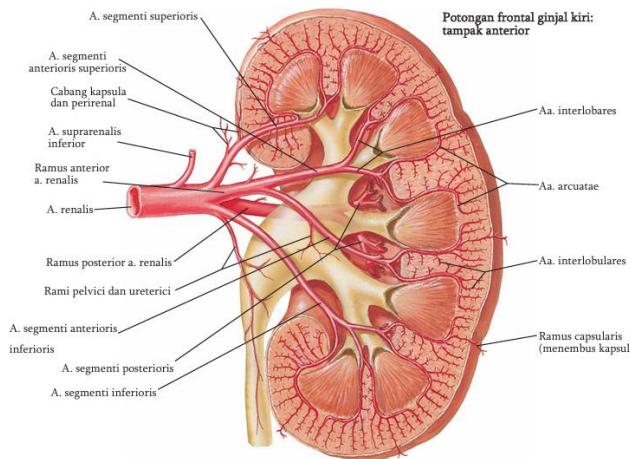
Ginjal memiliki bentuk yang tidak sepenuhnya oval tetapi berbentuk menyerupai kacang merah sehingga pada bagian medialnya terdapat celah. Celah ini merupakan hilum renale atau hilus, hilus merupakan pintu masuk ke ruang yang lebih dalam dari ginjal, yaitu sinus renalis. Hilus juga merupakan tempat masuknya saraf, keluarnya struktur yang mengalirkan urin, serta masuk dan keluarnya pembuluh darah dan pembuluh limfatis (Moore dkk., 2014).



Gambar 2.2 Struktur Ginjal.
Sumber: Netter, 2014

Jika ginjal dipotong secara koronal maka akan terlihat sisi ginjal yang terpulas lebih gelap di sebelah luar yang disebut sebagai korteks (korteks renalis), sedangkan bagian dalam yang terpulas lebih terang disebut sebagai medula (medula renalis) seperti yang terlihat pada gambar 2.2 Medula terdiri atas beberapa bagian yang disebut piramida renalis dan diantaranya terdapat bagian yang disebut columna renalis. Satu piramida dan columna renalis membentuk lobus renalis. Pada ginjal orang dewasa, terdapat sekitar 14 batas lobus, meskipun batas antar lobus tersebut tidak tampak jelas pada permukaan ginjal (Alwiyah dkk., 2024).

Piramida renalis memiliki puncak yang menghadap ke arah dalam menjauhi korteks dan disebut sebagai papila renalis (Alwiyah dkk., 2024). Papila renalis tadi akan melanjut menjadi kaliks renalis, terdapat dua atau tiga kaliks mayor dan masing-masing membagi menjadi dua sampai tiga kaliks minor. Sebelum mengalirkan urin ke ureter, urin dari setiap kaliks renalis akan bermuara ke pelvis renalis. Pelvis renalis merupakan saluran yang melebar dan memiliki bentuk menyerupai corong, tetapi dengan bentuk yang lebih pipih (Moore dkk., 2014).



Gambar 2.3 Arteri Intrarenalis.

Sumber: Netter, 2014

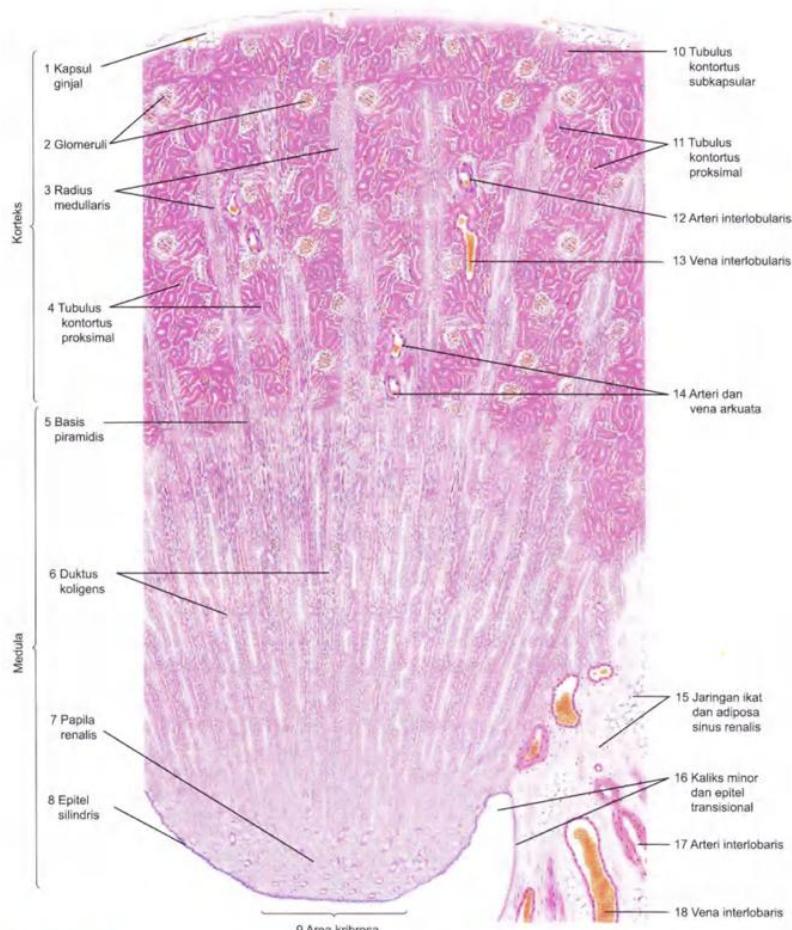
Kedua ginjal menerima pasokan darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis. Pada hilus, setiap arteri renalis kemudian akan bercabang menjadi arteri segmental anterior dan posterior. Arteri segmental anterior memperdarahi bagian depan ginjal yang bercabang menjadi arteri segmental superior, arteri segmental anterosuperior, arteri segmental anteroinferior dan arteri segmental inferior. Sedangkan bagian belakang ginjal diperdarahi arteri segmental posterior. Sebelum masuk medulla, setiap arteri segmental akan bercabang menjadi arteri interlobaris dan memperdarahi setiap lobus ginjal (Moore, 2014).

Pada daerah piramida ke korteks, yaitu pada kortikomedular, arteri interlobaris akan berlanjut menjadi arteri arkuata di lengkungan basis piramida dan akan mempercabangkan arteri interlobularis di tepi piramida ginjal. Ketika arteri interlobularis memasuki korteks ginjal, selanjutnya akan mempercabangkan diri menjadi gumpalan (seberkas) kapiler. Gumpalan tersebut disebut dengan glomerulus. Setiap glomerulus dilengkapi pembuluh darah arteriol aferen yang membawa darah masuk ke glomerulus dan tubulus (nefron) untuk dilakukan penyaringan. Sebaliknya, glomerulus juga dilengkapi

arteriol eferen yang mengalirkan darah keluar dari glomerulus dan kembali ke jantung. Selain itu, arteriol eferen bercabang menjadi kapiler peritubulus yang menyuplai darah ke tubulus ginjal (Moore, 2014; Harissya dkk., 2023).

2.1.2 Histologi Ginjal

Terdapat kurang lebih satu juta unit fungsional ginjal (nefron) pada setiap ginjal. Nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes (Tortora & Derrickson, 2022).



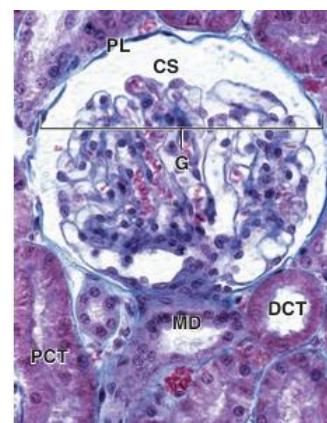
Gambar 2.4 Histologi Ginjal.

Sumber: Eroschenko, 2013

Setiap bagian nefron memiliki ciri khas histologis yang mencerminkan fungsinya. Menurut Meschner (2016), struktur histologis tersebut dijelaskan sebagai berikut:

1. Korpuskulum Ginjal

Setiap nefron diawali sebuah korpuskulum ginjal yang terdiri atas glomerulus dan kapsula bowman. Glomerulus dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang dikenal dengan kapsula bowman. Kapsula bowman terdiri dari lapisan stratum visceral dan parietal. Stratum visceral membentuk dinding bagian dalam kapsul yang membungkus kapiler glomerulus. Stratum visceral tersusun atas sel epitel khusus yaitu podosit. Sedangkan, stratum parietal yang membentuk dinding bagian luar kapsul tersusun atas epitel selapis gepeng.



Gambar 2.5 Korpuskulum Ginjal.
Sumber: Meschner, 2016

Keterangan : PL (sel parietal gepeng), CS (ruang kapsular atau spatiump bowman), PCT (tubulus kontortus proksimal), MD (makula densa), DCT (tubulus kontortus distal).

Di antara kedua lapis kapsula bowman tersebut terdapat ruang kapsular atau spatiump bowman yang akan menampung cairan hasil filtrasi dari dinding kapiler dan stratum visceral. Sel podosit bersama dengan sel endotel kapiler berfungsi untuk filtrasi ginjal. Filtrasi yang terjadi pada korpuskulum ginjal melalui tiga bagian struktur: 1) Sel

endotel kapiler, dapat membatasi sel darah dan trombosit; 2) Membran basal glomerulus, memblokir protein besar dan anion organik; 3) Cela filtrasi antara pedikel, memblokir beberapa protein kecil dan anion organik. Pada setiap korpuskulum ginjal terdapat kutub vaskular sebagai jalur masuknya arteriol aferen dan keluarannya arteriol eferen, serta memiliki kutub tubular dimana akan terjadi peralihan menjadi tubulus kontortus proksimal. Peralihan tersebut ditandai dengan perubahan epitel selapis gepeng menjadi epitel selapis kuboid.

2. Tubulus Kontortus Proksimal (TKP)

Sel tubulus proksimal sebagian besar terdapat di korteks ginjal, sel ini mereabsorpsi hampir semua nutrisi organik (glukosa, asam amino, vitamin), protein, 60-65% air dan elektrolit dari plasma dalam korpuskulum ginjal. Air dan beberapa zat terlarut tersebut langsung dialihkan ke dalam plasma kapiler peritubulus melalui dinding tubulus. Reabsorpsi ini melibatkan sel-sel tubulus proksimal dengan karakteristik inti sentral dan karena sel tubulus kontortus proksimal berukuran besar sehingga setiap potongannya dapat mengandung tiga sampai lima inti.

Selain itu, pada sel-sel tubulus banyak terdapat mitokondria yang berkumpul di sepanjang invaginasi basal sehingga sitoplasma asidofilik. Pada puncak sel, terdapat sejumlah mikrovili panjang pembentuk *brush border* yang berperan dalam proses reabsorpsi. Sediaan *brush border* secara histologis dapat tampak tidak beraturan dan lumen terlihat lebih penuh. Di korpuskulum ginjal, anion organik dan kation tidak difilter karena memiliki ukuran molekul yang besar, tetapi mungkin akan disekresikan ke dalam filtrat di tubulus. Proses ini sangat penting sebagai mekanisme pengeluaran obat.

3. Ansa Henle

Tubulus Kontortus Proksimal akan turun ke area medula dan membentuk gelung nefron yang disebut Ansa Henle. Ansa henle merupakan struktur berbentuk huruf U yang terdiri dari beberapa bagian. Struktur ini diawali dengan segmen desenden tebal di tubulus kontortus proksimal. Dilanjutkan segmen desenden dan asenden tipis yang dilapisi sel sel epitel selapis gepeng dengan beberapa organel dan lumen prominen. Serta segmen asenden tebal di tubulus proksimal distal, bagian ini dilapisi oleh sel epitel selapis kuboid dan banyak mitokondria yang berperan dalam mereabsorbsi garam ke dalam jaringan interstisial yang kaya hialuronat. Proses ini dilakukan secara aktif dengan melawan gradien konsentrasi sehingga dibutuhkan energi dari mitokondria yang banyak. Hal ini membuat filtrat pada bagian tersebut menjadi lebih pekat (hiperosmotik).

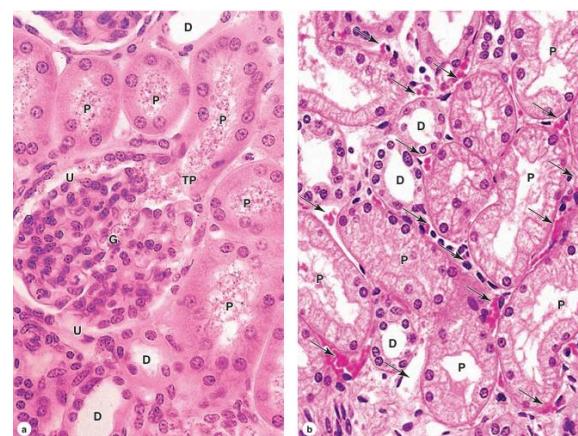
Segmen desenden tipis bersifat permeabel terhadap air tetapi tidak terhadap garam maka air ditarik keluar secara pasif dari filtrat ke jaringan interstisial sehingga filtrat menjadi semakin pekat. Sebaliknya, segmen asenden tipis bersifat permeabel terhadap garam tetapi tidak terhadap air sehingga garam ditarik keluar dari tubulus, tetapi air tetap tertahan di dalamnya. Kedua bagian berjalan beriringan meskipun memiliki arah aliran yang berlawanan. Mekanisme ini menciptakan gradien osmotik pada intestinal piramida medula yang diperlukan untuk mengonsentrasi urin dan mempertahankan cairan tubuh. Selain itu, pembuluh darah vasa recta turut membantu mempertahankan gradien tersebut tanpa mengganggu keseimbangan garam dan air yang sudah tercipta.

4. Tubulus Kontortus Distal (TKD) dan Aparatus Juktaglomerular

Setelah kembali masuk ke korteks, segmen asenden yang tebal masih lurus sebagai makula densa dan kembali berkelok-kelok sebagai tubulus kontortus distal. Tubulus ini dilapisi sel kuboid yang lebih

kecil dibandingkan dengan yang dimiliki oleh tubulus kontortus proksimal. Sel-sel pada tubulus ini *brush border* yang lebih sedikit sehingga lumennya terlihat lebih kosong. Selain itu, sel-sel tubulus distal juga kurang asidofilik karena mitokondria yang dimilikinya lebih sedikit. Namun, terdapat lebih banyak inti di dinding tubulus distal.

Segmen awal tubulus distal terletak berdekatan dengan kutub vaskular di korpuskulum ginjal, dimana sel-sel epitel mengalami perubahan menjadi lebih kolumnar dan membentuk makula densa. Makula densa merupakan bagian dari apparatus juktaglomerularis, yaitu sistem sensorik khusus yang menjaga kosentrasi garam dalam filtrat termasuk mengatur laju filtrasi glomerulus (LFG) dan mengendalikan tekanan darah. Sel-sel dari makula densa umumnya memiliki inti di bagian apikal, kompleks golgi basal, dan dilengkapi dengan berbagai saluran ion yang kompleks.



Gambar 2.6 Tubulus Kontortus Proksimal dan Distal.
Sumber: Meschner, 2016

Keterangan : G (glomerulus), P (tubulus kontortus proksimal), D (tubulus kontortus distal), U (ruang kapsular atau spatium bowman), TP (kutub tubular), Panah (venul)

5. Duktus Koligentes Medulla

Duktus koligentes menjadi tempat terakhir reabsorpsi air terjadi. Duktus koligentes dilapisi sel epitel kuboid dengan diameter yang lebih kecil. Semakin ke arah piramida renal, diameter duktus koligentes akan semakin membesar. Di apeks piramida, beberapa duktus koligentes akan bergabung sebagai duktus papiler yaitu bagian yang akan meneruskan urin ke kaliks minor. Dalam sediaan histologis, duktus koligentes terdiri atas sel-sel principal yang terpulas pucat (*epitheliocytus principalis*) dan diantaranya terdapat sel-sel interkalaris yang terpulas gelap dengan banyak mitokondria. Ketika tubuh mulai mengalami dehidrasi, *Anti Diuretic Hormone* (ADH), akan dilepaskan dari kelenjar hipofisis dan membuat duktus koligentes menjadi lebih permeabel terhadap air sehingga akan meningkatkan laju penarikan molekul air secara osmotik dari filtrat.

2.1.3 Fisiologi Ginjal

1. Fungsi Ekskresi

Ginjal merupakan organ utama yang berperan dalam proses ekskresi senyawa asing dan produk akhir metabolisme yang tidak dibutuhkan lagi oleh tubuh, seperti asam urat, urea, kreatinin, bilirubin, dan metabolit berbagai hormon. Selain itu, ginjal juga membuang sebagian besar zat beracun dan zat asing lainnya seperti obat-obatan, pestisida, dan zat aditif makanan dari aliran darah karena jika produk sisa tersebut dibiarkan menumpuk maka akan menimbulkan dampak toksik bagi sel di sekitarnya (Hall & Guyton, 2016). Volume aliran darah yang mengalir ke ginjal adalah 1,2 liter/menit yang akan disaring di tubulus menjadi cairan filtrat sebanyak 120 ml/menit, dan menghasilkan urin dengan volume akhir sekitar 1-2 liter/hari (Gelis dkk, 2020).

Ginjal menjalankan fungsi ekskresi melalui tiga proses utama, yaitu diawali dengan filtrasi yang dilakukan oleh glomerulus, serta

reabsorbsi dan sekresi yang terjadi di tubulus. Ginjal menerima 25 sampai 30 persen dari sirkulasi darah untuk disaring (Gelis dkk., 2020). Filtrasi darah di korpuskulum ginjal merupakan pemindahan air dan zat terlarut melalui tekanan hidrostatik pada kapiler glomerulus. Darah masuk melewati arteriol aferen dan difiltrasi melalui epitel glomerulus, lamina basal, dan endothelium glomerulus.

Proses filtrasi akan menahan sel darah dan protein plasma (albumin) untuk keluar melalui arteriol eferen, sedangkan air dan zat terlarut berukuran kecil dapat terus melewati kapiler glomerulus. Cairan tersaring keluar kapiler ketika tekanan hidrostatik mendorong darah menjauhi dinding kapiler. Kemudian, reabsorbsi di tubulus akan mengembalikan zat-zat penting yang terfiltrasi, tetapi masih dibutuhkan oleh tubuh seperti gula, asam amino, vitamin, dan lainnya ke kapiler peritubulus untuk selanjutnya akan dikembalikan ke peredaran darah. Sekitar 70% NaCl dan air direabsorpsi di tubulus proksimal.

Segmen desendens lengkung henle mereabsorpsi air sedangkan segmen asendensnya mereabsorpsi NaCl. Reabsorpsi terjadi melalui dua mekanisme, yaitu transport aktif yang membutuhkan energi dari ATP (*Adenosine Triphosphate*) serta transport pasif melalui difusi dan osmosis. Reabsorpsi akan diikuti proses sekresi dari kapiler peritubulus ke lumen tubulus dan zat-zat spesifik dapat ditambahkan ke dalam cairan tubulus dan dieliminasi melalui urin (Sherwood, 2018).

2. Fungsi Regulasi

Ginjal juga berperan sebagai regulator utama dalam menstabilkan kadar air dan elektrolit dengan menyesuaikan laju ekskresi sesuai dengan asupannya. Sebagai contoh, jika asupan natrium meningkat, maka ekskresi ginjal juga akan meningkat sehingga keseimbangan

antara zat yang masuk dan keluar dapat tercapai. Prinsip ini juga berlaku untuk air dan sebagian besar elektrolit lainnya, seperti ion klorida, kalium, natrium, kalsium, hidrogen, magnesium, dan fosfat dalam cairan ekstraselular (Hall & Guyton, 2016). Ginjal juga berperan dalam menjaga keseimbangan cairan dalam tubuh dengan mempertahankan osmolaritas cairan ekstraselular. Hal ini penting dilakukan supaya stabilitas volume sel terjaga dengan meregulasi air secara osmotik masuk atau keluar sehingga sel tidak membengkak atau mencuat. Sedangkan untuk menjaga keseimbangan pH internal, ginjal akan membuang kelebihan asam ion hidrogen (H^+) atau basa bikarbonat (HCO_3^-) melalui urin (Sherwood, 2018).

3. Fungsi Hormonal

Ginjal juga memiliki peranan dalam sekresi dan aktivasi hormon, seperti hormon renin, yaitu hormon yang menginisiasi jalur renin-angiotensin-aldosteron untuk mengatur reabsorbsi natrium di tubulus ginjal. Mekanisme ini dapat membantu mempertahankan volume plasma dalam darah yang memengaruhi kestabilan jangka panjang volume plasma dan tekanan darah arteri. Selain itu, ginjal juga menghasilkan hormon eritropoietin, yaitu hormon yang merangsang sel punca hematopoietik di sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah dengan menjaga kandungan optimal O_2 darah terutama saat tubuh mengalami hipoksia (Sherwood, 2018).

4. Fungsi Metabolik

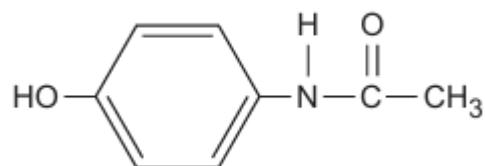
Ginjal juga berperan dalam proses metabolisme dengan mengaktifasi vitamin D menjadi 1,25-dihidroksi-vitamin D3 (*kalsitriol*) yang berfungsi meningkatkan penyerapan kalsium di usus dan membantu pengendapan kalsium di tulang serta untuk regulasi kadar kalsium dalam tubuh. Selain itu, ginjal juga berperan dalam produksi glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya saat tubuh sedang puasa dalam

jangka waktu yang panjang, proses ini disebut glukoneogenesis (Sherwood, 2018; Hall & Guyton, 2016).

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definisi

Parasetamol (*acetaminophen* atau *N-acetyl-p-aminophenol*) merupakan senyawa golongan analgesik non-opioid yang memiliki efek antipiretik (penurun demam) dan analgesik (pereda nyeri) bagi tubuh. Parasetamol biasa digunakan untuk mengelola berbagai nyeri akut, seperti nyeri otot, nyeri menjelang menstruasi, nyeri pada sendi, nyeri punggung, nyeri pasca operasi, sakit gigi, sakit kepala, serta dapat digunakan juga untuk menurunkan demam (Ayoub, 2021; Khuluq & Zukhruf, 2020).



Gambar 2.7 Struktur Parasetamol.
Sumber: Katzung, 2019

Dosis terapi standar parasetamol untuk orang dewasa dan anak diatas 13 tahun adalah 1.000 mg setiap 6 jam atau 650 mg setiap 4 jam dan 50-75 mg/kg/hari pada anak-anak di bawah 13 tahun. Serta perlu diperhatikan dosis aman untuk konsumsi parasetamol tidak lebih dari 4.000 mg/hari (Gerriets dkk., 2024). Sediaan parasetamol dapat berupa sediaan tunggal atau dapat dikombinasikan dengan obat pereda nyeri yang lain, seperti aspirin, kafein, atau obat analgesik opioid (Ayoub, 2021).

2.2.2 Mekanisme Aksi Parasetamol

Parasetamol masih menjadi salah satu obat analgesik yang paling sering diresepkan. Meskipun sampai sekarang mekanisme aksi

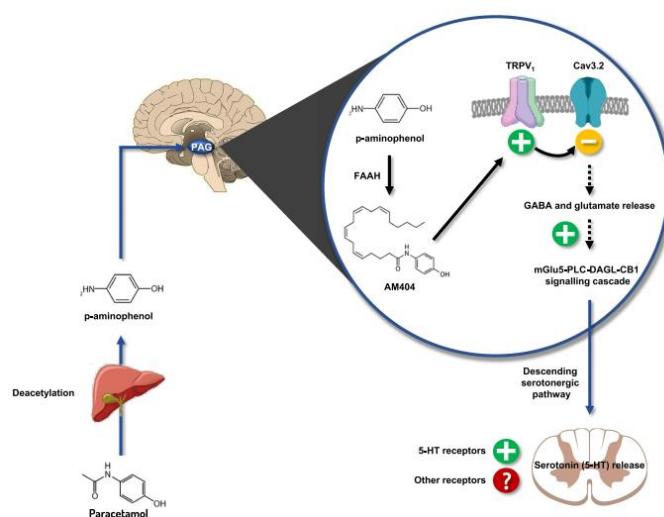
parasetamol masih rumit dan belum sepenuhnya dapat dipahami. Teori sebelumnya yang dikemukakan oleh Ven dan Flower (1972) menyebutkan bahwa mekanisme aksi obat ini memiliki kemiripan dengan NSAIDs karena menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang mengakibatkan penurunan sintesis prostaglandin (PG) pada sistem saraf pusat, tetapi yang membedakannya dengan NSAIDs adalah parasetamol tidak memiliki aktivitas antiinflamasi perifer (Ayoub, 2021).

Namun, beberapa penelitian terbaru menyebutkan bahwa mekanisme efek analgesik parasetamol lebih dari hanya penghambatan enzim COX, tetapi melalui peningkatan transmisi *endocannabinoid* dan penghambatan jalur serotonin. Sedangkan beberapa peneliti mengamati bahwa efek penghambatan COX oleh parasetamol lebih berkaitan dengan efek antipiretik dibandingkan efek analgesiknya, penghambatan sintesis PG di otak berujung pada pengurangan *set-point* pusat pengaturan suhu di hipotalamus (Hilal dkk., 2019).

Aktivitas analgesik berkaitan dengan proses farmakokinetiknya, yaitu dengan mengubah parasetamol menjadi p-aminofenol di hati dan *N-(4-hydroxyphenyl)-arachidonamide* (AM404) di otak oleh enzim *fatty acid amide hydrolase* (FAAH). Pembentukan metabolit aktif AM404 di sistem saraf pusat terutama di otak, telah diidentifikasi sebagai komponen aktif yang berpotensi memegang peranan atas efek analgesik parasetamol. AM404 merupakan aktivator kuat dari reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid type 1* (TRPV1), yaitu suatu protein yang memiliki peran penting dalam modulasi nyeri terutama di *periaqueductal grey* (PAG). TRPV1 juga memiliki kaitan dengan saluran kalsium tipe T Cav3.2, dimana ketika salurannya dihambat maka tubuh akan kurang sensitif terhadap rasa nyeri. Selain itu, aktivasi TRPV1 kemudian mengaktifkan reseptor mGlu5, jalur sinyal seluler *phospholipase C* (PLC), enzim

diacylglycerol lipase (DAGL), dan pada akhirnya menghasilkan sinyal untuk mengaktifkan reseptor CB1. Reseptor CB1 sendiri adalah bagian dari sistem *endocannabinoid*, yang memiliki peran penting dalam menghambat sinyal nyeri di otak (Mallet dkk., 2023).

Sejak sebelum penelitian Högestätt dkk. pada tahun 2005, sudah ada laporan yang mengaitkan jalur 5-HT atau yang sering dikenal sebagai serotonin dengan efek analgesik parasetamol. Penghambatan jalur serotonin mengurangi efek antinosisi (pengurangan nyeri) parasetamol. Keterlibatan jalur serotonin dalam efek analgesik parasetamol diduga berasal dari peningkatan kadar serotonin di sistem saraf pusat pusat dan aktivasi reseptor serotonin di sumsum tulang belakang (Mallet dkk., 2023).



Gambar 2.8 Mekanisme Aksi Parasetamol.
Sumber: Mallet dkk., 2023

1. Farmakodinamik

Secara umum, mekanisme parasetamol sebagai analgesik diduga berkaitan dengan kemampuannya dalam menembus sawar darah otak dan menghambat aktivitas enzim COX di tingkat sistem saraf pusat sehingga konversi asam arakidonat menjadi

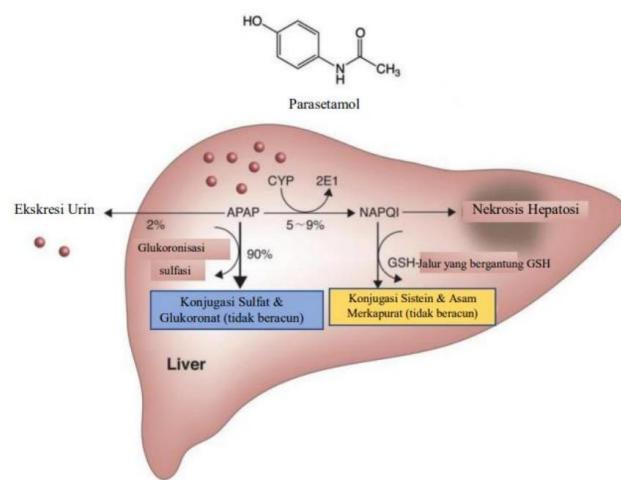
prostaglandin G₂ (PGG₂) yang bersifat tidak stabil, tetapi PGG₂ akan segera berubah menjadi bentuknya yang lebih stabil, yaitu prostaglandin H₂ (PGH₂) (Freo, dkk., 2021). Enzim isomerase yang berbeda akan mengubah PGH₂ menjadi berbagai PG, prostasiklin (PGI₂), dan tromboksan (Spence dkk., 2022). Namun, masih ada perdebatan mengenai enzim COX spesifik yang berperan dalam penghambatan tersebut. Terdapat dua bentuk COX yang dihambat, yaitu COX-1 (Siklooksigenase-1) dan COX-2 (Siklooksigenase-2). Proses penghambatan ini berlangsung melalui metabolisme yang melibatkan fungsi peroksidase dari masing-masing isoenzim. Hal ini mengakibatkan terhambatnya pembentukan radikal fenoksil dari residu tirosin yang penting untuk aktivitas siklooksigenase dari COX-1 dan COX-2 sehingga juga menghambat sintesis PG. Parasetamol lebih selektif terhadap COX-2 sehingga tidak menghambat sintesis tromboksan prokoagulan (Wilmana & Gan, 2016).

Namun, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa parasetamol tidak berinteraksi secara langsung dengan situs aktif enzim COX-1 maupun COX-2. Selain itu, terdapat hipotesis yang mengemukakan bahwa parasetamol mungkin bekerja dengan menghambat isoform varian dari COX-1, yaitu COX-3 (COX-1b) yang bertanggung jawab atas efek analgesik dan antipiretik parasetamol. Namun, bukti yang mendukung keberadaan dan relevansi fisiologis COX-3 pada manusia masih terbatas dan belum dapat diverifikasi secara meyakinkan dalam studi klinis (Ayoub, 2021; Gerriets dkk., 2024).

2. Farmakokinetik

Absorpsi parasetamol melalui pemberian oral diserap dengan cepat dan efisien pada saluran pencernaan usus halus dan

mencapai konsentrasi plasma puncak dalam waktu 30 sampai 60 menit dengan waktu paruh sekitar 2 jam (120 menit). Pengikatan obat ke protein plasma bervariasi, tetapi lebih sedikit dibandingkan NSAIDs lainnya, yaitu hanya sebesar 20-50% sehingga parasetamol oral relatif terdistribusi merata di sebagian cairan tubuh. Metabolisme parasetamol sebagian besar terjadi melalui mekanisme konjugasi pada sel hati dengan asam glukoronat dan asam sulfat yang akan merubah parasetamol menjadi konjugat yang tidak beracun (Nurfadila dkk., 2023). Namun, sebagian kecil lainnya di metabolisme melalui sistem enzim sitokrom P-450, khususnya oleh isoenzim CYP2E1 dan CYP1A2. Enzim-enzim ini mengubah parasetamol menjadi metabolit alkilasi NAPQI yang sangat reaktif (Freo dkk., 2021).



Gambar 2.9 Metabolisme Parasetamol.

Sumber: Anindyaguna dkk., 2022

Ketika NAPQI terbentuk, senyawa ini akan bergabung dengan glutation (GSH), antioksidan alami tubuh yang banyak terkonsentrasi di hati menjadi sebuah konjugat yang bersifat tidak reaktif, yaitu merkapturat dan sistein (Nurfadila dkk., 2023). Kemudian, sebanyak 90 sampai 100 persen parasetamol akan

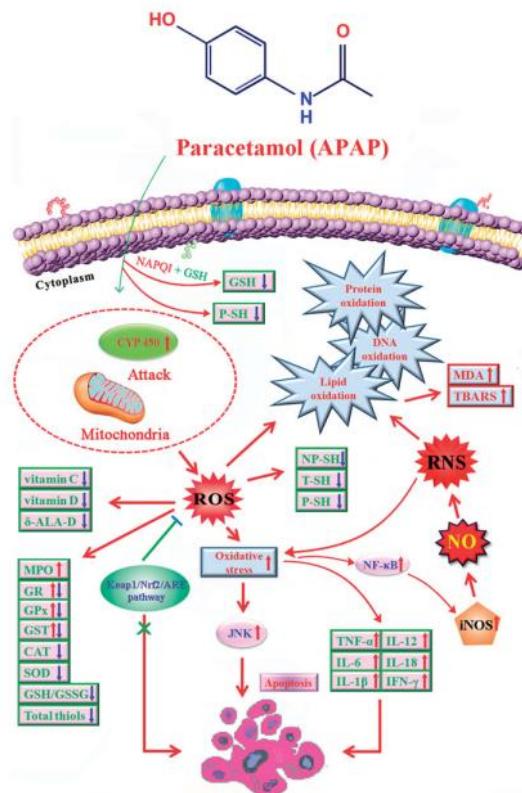
dieliminasi dari dalam tubuh oleh ginjal melalui urin dalam 24 jam pertama setelah pemberian dosis terapi. Untuk parasetamol oral, ekskresi berlangsung dalam laju kecepatan sekitar 0,16-0,2 ml/menit/kg (Goodman & Gilman, 2018; Nurfadila dkk., 2023).

2.2.3 Mekanisme Toksisitas Parasetamol

Ekskresi obat melalui ginjal melibatkan filtrasi glomerulus, reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus, dan sekresi aktif tubulus proksimal (Kurniaty, 2024). Namun, peran fisiologis ini juga menjadikan ginjal rentan terhadap kerusakan dan gangguan fungsi, terutama ketika paparan terhadap senyawa toksik atau metabolit obat berlangsung dalam jangka waktu yang lama atau dalam dosis tinggi, termasuk konsumsi obat parasetamol (Sherwood, 2018; Pusmarani, 2023). Salah satu mekanisme yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal adalah besarnya volume darah tubuh melewati glomerulus ginjal untuk disaring, yang memungkinkan akumulasi obat dan metabolitnya di jaringan ginjal. Selain itu, kondisi hipertonus yang terjadi di medula ginjal dan tubulus renalis dapat menyebabkan senyawa-senyawa tersebut mengalami peningkatan konsentrasi sebelum akhirnya diekskresikan melalui urin (Canayakin dkk., 2016).

Kerusakan mitokondria terjadi karena terganggunya proses transport elektron di mitokondria dan berujung pada kurangnya jumlah ATP dan terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Nagla dkk., 2022). Peningkatan jumlah ROS membuat membran mitokondria lebih permeabel sehingga lebih rentah untuk mengalami kerusakan (Liao, dkk., 2023). ROS memicu stres oksidatif melalui ikatan dengan makromolekul, seperti protein, lipid, dan DNA. Peroksidasi lipid dapat terjadi saat ROS berikatan dengan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA), yaitu asam lemak tak jenuh rantai panjang pada membran fosfolipid yang dapat menghancurkan membran sel sehingga dapat terjadi kerusakan bahkan kematian sel. Akhir dari proses peroksidasi lipid ini adalah terputusnya rantai asam lemak dan terbentuknya

berbagai produk akhir, salah satunya adalah malondialdehid (MDA) (Canayakin dkk., 2016).



Gambar 2.10 Mekanisme Toksisitas Parasetamol.

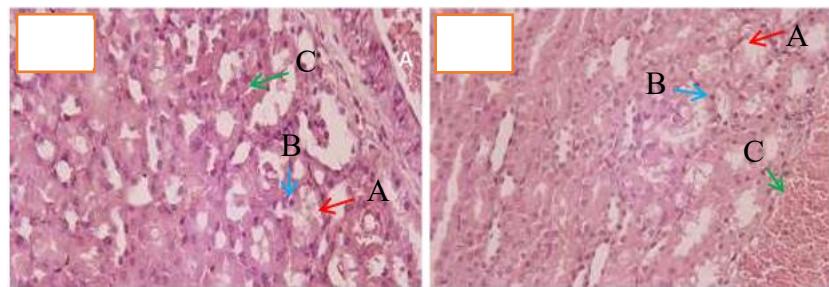
Sumber: Wang dkk., 2017

ROS juga memicu pembentukan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) melalui aktivasi *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), yaitu salah satu isoenzim dari *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang berfungsi menghasilkan *Nitric Oxide* (NO) yang apabila diproduksi berlebihan dapat menyebabkan kerusakan sel. Selain itu, stres oksidatif dapat memicu respon inflamasi dan produksi sitokin pro-inflamasi serta mengaktifkan jalur NF-κB sebagai regulator utama dari respon inflamasi. Pada akhirnya, stres oksidatif mengaktifkan jalur JNK yang terlibat dalam respon terhadap stres seluler dan menginduksi kematian sel (Wang dkk., 2017).

Kadar NAPQI yang meningkat akibat overdosis parasetamol akan dialirkan bersama darah menuju ginjal. Mekanisme potensial lain dari toksisitas parasetamol berhubungan keberadaan enzim sitokrom P-450 pada sel-sel tubulus juga dapat mengubah sebagian parasetamol menjadi NAPQI (Panggayo & Rohmah, 2024). Selain itu, mekanisme lainnya adalah *Prostaglandin Endoperoxidase Synthetase* (PGES), meskipun efek ini kemungkinan lebih besar pada kondisi kronis dibanding akut. PGES adalah enzim yang terdapat di ginjal yang dapat mengubah parasetamol menjadi metabolit toksik, NAPQI. Proses ini lebih dominan terjadi di medula ginjal, sedangkan enzim sitokrom P450 lebih berperan di korteks ginjal. Terlepas dari perbedaan lokasi ini, keduanya dapat membentuk NAPQI (Dewi & Nugroho, 2016). Akumulasi NAPQI di ginjal dapat berikatan dengan protein dan membran sel, memicu stres oksidatif serta kerusakan sel dan apabila dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan kematian sel (Nagla dkk., 2022).

2.2.4 Kerusakan Ginjal Akibat Parasetamol

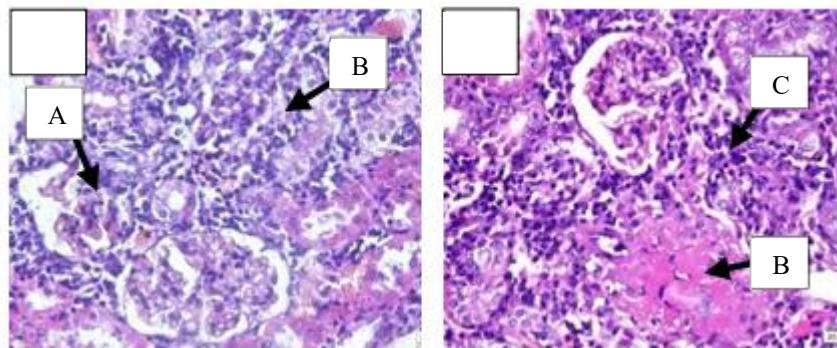
Ginjal memegang peranan penting dalam menyaring darah, mengeliminasi produk sisa metabolisme tubuh, serta membuang senyawa asing seperti obat-obatan. Oleh karena itu, ginjal termasuk organ yang rentan mengalami kerusakan (Shafira dkk., 2019). Penggunaan parasetamol dengan dosis yang berlebihan dan penggunaan jangka panjang, baik digunakan sebagai sediaan tunggal maupun kombinasi dengan obat lain dapat menyebabkan kerusakan hati dan dapat diikuti kerusakan pada organ lain, seperti ginjal. Beberapa studi menyebutkan bahwa gagal ginjal terjadi pada sekitar 1-2% kasus overdosis parasetamol (Si dkk., 2024). Selain itu, studi meta-analisis yang dilakukan oleh Kanchanasurakit dkk. (2020) menunjukan bahwa pasien tanpa riwayat gagal ginjal yang menggunakan parasetamol memiliki risiko gagal ginjal 23% lebih tinggi dibandingkan yang tidak mengonsumsi parasetamol.



Gambar 2.11 Kerusakan Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol 500 mg/kgBB
Sumber: Handayani dkk, 2021

Berdasarkan data penelitian Handayani (2021), dengan pemberian dosis parasetamol (500 mg/kgBB) pada gambar 2.11 menunjukkan adanya degenerasi tubulus (A), sel nekrosis (B), dan perdarahan (C) dengan kerusakan pada korteks ginjal tikus putih. Penelitian tersebut juga sejalan dengan hasil penelitian Anindita (2019), gambaran histopatologi ginjal tikus yang diberikan dosis parasetamol (750 mg/kgBB) pada gambar 2.12 menunjukkan adanya nekrosis glomerulus (A), nekrosis tubulus (B), dan infiltrasi sel radang (C).

Perubahan histopatologi pada jaringan ginjal tersebut sesuai dengan teori bahwa tingginya aliran darah yang menuju ginjal inilah yang menyebabkan berbagai zat kimia dan obat-obatan masuk dalam sirkulasi sistemik masuk ke ginjal dalam jumlah besar. Zat-zat toksik ini kemudian akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan bagi organ ginjal (Pusmarani, 2023). Konsumsi obat analgesik dalam dosis tinggi (>1 gram/ hari) diyakini dapat menimbulkan perubahan inflamasi interstisial kronis yang mengganggu sistem vaskular, menyebabkan iskemia, dan berujung pada pembentukan fibrosis (Dobrek, 2023). Proses inflamasi tersebut didasari oleh reaksi hipersensitivitas terhadap glomerulus, tubulus, dan jaringan interstisial sehingga menyebabkan fibrosis (Azmi, 2014).



Gambar 2.12 Kerusakan Ginjal Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol 750 mg/kgBB
Sumber: Anindita dkk, 2019

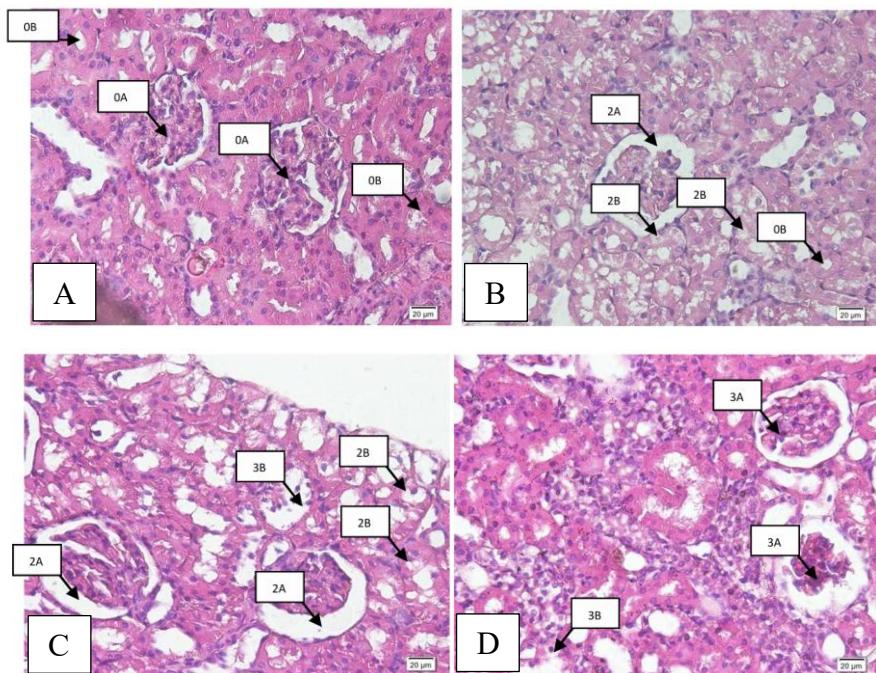
2.2.5 Gambaran Histopatologi Ginjal

Pengamatan preparat histologi ginjal diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pengamatan jaringan dilakukan oleh peneliti dan dikonsultasikan dengan pembimbing ahli. Penilaian terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal diambil dari penelitian Choirunnisa dkk (2023) yang memodifikasi penilaian berdasarkan penelitian Pichler dkk (1995) dan Muhartono dkk (2016) dengan menilai 5 lapang pandang. Gambaran kerusakan ginjal diambil dengan menilai dari perubahan tertinggi yang paling banyak terlihat kemudian dihitung dari skor perubahan glomerulus dan skor perubahan tubulus. Skor kerusakan pada glomerulus dan tubulus dinilai berdasarkan parameter dengan rincian tertera pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Kriteria Skoring Kerusakan Histopatologi Ginjal

Kriteria	Skor	Deskripsi
Kerusakan glomerulus	0	Gambaran normal
	1	Infiltrasi sel radang
	2	Pelebaran spatiump bowman
	3	Nekrosis
Kerusakan tubulus	0	Gambaran normal
	1	Infiltrasi sel radang
	2	Degenerasi sel tubulus
	3	Pemendekan sel tubulus atau dilatas lumen tubulus
	4	Nekrosis

Sumber: Choirunnisa, 2023



Gambar 2.13 Histologis Ginjal Normal dan Ginjal yang Sudah Rusak
Sumber: Choirunnisa dkk., 2023

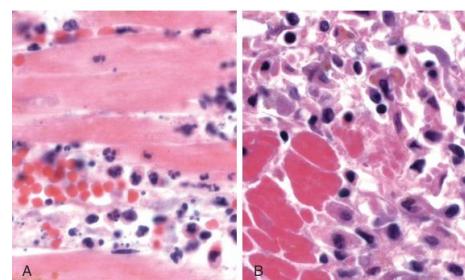
Keterangan : A (Ginjal normal) 0A = glomerulus ginjal normal, 0B = tubulus ginjal normal; B (Ginjal yang sudah mengalami kerusakan) 0B == tubulus ginjal normal, 2A = pelebaran spatium bowman, 2B = degenerasi hidropik; C (Ginjal yang sudah mengalami kerusakan) 2A = pelebaran spatium bowman, 2B = degenerasi hidropik; 3B = pemendekan sel tubulus; D (Ginjal yang sudah mengalami kerusakan) 3A = nekrosis pada glomerulus, 3B = pemendekan sel tubulus

Kriteria penilaian kerusakan glomerulus ginjal menurut Choirunnisa (2023), adalah sebagai berikut:

1. Infiltrasi Sel Radang

Peradangan ditandai adanya sel-sel infamasi pada tubulus, glomerulus atau keduanya. Radang merupakan respons pertahanan tubuh terhadap benda asing dan jaringan nekrotik, tetapi radang itu sendiri bisa mengakibatkan kerusakan jaringan. Infiltrasi sel inflamasi terjadi sebagai respons tubuh untuk mengatasi antigen yang masuk. Radang akut terjadi cepat, hitungan menit sampai beberapa hari, dan memberikan gambaran khas timbulnya cairan dan eksudasi protein plasma dan akumulasi leukosit neutrofil yang banyak. Pada

kebanyakan radang akut, terutama dijumpai neutrofil pada infiltrat radang pada 6 sampai 24 jam pertama dan akan diganti oleh monosit dalam waktu 24 sampai 48 jam. Radang kronik terjadi secara bertahap, dalam periode yang lebih lama, hitungan hari sampai tahun, dan ditandai dengan penimbunan limfosit dan makrofag disertai proliferasi vaskular dan fibrosis (Kumar dkk., 2015).



Gambar 2.14 Gambaran Infiltrat Leukosit pada Reaksi Radang
Sumber: Kumar dkk., 2015

Keterangan: A. Infiltasi awal (neutrofil) dan pembuluh darah yang kongesti, B. Kemudian infiltrasi sel (mononukleus)

2. Pelebaran Spatium Bowman

Ruang kosong antara kapsula bowman stratum parietal dan stratum visceral disebut spatium bowman. Pengukuran baku antara stratum parietal dan stratum visceral untuk menentukan pelebaran spatium bowman itu belum ada sehingga bisa dilakukan dengan cara membandingkan dengan preparat yang normal. Mekanisme pelebaran spatium bowman yaitu akibat adanya peningkatan tekanan hidrostatik pada kapiler glomerulus, menurunnya tekanan osmotik pada plasma, terjadinya obstruksi limfatik, dan adanya retensi natrium. Peningkatan tekanan hidrostatik tersebut disebabkan oleh peningkatan tekanan darah pada kapiler glomerulus. Pelebaran pada spatium bowman merupakan bentuk kompensasi untuk menurunkan dan menjaga tekanan hidrostatik kapiler agar tetap normal sehingga dapat mencegah kerusakan glomerulus. Jika pelebaran spatium bowman tidak terjadi, tekanan hidrostatik yang tinggi akan menyebabkan

kerusakan pada sel epitel pars parietal dan pada akhirnya memicu glomerulosklerosis (Tobar dkk., 2015).

3. Nekrosis

Nekrosis merupakan tahap lanjutan dari kerusakan sel yang bersifat irreversibel artinya kerusakan tidak dapat membaik meskipun obat penyebab dihentikan. Nekrosis melibatkan perubahan pada inti sel. Ini terlihat melalui beberapa proses, yaitu inti sel mengalami keriput, kehilangan pasokan darah, dan tampak lebih padat dengan warna basofil lebih pekat, yang dikenal sebagai piknosis. Kemudian, warna inti sel juga bisa memudar (kariolisis) atau inti piknotik terfragmentasi menjadi beberapa gumpalan (karioreksis). Selain itu, terjadi perubahan pada warna sitoplasma yang menjadi lebih eosinofil (Kumar dkk., 2015).

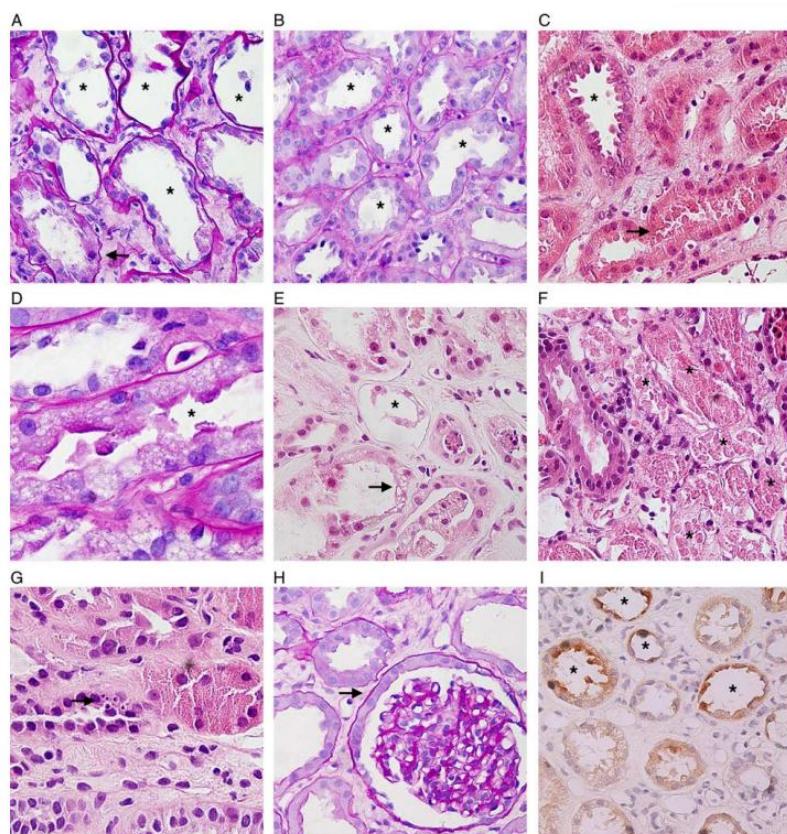
Sementara itu, kriteria penilaian kerusakan tubulus ginjal menurut Choirunnisa (2023), adalah sebagai berikut:

1. Degenerasi Sel Tubulus

Gambaran mikroskopik menunjukkan vakuol kecil jernih dalam sitoplasma, menandakan segmen retikulum endoplasma yang melebar dan terlepas. Pola jejas non letal ini sering disebut degenerasi hidrofik atau degenerasi vakuolar (Kumar dkk., 2015). Pembengkakan sel epitel tubulus muncul ketika permeabilitas membran sel terganggu akibat tidak mampu mempertahankan homeostasis ionik dan cairan karena kerusakan pompa ion, terutama pompa natrium. Kerusakan pompa ion ini terjadi akibat deplesi ATP yang dapat disebabkan oleh kurangnya suplai oksigen dan nutrisi, kerusakan mitokondria, dan akibat toksin. Berkurangnya aktivitas ATP menyebabkan pompa ion tidak dapat memompa natrium keluar sehingga penumpukan natrium di dalam sel menarik air masuk melalui osmosis sehingga sel membengkak (Kumar dkk., 2015).

2. Pemendekan sel tubulus atau dilatasi lumen tubulus

Pemendekan sel tubulus merupakan keadaan pada penampang melintang tubulus dimana sitoplasma sel tubulus tampak pipih (tinggi sel jelas lebih kecil dibanding lebarnya/simplifikasi), disertai kehilangan *brush border*. Kondisi ini menyebabkan lumen tubulus tampak membesar atau berdilatasi, tanpa adanya *cast*, yaitu material yang mengisi seluruh lumen tubulus hingga melebar (Kudose dkk., 2018).



Gambar 2.15 Gambaran Morfologis *Acute Tubular Injury* (ATI)

Sumber: Kudose dkk, 2018

Keterangan: A (simplifikasi dengan hilangnya *brush border* (*)) dan banyak figur mitosis (panah); B (hilangnya *brush border* tanpa simplifikasi (*), disertai dilatasi); C (tubulus proksimal (panah) dan distal (*)) yang menunjukkan *blebbing* sitoplasma; D (vakuolisasi isometrik); E (vakuolisasi (panah) dan pelepasan sel secara total (*)); F (nekrosis (*)), dengan tubulus distal yang masih viabel, yang menunjukkan bahwa perubahan tersebut bukan artefak; G (apoptosis (panah)); H (tubularization (panah)).

3. Nekrosis

Nekrosis merupakan jenis kematian sel yang dihubungkan dengan hilangnya integritas membran dan bocornya isi sel sehingga terjadi kerusakan sel. Terjadi perubahan pada warna sitoplasma yang menjadi lebih eosinofil. Serta inti sel bisa memudar (kariolisis) atau inti piknotik terfragmentasi menjadi beberapa gumpalan (karioeksis) (Kumar dkk., 2015).

2.3 Radikal Bebas dan Antioksidan

2.3.1 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif karena mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya (Artati dkk., 2024). Radikal bebas terdiri dari ROS dan RNS. ROS merupakan berbagai radikal bebas oksigen, seperti radikal hidroksil (OH^\cdot), anion superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$), radikal peroksil (ROO^\cdot), dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Sedangkan RNS, mencakup radikal bebas seperti nitrogen oksida (NO^\cdot) dan peroksinitrit (NO_3^\cdot). Radikal bebas bisa didapatkan dari luar tubuh, seperti dari paparan sinar-X, bahan kimia industri, polusi udara, pestisida, radiasi, dan asap rokok. Sumber radikal bebas lainnya dapat berasal dari dalam tubuh, seperti retikulum endoplasma, mitokondria, dan peroksisom (Tumilaar dkk., 2024).

Radikal bebas akan mencari pasangan elektron untuk dapat berikatan menjadi lebih stabil (Yuslianti, 2018). Ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas, baik ROS maupun RNS, dengan antioksidan dapat memicu terjadinya stres oksidatif (Wang dkk., 2017). Peningkatan stres oksidatif dapat memberikan dampak buruk bagi kesehatan manusia, termasuk kerusakan pada protein, lipid, dan asam nukleat bahkan kematian sel (Tumilaar dkk., 2024).

2.3.2 Antioksidan

Pada tubuh manusia dapat terjadi penetralan radikal bebas yang dilakukan dengan mekanisme pertahanan antioksidan. Antioksidan sendiri didefinisikan dengan senyawa yang dapat memberikan elektronnya dan bisa menghambat terjadinya reaksi oksidasi, dengan cara mengikat radikal bebas serta molekul yang sangat reaktif tanpa menjadi radikal bebas itu sendiri (Suwardi & Noer, 2020).

Antioksidan dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Tubuh manusia pada dasarnya dapat mensintesis antioksidan endogen dan menetralisir radikal bebas. Namun, jika jumlah radikal bebas di dalam tubuh sudah berlebihan, maka dibutuhkan pemberian antioksidan dari eksogen. Antioksidan alami umumnya diperoleh dari bahan-bahan alami seperti buah-buahan dan sayuran. Antioksidan alami dianggap lebih aman dibandingkan dengan antioksidan sintesis. Hal ini karena pada antioksidan alami belum terkontaminasi atau tercampur oleh zat kimia dan mudah untuk diperoleh di lingkungan sekitar (Nur'amala, 2019).

Senyawa antioksidan alami pada tanaman umumnya adalah senyawa polifenolik ataupun fenolik. Senyawa ini mencakup gologan flavonoid, turunan asam sinamat, tokoferol, kumarin, dan asam organik polifungsional. Saat ini, kandungan antioksidan yang terdapat di dalam rempah-rempah menjadi salah satu aspek yang sedang banyak diteliti untuk mengembangkan ilmu kesehatan manusia. Kehadiran antioksidan sangat penting bagi tubuh untuk mencegah dan mengatasi stres oksidatif. Dengan demikian, tanaman rempah sangat diperlukan sebagai sumber antioksidan alami untuk dapat meningkatkan kualitas kesehatan (Ghina dkk., 2023).

2.4 Ketumbar (*Coriandrum sativum L.*)

2.4.1 Definisi

Tanaman rempah telah dimanfaatkan secara luas di berbagai belahan dunia dalam industri makanan dan minuman, kosmetik, serta pengobatan tradisional. Salah satu rempah yang umum digunakan adalah ketumbar (*Coriandrum sativum L.*). Tanaman ini diperkirakan sudah ada sejak 1550 SM dan termasuk salah satu tanaman rempah tertua di dunia. Selain itu, tanaman ini sudah dibudidayakan sejak dulu dan diperkirakan berasal dari Mediterania Timur dan menyebar ke India, Cina, Rusia, Eropa Tengah, dan Maroko (Asgarpanah & Kazemivash, 2012).

Tanaman ini dapat tumbuh setinggi 25 sampai 60 sentimeter. Daun ketumbar memiliki bentuk yang berbeda-beda, pada bagian bawah umumnya berbentuk lebih lebar. Sedangkan daun di bagian atas, daunnya lebih ramping dan seperti bulu-balu halus (*feathery*). Bunganya berwarna putih atau merah muda berbentuk payung (*umbels*). Selain itu, buah ketumbar merupakan jenis skizokarp, yaitu buah yang terdiri atas dua merikarp terpisah. Buah ketumbar mengandung minyak atsiri serta minyak lemak. Dalam kehidupan sehari-hari, buah ini lebih dikenal sebagai “biji ketumbar”. Bijinya berbentuk bulat, kering dengan beberapa tonjolan memanjang di permukannya, berwarna coklat kekuningan, dan panjang berkisar 3-5 mm (Sobhani dkk., 2022).



Gambar 2.16 Bunga dan Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum L.*)
Sumber: Mahleyuddin dkk., 2021

Tabel 2.2 Klasifikasi Taksonomi *Coriandrum sativum* L.

Nama Saintifik	<i>Coriandrum sativum</i>
Kingdom	Plantae
Subkingdom	Tracheobionta
Divisi	Spermatophyta
Subdivisi	Angiospermae/Magnoliophyta
Kelas	Dicotyledonae/Magnoliopsida
Subkelas	Rosidae
Ordo	Apiales
Famili	Apiaceae/Umbelliferae
Genus	Coriandrum
Spesies	Coriandrum sativum L.

Sumber: Mahleyuddin dkk., 2021

Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) merupakan tanaman rempah atau herbal yang tergolong keluarga Apiaceae dalam ordo Apiales dengan 300 genus dan lebih dari 3.000 spesies. Semua bagian dari tanaman ini dapat dikonsumsi dan telah lama dimanfaatkan di dunia kuliner sebagai bahan penyedap dan secara tradisional untuk mengatasi beberapa keluhan kesehatan. Di India, ketumbar dipercaya dapat membantu untuk meredakan gangguan pencernaan serta masalah pernapasan dan saluran kemih. Di beberapa daerah di Pakistan, seluruh tanaman ketumbar digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi perut kembung, disentri, diare, dan muntah. Di sisi lain, ketumbar juga dikenal dengan aroma dan rasanya yang khas sehingga ketumbar sering dipakai dalam industri kuliner sebagai bumbu masakan dan bahan pengawet alami (Mahleyuddin dkk., 2021). Beberapa dekade terakhir, para ilmuwan telah melakukan penelitian terhadap komponen kimia, sifat biologis, dan mekanisme molekuler dari aktivitas biologisnya. Ketumbar telah terbukti memberikan efek farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetik, antikolesterol, antimikroba, antihelmintik, dan antikanker (Hijriah dkk., 2022).

2.4.2 Kandungan Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.)

Buah ketumbar mengandung 84% air, kadar lemak jenuh dan kolesterol rendah, serta kadar tiamin, seng, dan serat tinggi. Selain

itu, biji ketumbar juga dianggap sebagai sumber vitamin, lipid, dan mineral, seperti kalium, kalsium, fosfor, magnesium, natrium, dan seng. Beberapa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak biji ketumbar adalah flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, dan terponin/steroid seperti pada tabel 2.3.

Tabel 2.3 Skrining Fitokimia Senyawa Pada *Coriandrum sativum* L.

Golongan Senyawa	Pereaksi	Pengamatan	Hasil
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl pekat	Terbentuk warna merah jingga	+
Saponin	Akuades	Terbentuk busa stabil	+
Alkaloid	Dragendrof	Terbentuk warna kuning	+
	Mayer	Terbentuk endapan putih	+
Terponin /steroid	Klorofom + asam asetat + asam sulfat pekat	Terbentuk cincin coklat	+
Tanin	Ekstrak + FeCl3	Biru kehitaman	+
Etanol	Ekstrak + Asam sulfat pekat	Tidak bau ester	-

Sumber: Putri dkk., 2023

Flavonoid merupakan senyawa kimia turunan dari 2-*Phenylbenzopyrone*. Senyawa flavonoid memiliki beragam fungsi, yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi, antivirus, antikarsinogenik, antidiabetes, antikanker, antiaging, dan lain sebagainya. Dalam fungsinya sebagai antioksidan yang berperan mencegah efek buruk radikal bebas, flavonoid bekerja melalui tiga mekanisme utama, yaitu menghambat atau memusnahkan pembentukan ROS, mengatur sistem pertahanan tubuh, serta memberikan perlindungan melalui aktivitas antioksidan. Pada proses penghambatan ROS, flavonoid mengaktifkan jalur enzim antioksidan endogen, seperti katalase (Cat), *Superoxide Dismutase* (SOD), dan *Glutathione Peroxidase* (GPx) sehingga pembentukan radikal bebas dapat dicegah (Widiasrani dkk., 2024). Mekanisme penetralan radikal bebas oleh flavonoid dilakukan dengan menyumbangkan satu atom hidrogen (H^+) dari gugus hidroksilnya ($HO\cdot$) ke molekul radikal bebas yang bersifat tidak stabil

(Artati dkk., 2024). Flavonoid dapat mengaktifasi jalur persinyalan yang berperan dalam mekanisme pertahanan sel terhadap stres oksidatif. Selain itu, flavonoid juga memiliki sifat antiinflamasi dengan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi serta menghambat NF-κB, yaitu regulator utama dari respon inflamasi (Cao dkk., 2022).

Ketumbar juga mengandung senyawa saponin. yang secara umum terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu saponin steroid dan saponin triterpenoid. Senyawa ini memiliki berbagai manfaat, yaitu antitumor, antikanker, sitotoksik, immunostimulant, antikolesterol, dan antioksidan (Hasbullah, 2016). Aktivitas antioksidan dari saponin diperoleh melalui kemampuannya dalam menghambat pembentukan superokksida dan intermediet hiperokksida sehingga dapat mencegah kerusakan biomolekuler yang disebabkan oleh radikal bebas (Hasan, 2022).

Alkaloid memiliki berbagai manfaat farmakologis, yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi, antidiare, antidiabetes, antimalaria, dan antibakteri (Ningrum dkk., 2016). Alkaloid memiliki peran sebagai antioksidan karena strukturnya mengandung atom nitrogen. Atom nitrogen ini memiliki pasangan elektron bebas yang dapat berperan dalam menetralkan atau mengurangi aktivitas radikal bebas di dalam tubuh (Hasan dkk., 2022). Sebagai antiinflamasi, dapat menghambat kerja enzim lipoksgenase dan siklooksgenase sehingga dapat mengurangi produksi senyawa leukotrien dan prostaglandin (Ghina dkk., 2023).

Tanin merupakan salah satu metabolit sekunder yang penting pada biji ketumbar. Dalam dunia kesehatan, tanin memiliki berbagai aktivitas farmakologis, yaitu sebagai antidiare, antioksidan, antibakteri, dan astringen. Sebagai antioksidan, tanin berperan dalam mengurangi efek

peradangan. Antioksidan bekerja dengan cara menghambat oksigen yang mengakibatkan pengurangan pada pembentukan senyawa hidrogen peroksida (H_2O_2) dan memperlambat produksi senyawa hidroksil ($HO\cdot$) dan asam hipoklorit ($HOCl$) (Ghina dkk., 2023).

2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan coba merupakan hewan yang secara khusus dikembangbiakkan dan dipelihara untuk tujuan penelitian ilmiah dan uji coba laboratorium. Di antara berbagai jenis hewan yang digunakan, tikus putih (*Rattus norvegicus*) telah menjadi salah satu model hewan coba yang paling umum digunakan dalam penelitian biomedis selama bertahun-tahun. Penggunaannya didasarkan pada beberapa alasan ilmiah yang kuat, antara lain karena kesamaan aspek fisiologis, genetik, dan anatomi dasar antara tikus dan manusia. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen di mana 98% gen manusia memiliki gen sebanding dengan gen tikus. Selain itu, tikus memiliki kemampuan berkembang biak yang tinggi, dan ukuran tubuh yang ideal untuk dilakukan eksperimen (Dju, 2020; Rejeki dkk., 2018).



Gambar 2.17 *Rattus norvegicus*

Sumber: Wati, 2024

Tabel 2.4 Klasifikasi Taksonomi *Rattus norvegicus*

Nama Saintifik	<i>Rattus novergicus</i>
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Subfilum	Vertebrata
Kelas	Mammalia
Ordo	Rodentia
Famili	Murinae
Genus	Rattus
Spesies	<i>Rattus novergicus</i>

Sumber: Tandi dkk., 2017

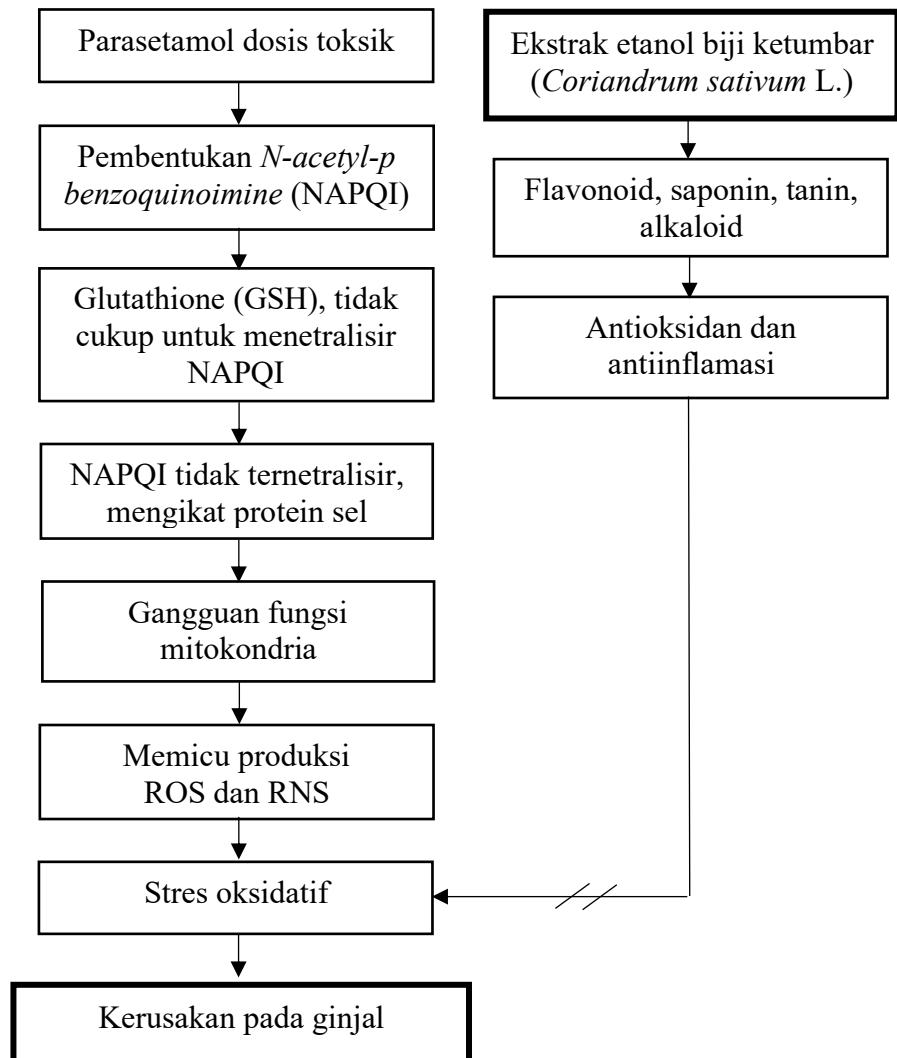
Secara morfologis, tikus putih laboratorium memiliki karakteristik khas, seperti hidung yang tumpul, berat tubuh berkisar antara 150 sampai 600 gram, serta panjang tubuh antara 18 sampai 25 sentimeter. Ekor dan telinganya relatif kecil, masing-masing berukuran sekitar 20–23 mm. Bentuk kepala dan batang tubuh tikus juga memperlihatkan ciri khas tergantung pada strain atau varietasnya (Masala dkk., 2020).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki kemampuan visual yang terbatas, termasuk penglihatan yang kurang tajam dan ketidakmampuan membedakan warna. Meskipun demikian, kekurangan ini dikompensasi dengan kepekaan tinggi pada indra lainnya, terutama penciuman, pendengaran, dan sentuhan. Dalam aktivitas sehari-harinya, terutama pada malam hari, tikus sangat mengandalkan *vibrissae* (kumis) dan rambut tubuhnya yang sensitif terhadap getaran dan gerakan di sekitarnya. Struktur tersebut sangat berperan dalam membantu tikus bernaligasi dan mengenali lingkungan dalam kondisi pencahayaan rendah (Amir & Elliyanti, 2020).

Tingkat reproduksi tikus putih sangat tinggi. Tikus betina mencapai kematangan seksual pada usia sekitar 1,5 sampai 5 bulan. Setelah proses perkawinan, masa kehamilan berlangsung selama kurang lebih 21 hari. Dalam satu siklus kelahiran, seekor tikus betina mampu melahirkan rata-rata 8 anak. Selain itu, dalam waktu 48 jam pasca melahirkan, tikus betina dapat kembali memasuki masa estrus dan dibuahi sehingga memungkinkan terjadinya kehamilan berikutnya meskipun masih dalam masa menyusui. Dengan kemampuan ini, seekor tikus betina dapat melahirkan hingga empat kali dalam setahun yang diperkirakan dapat menghasilkan sekitar 32 keturunan per tahun. Kemampuan reproduksi yang sangat cepat dan efisien inilah yang menjadikan tikus sebagai salah satu hewan model yang sering digunakan dalam penelitian biomedis dan toksikologi (Amir & Elliyanti, 2020).

Tikus galur Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) merupakan strain yang pertama kali dikembangkan sekitar tahun 1925 oleh Robert Worthington Dawley (1897–1949), seorang ahli kimia fisik dari Universitas Wisconsin. Pengembangan awal strain ini dilakukan dengan mengawinkan seekor tikus jantan berkerudung tunggal (memiliki tubuh berwarna putih dan kepala hitam) dengan enam tikus betina albino. Dari segi morfologi, tikus galur Sprague Dawley memiliki tubuh yang lebih besar, kepala lebih panjang dan ramping dibandingkan dengan strain Wistar, serta ekor yang sama panjang atau lebih panjang dari tubuhnya. Berat tubuhnya berkisar antara 250 hingga 520 gram. Selain itu, strain ini dikenal memiliki sistem reproduksi yang stabil dan karakter yang jinak, sehingga lebih mudah untuk ditangani (Schröder dkk., 2020).

2.6 Kerangka Teori



Keterangan:

[] : Variabel yang diteliti

[] : Variabel yang tidak diteliti

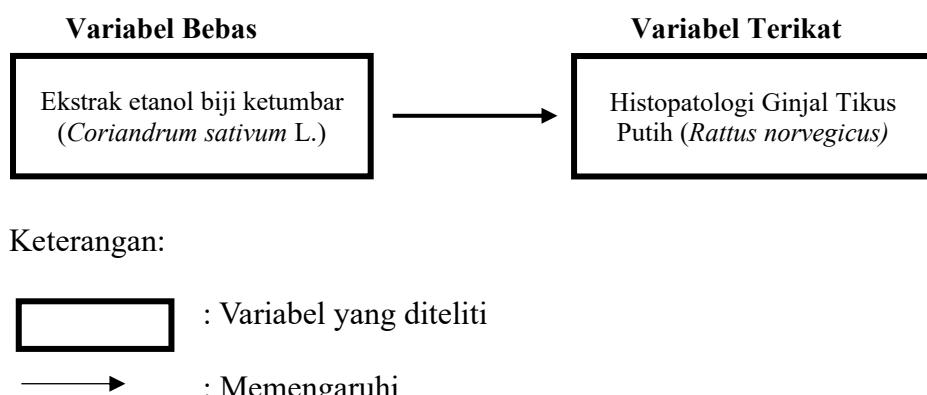
→ : Memengaruhi

⤒ : Menghambat

Gambar 2.18 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka penelitian yang ditampilkan pada gambar 2.19 secara skematis menggambarkan bagaimana pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) memengaruhi tingkat kerusakan histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang telah diinduksi dengan parasetamol. Kerangka penelitian secara skematis digambarkan sebagai berikut:



Gambar 2.19 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Ho: Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap kerusakan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.
2. H1: Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap kerusakan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium dengan pendekatan *randomized post-test only control group design*. Pendekatan ini dilakukan dengan membandingkan hasil antara kelompok tanpa perlakuan (kelompok kontrol) dan kelompok perlakuan setelah perlakuan diberikan.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini berlangsung dari bulan September hingga November 2025. Determinasi tumbuhan dan pembuatan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley dilakukan di *Animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terminasi, pembuatan, dan pengamatan preparat ginjal tikus dilakukan di Balai Veteriner Provinsi Lampung. Validasi hasil pengamatan preparat ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley secara mikroskopis dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley. Sampel yang digunakan

adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

1. Kriteria Inklusi:
 - a. Berat badan tikus berkisar 200-300 gram
 - b. Berusia sekitar 13-15 minggu

2. Kriteria Eksklusi:
 - a. Tikus dalam keadaan sakit (gerak tidak aktif, mata tidak jernih, tidak mau makan, rambut rontok, dan kelainan anatomis).
 - b. Terdapat penurunan berat badan secara drastis lebih dari 10% setelah masa adaptasi di *Animal house*.
 - c. Tikus mati selama masa perlakuan.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, dua kelompok adalah kelompok kontrol dan tiga kelompok lainnya adalah kelompok perlakuan.

1. Besar Sampel

Untuk menghitung besar sampel pada penelitian ini digunakan rumus Federer (1963), yaitu sebagai berikut:

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

Keterangan:

t = jumlah perlakuan

n = jumlah tikus tiap kelompok

Berdasarkan rumus di atas, maka didapatkan nilai n , yaitu:

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \approx 5$$

Jadi, jumlah minimum hewan coba yang diperlukan untuk setiap kelompok perlakuan adalah sebanyak 5 ekor sehingga dalam penelitian ini diperlukan 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dari galur Sprague Dawley sebagai subjek uji coba. Namun, untuk mengantisipasi kemungkinan terjadinya kematian hewan uji atau kegagalan teknis dalam proses eksperimen, maka dilakukan penyesuaian tambahan terhadap jumlah hewan coba dengan *drop out* diperkirakan sebesar 10% (do=0,1) menggunakan rumus berikut:

$$n_{do} = \frac{n}{(1-do)}$$

Keterangan:

n_{do} = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

do = perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Berdasarkan rumus di atas, maka didapatkan nilai n_{do} , yaitu:

$$n_{do} = \frac{n}{(1-do)}$$

$$n_{do} = \frac{5}{(1-0,1)}$$

$$n_{do} = 5,56$$

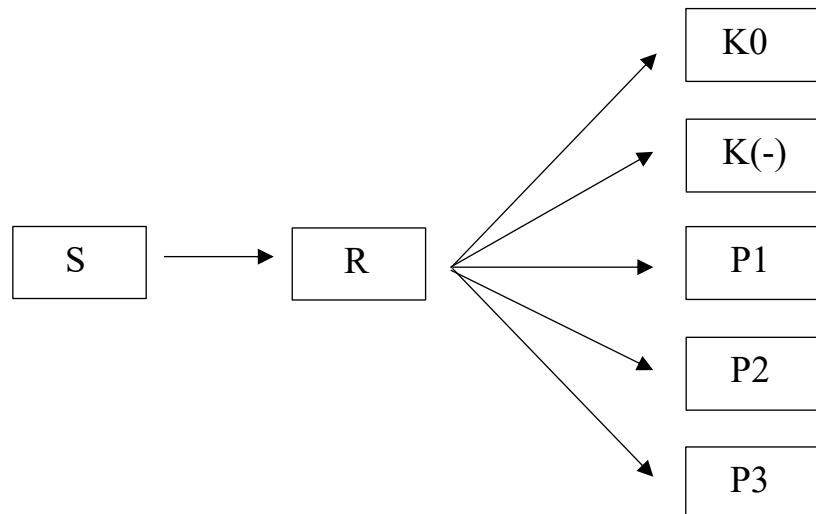
$$n_{do} \approx 6$$

Dengan demikian, penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 5 ekor tikus per kelompok percobaan dan ditambahkan 1 ekor tikus setiap kelompok untuk mengantisipasi terjadinya kematian hewan uji atau kegagalan teknis dalam proses eksperimen sehingga total sampel yang digunakan untuk masing-masing kelompok percobaan adalah 6 ekor, maka penelitian ini setidaknya

menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley sebanyak 30 ekor.

3.3.3 Teknik sampling

Pada penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling*. yaitu mengelompokkan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak atau randomisasi karena anggota populasi hewan uji disediakan dengan cara yang sama dan memiliki karakteristik yang homogen sebagai berikut:



Keterangan:

S: sampel

R: randomisasi

K: kontrol

P: perlakuan

Kelompok perlakuan:

- 1) Kelompok kontrol normal (K0) yaitu kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan apapun hanya diberi pakan standar dan minum setiap hari.

- 2) Kelompok kontrol negatif (K-) yaitu kelompok tikus yang diinduksi parasetamol dosis 360 mg/kgBB, tanpa diberi ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) selama 10 hari.
- 3) Kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu kelompok tikus yang diberi ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) 62,5 mg/kgBB kemudian diinduksi parasetamol dosis 360 mg/kgBB selama 10 hari.
- 4) Kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu kelompok tikus yang diberi ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) 125 mg/kgBB kemudian diinduksi parasetamol dosis 360 mg/kgBB selama 10 hari.
- 5) Kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu kelompok tikus yang diberi ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) 250 mg/kgBB kemudian diinduksi parasetamol dosis 360 mg/kgBB selama 10 hari.

3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan hewan uji coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley sebanyak 30 ekor dipilih secara acak dengan karakteristik yang sama dan dibagi menjadi 5 kelompok sebagai objek penelitian. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *randomized post-test only control group design* sehingga memungkinkan peneliti untuk mengukur dan membandingkan pengaruh perlakuan terhadap kelompok yang diberikan perlakuan dengan kelompok kontrol. Selanjutnya, peneliti mengamati perubahan yang terjadi pada gambaran histologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol 360 mg/kgBB tanpa diberikan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) dengan tikus yang diberikan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) dosis 62,5 mg/kgBB, 125 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.).

3.5.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.

3.6 Definisi Operasional

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 ekstraksi biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i> L.) yang diproses di Laboratorium Botani FMIPA Unila.	Neraca Analitik dan sputit	Ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i> L.) ditimbang sesuai dengan dosis yang akan diberikan pada tikus secara bertingkat, yaitu: P1 = 62,5 mg/kgBB/hari, P2 = 125 mg/kgBB/hari, P3 = 250 mg/kgBB/hari (Ifora dkk., 2021)	Dosis ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i> L.)	Kategorik
Gambaran Histo-patologi Ginjal Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)	Kerusakan jaringan ginjal yang terjadi akibat pemberian parasetamol yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang, degenerasi sel, pemendekan sel, nekrosis, dan pelebaran spantium bowman	Mikroskop cahaya	Gambaran kerusakan ginjal tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) dilihat dengan cara mengamati sediaan histopatologi menggunakan mikroskop pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 400x dimana setiap lapang pandang dinilai kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjalnya. Jumlah skor kerusakan diperoleh dari penjumlahan skor yang paling tinggi dari kerusakan glomerulus dan tubulus, kemudian dirata-ratakan (Choirunnisa, 2023)	Kerusakan glomerulus 0 = Gambaran Normal 1 = Infiltrasi sel radang 2 = Pelebaran spantium bowman 3 = Nekrosis Kerusakan Tubulus 0 = Gambaran normal 1 = Infiltrasi sel radang 2 = Degenerasi sel tubulus 3 = Pemendekan sel tubulus atau dilatas lumen tubulus 4 = Nekrosis	Numerik

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat Penelitian

1. Kandang hewan coba
2. Tempat makan dan minum hewan uji
3. Timbangan untuk mengukur berat badan tikus (dalam satuan gram)
4. Penutup kandang dari anyaman kawat
5. Masker
6. *Handscoen*
7. Spuit 1cc, 3cc, dan 5cc
8. Sonde lambung
9. Spidol

3.7.2 Alat Pembuatan Ekstrak

1. Mesin penggiling
2. *Beaker*
3. Toples kaca atau wadah tertutup
4. Gelas ukur
5. *Funnel*
6. Kertas saring
7. *Rotatory Evaporator*
8. Batang pengaduk
9. Neraca analitik

3.7.3 Alat Pembuatan Preparat

1. Minor set untuk membelah perut tikus (laparotomi)
2. Spuit
3. *Object glass*
4. *Cover glass*
5. Kasa steril
6. *Waterbath*
7. *Tissue cassette*
8. *Embedding cassette*
9. *Rotary microtome*
10. *Platening tabel*
11. Toples kaca
12. *Staining rack*
13. *Staining jar*
14. *Histoplast*
15. *Paraffin dispenser*
16. Mikroskop cahaya

3.7.4 Bahan Penelitian

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley
2. Makan dan minum tikus
3. Parasetamol dengan dosis 360 mg/kgBB
4. Ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) dengan dosis 62,5 mg/kgBB, 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB.
5. Akuades
6. Sekam

3.7.5 Bahan Pembuatan Ekstrak

1. Biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*)
2. Etanol 96%.

3.7.6 Bahan Pembuatan Preparat

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Kloroform | 5. Alkohol |
| 2. <i>Neutral Buffer</i> | 6. Larutan |
| <i>Formalin</i> (NBF) | Hematoxylin Eosin |
| 10% | 7. Akuades |
| 3. <i>Xylol</i> | 8. <i>Entellan</i> |
| 4. Parafin | |

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Ethical Clearence

Penelitian ini diawali dengan pengajuan izin etik (*ethical clearance*) kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai bentuk persetujuan resmi untuk pelaksanaan penelitian yang melibatkan hewan uji. Izin ini diperoleh untuk mendapatkan izin etik penelitian menggunakan 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dari galur Sprague Dawley sebagai subjek penelitian.

3.8.2 Tahap Persiapan

1. Persiapan Hewan Coba

a. Pengadaan Hewan Coba

Hewan uji diperoleh dari Peternakan Tikusputih.id yang berlokasi di Kota Garut.

b. Aklimatisasi Hewan Uji

Sebelum perlakuan diberikan, hewan uji harus diadaptasikan terlebih dahulu dengan tempat tinggal dan lingkungan baru atau disebut sebagai aklimatisasi. Masa adaptasi ini bertujuan untuk mengurangi stres akibat perubahan lingkungan yang dapat memengaruhi keseimbangan fisiologis dan metabolisme tubuh. Aklimatisasi hewan uji dilakukan selama 7 hari di *Animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terdapat 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley. Tikus-tikus ini dipelihara dalam kandang berukuran 40 x 60 cm yang tertutup kawat dan beralaskan sekam. Menurut *National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (2011), luas area kandang per ekor hewan untuk mencit dan tikus tertera pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Luas Area Kandang per Ekor Hewan Uji Coba

Hewan Uji	Berat Badan (g)	Luas Kandang Minimal (cm ²)	Tinggi Kandang Minimal (cm)
Mencit	<10	40	15
	10-15	55	15
	15-25	80	15
Tikus	<100	110	20
	100-200	150	20
	200-300	190	20
	300-400	260	20

Sumber: Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2021

Oleh karena itu, dalam penelitian ini untuk satu kandangnya dapat berisi lebih dari 5 ekor. Ruangan yang digunakan harus dijaga kebersihannya dan memenuhi persyaratan suhu, kelembapan, dan cahaya yang sesuai standar, yaitu suhu ruangan sekitar $22^{\circ} + 3^{\circ}$ C, kelembapan relatif 30-70%, serta penerangan 12 jam terang 12 jam gelap. Selain itu, ketersediaan makan dan minum serta perawatan standar juga perlu diperhatikan (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2021).

c. Randomisasi Hewan Uji

Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengelompokkan hewan uji sesuai dengan kelompok perlakuan. Tikus dikelompokkan ke dalam 5 kandang secara acak, kemudian tiap kandang diberi label nama kelompok perlakuan.

2. Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

a. Determinasi Tanaman

Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) didapatkan dari pertanian ketumbar di Kecamatan Sekincau, Kabupaten Lampung Barat, Lampung. Sebelum pembuatan ekstrak, tanaman terlebih dahulu dilakukan determinasi di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung. Determinasi dilakukan untuk memastikan klasifikasi spesifik dari tanaman tersebut.

b. Pembuatan Simplisia Biji Ketumbar

- 1) Sebanyak 500 gram biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terlebih dahulu dicuci menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran atau partikel asing yang mungkin menempel pada permukaan biji.
- 2) Biji ketumbar dikeringkan. Proses pengeringan ini penting untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme dan memudahkan proses penghalusan.

- 3) Biji ketumbar dihancurkan menggunakan mesin penggiling hingga didapatkan serbuk yang lebih halus (simplisia) (Putri dkk., 2023).

c. Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

- 1) Ekstraksi menggunakan metode maserasi, yaitu dengan memasukkan serbuk kering simplisia biji ketumbar 500 gram ke dalam toples kaca tertutup dan direndam dengan pelarut etanol 96% 5 liter dengan rasio 1:10.
- 2) Pelarut Etanol dengan konsentrasi 96% dapat menarik berbagai senyawa polar seperti flavonoid, saponin, tanin, dan terponoid yang terdapat dalam kandungan biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) larut secara optimal ke dalam pelarut hingga tercampur homogen.
- 3) Proses perendaman dilakukan selama 3x 24 jam pada suhu ruang dan sesekali diaduk setiap harinya.
- 4) Dilanjutkan proses remerasasi selama 2 x 24 jam dan sesekali diaduk setiap harinya.
- 5) Campuran simplisia dan etanol 96% disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan bagian cair (maserat) yang mengandung senyawa terlarut dari residu serbuk.
- 6) Diuapkan menggunakan alat *rotary evaporator* pada suhu berkisar antara 40-60°C. Proses penguapan ini bertujuan untuk menghilangkan pelarut etanol sehingga diperoleh ekstrak kental yang mengandung senyawa-senyawa aktif dari biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) (Putri dkk., 2023).

3.8.3 Tahap Pengujian

1. Prosedur Pemberian Parasetamol

Dosis maksimal parasetamol untuk manusia adalah 4.000 mg per hari. Penelitian ini memberikan parasetamol dalam bentuk sediaan sirup dengan kandungan 120 mg/5ml (Netto : 60 ml). Parasetamol

dalam bentuk cair, lebih mudah dikonsumsi, lebih cepat terlarut dan diserap tubuh, serta memudahkan pemberian dosis dalam jumlah yang lebih besar (Rahmawati dkk., 2022). Dosis paracetamol disesuaikan dengan persamaan yang dikemukakan oleh Laurence dan Bacharach (1964), sebagai berikut:

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

Menurut persamaan tersebut, faktor konversi untuk manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 gram adalah 0,018 sehingga didapatkan:

$$Dosis\ tikus\ =\ 4.000\ mg\ \times\ 0,018 : 0,2\ kgBB$$

$$Dosis\ tikus\ =\ 72\ mg : \frac{200}{1.000}$$

$$Dosis\ tikus\ =\ 360\ mg/kgBB$$

Jika, paracetamol diberikan sediaan sirup dengan kandungan 120 mg/ 5 ml, maka volume yang dapat diberikan kepada tikus agar dosis yang diberikan menjadi 72 mg adalah sebagai berikut:

$$\frac{120\ mg}{5\ ml} = \frac{72\ mg}{x\ ml}$$

$$120x = 360$$

$$x = 3\ ml$$

Jadi, volume paracetamol yang diberikan pada tikus dengan berat badan 200 gram adalah 3 ml dan diberikan 1 kali secara oral selama 10 hari dengan menggunakan sonde lambung. Pemberian volume tersebut masih dapat ditoleransi karena kapasitas volume normal lambung tikus secara umum yaitu 2,5 ml – 5 ml (Boucard dkk., 1982).

2. Prosedur Pemberian Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

Penelitian yang dilakukan oleh Ifora (2021) menyebutkan bahwa dosis 125 mg/kgBB daun ketumbar memiliki efek antiinflamasi. Dosis ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) untuk setiap kelompok perlakuan adalah sebagai berikut:

- 1) Dosis untuk tiap tikus P1

$$\frac{1}{2} \times 125 \text{ mg} = 62,5 \text{ mg/kgBB}$$

$$X = \frac{62,5 \text{ mg/kgBB}}{1.000 \text{ gr}} \times 200 \text{ gram} = 12,5 \text{ mg}$$

- 2) Dosis untuk tiap tikus P2

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

$$X = \frac{125 \text{ mg/kgBB}}{1.000 \text{ gr}} \times 200 \text{ gram} = 25 \text{ mg}$$

- 3) Dosis untuk tiap tikus P3

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

$$X = \frac{250 \text{ mg/kgBB}}{1.000 \text{ gr}} \times 200 \text{ gram} = 50 \text{ mg}$$

Pelarut disesuaikan dengan pemberian kapasitas maksimum lambung hewan coba secara peroral dan disesuaikan dengan berat badan hewan coba dengan melihat batas maksimal pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Batas Maksimal untuk Rute Tiap Pemberian pada Hewan Coba
(M. Boucard dkk., 1981-1982)

Hewan Coba	Batas Maksimal (ml) untuk Tiap Rute Pemberian				
	IV	IM	IP	SK	PO
Mencit (20-30 g)	0,5	0,05	1,0	0,5-1,0	1,0
Tikus (200 g)	1,0	0,1	2,0-5,0	2,0-0,5	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

Berdasarkan pada tabel di atas, untuk tikus dengan berat badan 200 gram maka volume maksimal untuk pemberian secara peroral adalah 5 ml. Sedangkan, volume pemberian ideal adalah setengah dari volume maksimal, maka volume yang dapat diberikan ke tikus dengan berat badan 200 gram sebesar 2,5 ml asalkan tidak melebihi dari volume maksimal yaitu 5 ml. Volume yang diberikan dihitung dengan konsentrasi 25 mg/1 ml:

- 1) Volume yang diberikan pada P1 = $\frac{12,5 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,5 \text{ ml}$
- 2) Volume yang diberikan pada P2 = $\frac{25 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1 \text{ ml}$
- 3) Volume yang diberikan pada P3 = $\frac{50 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 2 \text{ ml}$

Maka, volume pemberian setiap kelompok perlakuan adalah:

- 1) P1 = 0,5 ml x 5 ekor x 10 hari = 25 ml
- 2) P2 = 1 ml x 5 ekor x 10 hari = 50 ml
- 3) P3 = 2 ml x 5 ekor x 10 hari = 100 ml

$$\text{Total} = 25 \text{ ml} + 50 \text{ ml} + 100 \text{ ml} = 175 \text{ ml} \sim 200 \text{ ml}$$

Selanjutnya, digunakan rumus pengenceran sebagai berikut:

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

Keterangan:

V_1 = Volume awal larutan ekstrak (ml)

C_1 = Konsentrasi awal larutan ekstrak (mg/ml)

V_2 = Volume hasil ekstraksi (ml)

C_2 = Konsentrasi hasil ekstrak (mg/ml)

Jika, konsentrasi awal ekstrak adalah 1.000mg/ml dan volume ekstrak yang dibuat dengan konsetrasi 25mg/ml adalah 200 ml, maka volume awal larutan yang diperlukan adalah sebagai berikut:

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

$$V_1 \times 1.000 \text{ mg/ml} = 200 \text{ ml} \times 25 \text{ mg/ml}$$

$$V_1 = 5 \text{ ml}$$

Jadi, pada volume 5 ml larutan ekstrak etanol biji ketumbar ditambahkan dengan akuades sampai menjadi larutan dengan volume 200 ml.

3.8.4 Terminasi Hewan Coba

Pada hari ke-11, dilakukan terminasi pada tikus dengan prosedur anestesi menggunakan kloroform. Prosedur tersebut menyebabkan tikus kehilangan kesadaran. Setelah diberikan anestesi, dilakukan prosedur *euthanasia* dengan cara dislokasi tulang leher tikus untuk memastikan tikus benar-benar sudah mati. Kemudian, dilakukan pembedahan pada bagian abdomen dengan *scalpel* untuk mengambil sampel organ ginjal untuk selanjutnya digunakan dalam pemeriksaan histologi secara mikroskopis. Pada akhirnya, tikus yang telah mengalami prosedur *euthanasia* dikumpulkan dan dikuburkan sesuai dengan prosedur etis penanganan hewan laboratorium (Krissanti dkk., 2023).

3.8.5 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal Tikus dan Pewarnaan

Prosedur pembuatan preparate histologi pada ginjal tikus dilakukan dengan sebagai berikut:

1) Fiksasi

Spesimen berupa potongan organ ginjal difiksasi dengan menggunakan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% selama 12-48

jam untuk mencegah pembusukan hingga konsistensi organ mengeras dan mudah untuk dijadikan sediaan irisan yang tipis.

2) *Trimming*

Untuk mendapatkan preparat yang sesuai yaitu tidak terlalu tebal, maka pemotongan (*trimming*) dilakukan dengan ukuran $\pm 0,2\text{-}0,3$ cm. Kemudian, sampel dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

3) Dehidrasi

Proses ini dilakukan untuk menghilangkan cairan yang terdapat di dalam jaringan sehingga jaringan nantinya dapat diisi dengan reagen lainnya. Proses ini dilakukan dengan meletakkan *tissue cassette* di atas kertas tisu. Kemudian, organ ginjal didehidrasi dengan alkohol 70%, 80%, 96%, dan alkohol absolut dengan waktu masing-masing selama 2 jam.

4) *Clearing*

Proses ini dilakukan untuk mengeluarkan alkohol dari jaringan yang telah dilakukan saat proses dehidrasi. Proses *clearing* (penjernihan) dilakukan dengan menggunakan *xylol* I, II, dan III dengan masing-masing selama 1 jam.

5) *Impregnation* (infiltrasi)

Reagen yang digunakan dalam proses ini adalah parafin I, II, dan III dengan masing-masing selama 1 jam.

6) *Embedding*

Proses penanaman (*embedding*) ini dilakukan untuk mempermudah pemotongan dengan menggunakan mikrotom. Isi *embedding cassette* dengan parafin yang sudah dicairkan. Jaringan yang sudah diinfiltasi dimasukkan ke dalam *embedding cassette* yang berisi cairan parafin dan tekan jaringan sampai menempel ke dasar cetakan. Kemudian, tunggu hingga parafin membeku dan keluarkan dari cetakan. Semua proses tersebut dilakukan secara bertahap dalam waktu satu hari.

7) *Cutting*

Pemotongan (*cutting*) di area yang dingin. Sebelum proses pemotongan dimulai, dinginkan blok di dalam lemari es. Blok yang sudah dingin dipotong menggunakan *rotary microtome* dengan ketebalan irisan sekitar $0,5 \mu\text{m}$. Pilih lembaran potongan yang berkualitas tinggi dan apungkan di atas air. Selanjutnya, lembaran jaringan dipindahkan ke dalam *water bath* bersuhu 60°C selama beberapa detik hingga pita parafin mengembang sempurna. Kemudian, letakkan pada *object glass* dan masukkan ke dalam inkubator bersuhu 37°C selama 24 jam hingga jaringan melekat dengan sempurna.

8) *Staining* (pewarnaan) dengan Hematoksilin Eosin

Setelah jaringan melekat dengan sempurna pada *object glass*. Selanjutnya, preparat secara berurutan dimasukkan ke dalam zat kimia berikut dengan waktu tertentu.

- a. Deparafinasi dengan *xylol* I, II, dan III dengan masing-masing selama 5 menit
- b. Rehidrasi dengan alkohol absolut, alkohol 96%, alkohol 80%, dan alkohol 70% dengan masing-masing selama 5 menit
- c. Bilas dengan akuades selama 1 menit
- d. Pewarnaan dengan Harris Hematoxylin selama 15 menit
- e. Bilas dengan akuades kembali selama 1 menit
- f. Pemberian pewarnaan eosin selama 15 detik hingga 1 menit.
- g. Dehidrasi dengan alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 96%, dan alkohol absolut masing masing 5 kali celup
- h. Penjernihan dengan *xylol* I,II, dan III masing-masing selama 5 menit

9) *Mounting*

Preparat diletakkan di atas kertas tisu pada permukaan datar. Kemudian, ditetesi dengan *entellan*, lalu ditutup dengan *cover*

glass dan dipastikan tidak ada gelembung udara yang terbentuk (Darmayanti dkk., 2020; Apriani dkk., 2023).

3.8.6 Pengamatan dan Pembacaan Preparat Histopatologi Ginjal

Pengamatan preparat histologi ginjal diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pengamatan jaringan dilakukan oleh peneliti dan dikonsultasikan dengan pembimbing ahli. Penilaian terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal diambil dari modifikasi penilaian berdasarkan penelitian Choirunnisa (2023) dengan menilai 5 lapang pandang. Gambaran kerusakan ginjal dinilai melalui gambaran kerusakan sel tubulus dan glomerulus ginjal. Skor kerusakan pada glomerulus dan tubulus dinilai berdasarkan parameter dengan rincian tertera pada tabel 3.4

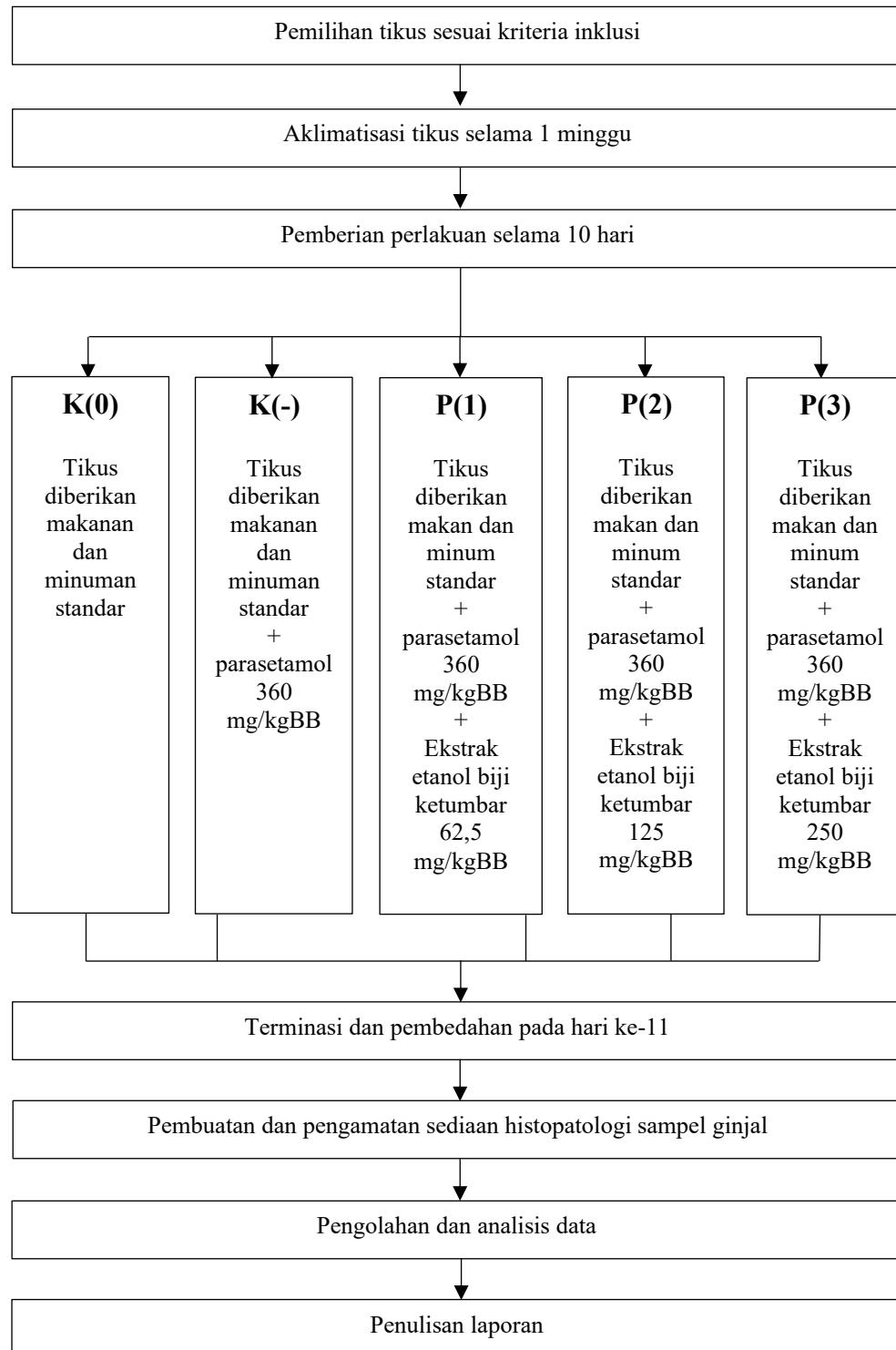
Tabel 3.4 Kriteria Skoring Histopatologi Ginjal

Kriteria	Skor	Deskripsi
Kerusakan glomerulus	0	Gambaran normal
	1	Infiltrasi sel radang
	2	Pelebaran spatiump bowman
	3	Nekrosis
Kerusakan tubulus	0	Gambaran normal
	1	Infiltrasi sel radang
	2	Degenerasi sel tubulus
	3	Pemendekan sel tubulus atau dilatasi lumen tubulus
	4	Nekrosis

Sumber: Choirunnisa, 2023

3.9 Alur Penelitian

Alur penelitian pada penelitian ini tertera pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1 Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan disusun ke dalam bentuk tabel, lalu diolah menggunakan perangkat lunak statistik untuk dianalisis lebih lanjut. Proses pengolahan data dilakukan melalui beberapa tahapan sebagai berikut:

a. *Editing*

Tahap ini melibatkan pemeriksaan kelengkapan data, khususnya hasil pembacaan preparat jaringan untuk memastikan tidak ada data yang terlewat.

b. *Coding*

Data hasil pembacaan preparat kondisi ginjal tikus, dikonversi ke dalam bentuk skor berdasarkan tingkat kerusakan jaringan yang diamati.

c. *Data Entry*

Skor yang telah ditentukan kemudian dimasukkan ke dalam program statistik pada komputer untuk keperluan analisis.

d. *Cleaning*

Dilakukan pemeriksaan ulang terhadap data untuk mengidentifikasi adanya kesalahan dalam skoring, data yang tidak lengkap, atau ketidaksesuaian lainnya.

3.10.2 Analisis Data

3.10.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan suatu variabel tanpa melihat hubungan dengan variabel lain dengan menyajikan data deskriptif berupa mean dan standar deviasi.

3.10.2.2 Analisis Bivariat

Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat yang melibatkan satu variabel bebas berskala kategorik dan satu variabel terikat

berskala numerik. Sebelum dilakukan analisis lebih lanjut, data hasil penelitian dilakukan uji normalitas terlebih dahulu untuk melihat distribusi data penelitian karena jumlah sampel penelitian (n) adalah ≤ 50 , yaitu 30 sehingga uji normalitas yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk* (Dahlan, 2015). Setelah uji normalitas, dilakukan uji varian atau homogenitas dengan *Levene's test*. Hasil analisis didapatkan nilai uji normalitas $p < 0,05$ maka data penelitian tidak terdistribusi normal dan varian tidak homogen sehingga tidak memenuhi syarat uji parametrik. Oleh karena itu, diperlukan transformasi data, tetapi data tetap tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan dengan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji nonparametrik didapatkan data signifikan $p < 0,05$, maka hipotesis dapat diterima dan dilanjutkan dengan analisis *Post-Hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan hasil antar kelompok perlakuan (Dahlan, 2015).

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik yang berasal dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat No.4879/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. Dosis 250 mg/kgBB menunjukkan efek protektif paling optimal terhadap ginjal yang diinduksi parasetamol.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian ini lebih lanjut terhadap uji fitokimia secara kuantitatif dengan metode GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) sehingga diketahui secara pasti berapa kadar senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.).
2. Perlu dilakukan pengukuran aktivitas antioksidan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) secara kuantitatif menggunakan metode DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) sehingga diketahui secara pasti tingkat kekuatan antioksidan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.).
3. Perlu dilakukan pengujian klinis, seperti kadar ureum, kadar kreatinin, dan laju filtrasi glomerulus untuk memperkuat hubungan antara gambaran histopatologis dan fungsi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Alasmari AF. 2021. Cardioprotective and nephroprotective effects of quercetin against different toxic agents. *Pharmaceutical Biology*. 59(1), 1240–1250.
- Alwiyah F, Rudiyanto W, Anggraini DI, Windarti, I. 2024. Anatomi dan fisiologi ginjal: tinjauan literatur. *Jurnal of Medula (Medical Profession Journal of Lampung)*. 14(2):123–130.
- Amir, A, Elliyanti, A. 2020. Perbedaan karakteristik janin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) bunting yang diberi dosis bertingkat timbal asetat. *Jurnal kesehatan tadulako*. 6(3):62-71.
- Amoghimath S, Majagi, SI. 2017. Drug induced kidney disease. *Open Access Journal of Toxicology*. 2(1):1-3.
- Anindyaguna A, Mustofa S, Anggraini DI, Oktarlina RZ. 2022. Drug induced liver injury akibat penyalahgunaan paracetamol. *Jurnal of Medula (Medical Profession Journal of Lampung)*. 12(3): 500–507.
- Anindita V, Susanti, Cania EB, Wulan AJ. 2019. Pengaruh pemberian jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) galur sprague dawley yang diinduksi oleh paracetamol. *Jurnal of Medula (Medical Profession Journal of Lampung)*. 9(3):552-557.
- Apriani E, Lestari DA, Widodo A. 2023. Teknik histologi dan penggunaan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE) dalam pemeriksaan jaringan. *Jurnal Biomedika dan Sains*. 21(1):45–52.
- Artati W, Hasan, ZA, Askar M. 2024. Aktivitas antioksidan dari tiga fraksi pelarut ekstrak daun dandang gendis (EDDG). *Jurnal Media Analis Kesehatan*. 15(2):132-139.
- Asgarpanah J, Kazemivash N. 2012. Fitokimia, farmakologi, dan khasiat obat *Coriandrum sativum* L. *Af J Pharm Pharmacol*. 6:2340–2345.
- Ayoub SS. 2021. Paracetamol (acetaminophen): a familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 8(4):351–371.
- Azmi S. 2014. Gangguan ginjal imbas obat. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Simadibrata M, Setiyanadi B, Syam A. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*.

Edisi VI. Interna Publishing: 2108-2113

- Baponwa O. 2022. Antioxidant mechanism of renal and hepatic failure prevention related to paracetamol overdose by the aqueous extract of amblygonocarpus andongensis stem bark. BioMed Research International.
- Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. 2024. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023: dalam angka. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. 2021. Peraturan badan pengawas obat dan makanan nomor 18 tahun 2021 tentang pedoman uji farmakodinamik praklinik obat tradisional.
- Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. 2011. Pharmacokinetics. Philadelphia: Elsevier.
- Canayakin D, Bayir Y, Baygutalp NK, Karaoglan ES, Atmaca HT, Ozgeris FB, dkk. 2016. Paracetamol induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of nigella sativa. *Pharmaceutical Biology*. 54(10): 2082–2091.
- Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. 2022. Flavonoids in treatment of chronic kidney disease. *Molecules*. 27(2365):1-23.
- Choirunnissa H, Rudiyanto W, Sutarto. 2023. Pengaruh pemberian minuman ringan berkarbonasi terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur sprague dawley. *Jurnal of Medula (Medical Profession Journal of Lampung)*. 13(2):58-67.
- Dari DW, Susilo AI. 2022. Gambaran praktik swamedikasi masyarakat kota bengkulu pada penggunaan obat analgetik antipiretik. *Journal Pharmacopoeia*. 1(2):106–117.
- Dahlan MS. 2015. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Damayanti SI, Hardiany NS, Purwaningsih EH, Dewi S. 2024. Efek ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) sebagai antioksidan terhadap kadar MDA (malondialdehid) pada ginjal tikus obes. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Darmayanti D, Sudjarwo SA, Astuti P. 2020. Efektivitas pewarnaan hematoksilin eosin (HE) dalam identifikasi struktur jaringan pada organ tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kedokteran Hewan*. 14(3):150–155.
- Dewi GP, Nugroho TE. 2016. Pengaruh pemberian analgesik kombinasi paracetamol dan tramadol terhadap kadar kreatinin serum tikus wistar. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 5(4):917-925.

- Dju F. 2020. Uji aktivitas analgesik tunggal dan kombinasi ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidiumguajava* l) dan daun sirsak (*Annonamuricatal*) pada tikus putih jantan yang diinduksi asam asetat (Doctoral Dissertation, Universitas Citra Bangsa).
- Dobrek L. 2023. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. Life. 13(325):1-22.
- Eroschenko VP. 2013. Urinary system in difiore's atlas of histology with functional correlations (11th ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 367-384.
- Fadhilah AN. 2017. Pengaruh obat nyamuk spray dan obat nyamuk one push terhadap gambaran histologi renal tikus (*Rattus Norvegicus*) [Karya Tulis Ilmiah]. Yogyakarta: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. 2021. Paracetamol: a review of guideline recommendations. Journal of Clinical Medicine. 10(15): 1–22.
- Gelis TN, Erwin E, Nazaruddin N, Zainuddin Z, Muttaqie M. 2020. Histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah implan wire material logam. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner. 4(4): 123–130.
- Gerriets V, Anderson J, Patel P, Nappe TM. 2024. Acetaminophen. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- 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(4b):166-172.
- Goodman L, Gilman A, Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. 2018. Goodman & gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Education.
- Hall JE. 2016. Guyton and hall textbook of medical physiology (13th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Handayani K, Suryani D, Lubis LMH. 2021. Perbandingan efektivitas nefroprotektor ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Jurnal Ilmiah Maksitek. 6(2): 120–127.
- Harissya Z, Setiorini A, Rahayu M, Supriyanta B, Asbath, Mahata LE, Anida dkk. 2023. Ilmu biomedik untuk perawat. Jawa Tengah: CV. Eureka Media Aksara.
- Hasbullah, UHA. 2016. Kandungan senyawa saponin pada daun, batang dan umbi tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (ten) Steenis). Planta Tropika Journal of Agro Science. 4(1):20-24.

- Hasan H, Thomas NA, Hiola F, Ramadhani FN, Ibrahim PAS. 2022. Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) dengan metode 1,1-diphenyl-2-picrylhidrazyl (DPPH). Indonesian Journal of Pharmaceutical Education. 2(1):52-66.
- Hijriah R, Sari DP, Nugroho A. 2021. Efek ekstrak daun ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar yang diinduksi merkuri. Jurnal Ilmiah Kedokteran. 13(2):45–51.
- Hilal M, El SR, Ahmed S, Mahmoud, S. 2019. Review on chemistry, pharmacology and toxicity of paracetamol. Sohag Medical Journal. 23(2): 63–69.
- Huang H, Nakamura T, Yasuzawa T, Ueshima S. 2020. Effects of *Coriandrum sativum* L. on migration and invasion abilities of cancer cells. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 66(5):468-477.
- Hussain A, Arif MR, Ahmad A, Fiaz I, Zulfiqar N, Ali MQ, dkk. 2024. Evaluation of leaves, flowers, and seeds of coriander (*Coriandrum sativum* L.) through microwave drying and ultrasonic-assisted extraction, for biologically active component. Journal of food processing and preservation. 2024(1):1-11.
- Ifora I, Sintia B, Srangenge Y. 2021. Pengaruh penghambatan enzim siklooksigenase-2 dan aktivitas antiinflamasi dari ekstrak daun ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). Jurnal kefarmasian indonesia. 11(1):17-24.
- International Society of Nephrology. 2023. ISN-global kidney health atlas: 3rd edition. Brussels: International Society of Nephrology.
- Kanchanasurakit S. 2020. Acetaminophen use and risk of renal impairment: a systematic review and meta-analysis. Kidney Research and Clinical Practice. 39(1): 81–92.
- Kajal A, Singh R. 2020. *Coriandrum sativum* seeds extract mitigate progression of diabetic nephropathy in experimental rats via ages inhibition. PLoS One. 14(3):1–13.
- Katzung BG. 2019. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi VI. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kudose S, Hoshi M, Jain S, Gaut JP. 2018. Renal histopathologic findings associated with severity of clinical acute kidney injury. The American journal of surgical pathology. 42(5): 625–635.
- Khuluq H, Zukhruf N. 2020. Gambaran tingkat pengetahuan swamedikasi analgesik pada masyarakat desa tanjungsari, petanahan, kabupaten kebumen. Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan. 15(2): 50.
- Kodariah L, Wahid AA. 2020. Pengaruh ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum*

- sativum*) terhadap kadar trigliserida dan gambaran histologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi oleh pakan tinggi lemak. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia. 9(1):47–54.
- Kovesdy CP. 2022. Epidemiology of chronic disease : an update 2022. Kidney International Supplements. 12(1): 7-11.
- Krissanti I, Hanifa R, Dwiwina RG. 2022. Efektivitas dan pengaruh kombinasi anestesi *ketamine-xylazine* pada tikus (*Rattus norvegicus*). Gunung Djati Conference Series in Seminar Nasional Biologi (SEMABIO). 18(1):245-252.
- Kumar A, Kumar V, Akouri V, Kumar R, Ali M, Rashmi T, Chand GB, dkk. 2022. Protective efficacy of *Coriandrum sativum* seeds against arsenic induced toxicity in swiss albino mice. Toxicol Res. 38:437-447.
- Kumar V, Abbas A, Aster J. 2015. Robbins basic pathology.9th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Kurniaty, L. 2024. Eksresi obat dalam tubuh. Dalam: Farmakokinetika. Purbalingga: Penerbit CV. Eureka Media Aksara.
- Lakhera A, Ganeshpurkar A, Bansal D, Dubey N. 2015. Chemoprotective role of *Coriandrum sativum* against gentamicin-induced renal histopathological damage in rats. Interdiscip Toxicol. 8(2):99-102.
- Liao J, Lu Q, Li Z, Li J, Zhao Q, Li J. 2023. Acetaminophen induced liver injury: molecular mechanism and treatments from natural products. Frontier in Pharmacology. 14:1122632.
- Mahleyuddin NN, Moshawih S, Ming LC, Zulkifly HH, Kifli N, Loy MJ, dkk. 2021. *Coriandrum sativum* L.: a review on ethnopharmacology, phytochemistry, and cardiovascular benefits. Molecules. 27(209):1-16.
- Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalier A. 2023. An updated review on the metabolite (AM404)-mediated central mechanism of action of paracetamol (acetaminophen): experimental evidence and potential clinical impact. Journal of pain research. 16:1081–1094.
- Masala J, Wahyuni I, Rimbing SC, Lapian HFN. 2020. Karakteristik morfologi tikus hutan ekor putih (*Maxomys hellwandii*) di tangkoko batuangus bitung. Zootec. 40(1): 207-213.
- Méndez Fernández AB, Vergara AM, Olivella SEM., Azancot RM, Soriano CA, Soler RJ. 2023. Cardiorenal syndrome and diabetes: an evil pairing. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 10: 1185707.
- Mescher AL. 2016. Junqueira's basic histology: text and atlas (14th ed.). New York: McGraw-Hill Education.

- Miranti I, Petrina M, Maharani N, Dini I. 2021. The effect of coriander leaf extract towards kidney histopathological features on wistar rat induced by orally administered mercury. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*. 10(4):256–261.
- Mislina S, Purwaningsih A, Melani MSE. 2022. Analisa perubahan kadar hemoglobin pada pasien gagal ginjal kronik (GGK) yang menjalani hemodialisa di rumah sakit annisa cikarang. *Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia*. 2(2): 191–198.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. 2014. *Clinically oriented anatomy* (7th ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mokra D, Mokry J, Barosova R, Hanusrichterova J. 2023. Advances in the use of n-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants Basel*. 12(1713):1-27.
- Muhartono S, Indri W, Diah S, Susanti. 2016. Risiko herbisida diklorida terhadap ginjal tikus putih sprague dawley. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 29(1):43-46.
- Mustofa S, Tarigan CY. 2023. Efek protektif ekstrak kulit batang bakau Rhizophora apiculata terhadap kerusakan histologi paru *Rattus norvegicus* yang diinduksi asap rokok. *Journal Kesehatan*. 14(2): 241-250.
- Nazira S, Thadeus MS, Wahid AA. 2020. Uji efektivitas ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus model hipercolesterolemia diabetes. *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan*. 4(2):357–368.
- Nayaken PO, Hakim AR, Alawiyah T. 2023. Pengaruh metode ekstraksi terhadap kadar alkaloid total ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*). *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*. 6(2):194-200.
- Naglaa AB, Saad HE, Mohammed MM, Ahmed MSH. 2015. Protective effect of curcumin versus n-acetylcystein on acetaminophen induced hepatotoxicity in adult albino rats. *Journal of Cytology & Histology*.
- Netter FH. 2014. *Atlas of human anatomy* (6th ed.). Philadephia: Elsevier.
- Ningrum R, Purwanti E, Sukarsono. 2016. Identifikasi senyawa alkaloid dari batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) sebagai bahan ajar biologi untuk sma kelas X. *Jurnal Pendidikan Biologi IndonesiaI*. 2(3):231-236.
- Nur'amala PI. 2019. Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol buah kecipir (*Psophocarpus tetragonolobus* L) dengan metode DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhidrazyl) (Doctoral dissertation, UIN Raden Intan Lampung).

- Nurfadhila L, Rahmawati M, Fitri NK, Nibullah SG, Windarti W. 2023. Analysis of acetaminophen compounds in biological samples with various methods. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6(3):1221-1237.
- Panggayo AG, Rohmah J. 2024. Aktivitas antioxidant ekstra daun turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) terhadap organ ginjal tikus putih, parameter bun dan kreatinin yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Sidoarjo: Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.
- Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdmann EA dkk. 1995. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: Roles of angiotensin II and osteopontin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 6(4): 1186–1196.
- Pontoan J, Bahri S, Wijayanti R, Khoirunnisa A. 2024. Kajian pengetahuan dan perilaku masyarakat terhadap swamedikasi *common cold* di bandar lampung. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 5(4):13059-13069.
- Purwati S. 2018. Analisa faktor risiko penyebab kejadian penyakit gagal ginjal kronik (GGK) di ruang hemodialisa RS dr. Moewardi. *Jurnal Keperawatan Global*. 3(1): 15–27.
- Purwitasari R. 2016. Efek nefroprotektif ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap nefrotoksitas yang diinduksi asetaminofen. Naskah Publikasi. Pontianak : Fakultas Kedokteran Universitas Tanjung Pura.
- Pusmarani J. 2023. Efek nefroprotektif kulit pisang raja (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) terhadap kadar kreatinin tikus yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*. 9(1):119–124.
- Puspitasari D, Bellatasie R, Ifora I. 2021. Anti-inflammatory properties of *Coriandrum sativum* L.: A review. *International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences (IRJPMS)*. 4(2): 34–38.
- Putri DA. 2023. Skrining fitokimia ekstrak etanol 96% biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.). Seminar Nasional Prodi Farmasi UNIPMA (SNAPFARMA).107–111.
- Rachmani EPN. 2018. Aktivitas antioksidan fraksi flavonoid bebas andrografolid dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata*). *Pharmacy Medical Journal*. 2(1):42–49.
- Rani RE, Handajani F, Nefertiti EP. 2021. Pengaruh pemberian ekstrak kayu manis terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 10(2):142.
- Rahmah AAN. 2023. Pengaruh paparan stres bising terhadap histopatologi organ ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) [Skripsi]. Makasar: Universitas Hasanudin.

- Rejeki PS, Putri EAC, Prasetya RE. 2018. Ovariektomi pada tikus dan mencit. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga.
- Reshi MS, Yadav D, Uthra C, Shrivastava S, Shukla S. 2020. Acetaminophen induced renal toxicity: preventive effect of silver nanoparticles. *Toxicology research*. 9(4), 406–412.
- Robi Y, Kartikawati SM, Muflahati. 2019. Etnobotani rempah tradisional di desa empoto kabupaten sanggau kalimantan barat. *Jurnal Hutan Lestari*. 7(1): 130–142.
- Rosmiati K, Aritonang RS. 2020. Kajian fitokimia dan aktifitas antihiperkolesterolemia ekstrak ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) pada mencit swiss webster. *Media Farmasi*. 16(2):193.
- Schröder H, Moser N, Huggenberger S. 2020. *Neuroanatomy of the mouse: an introduction*. Switzerland: Springer Cham.
- Shafira N, Ayu PR, Susanti. 2019. Potensi bit merah (*Beta vulgaris* L.) Sebagai nefroprotektor dari kerusakan ginjal akibat radikal bebas. *Jurnal of Medula (Medical Profession Journal of Lampung)*. 9(2):322-327.
- Sherwood L. 2018. *Fisiologi manusia dari sel*. Ed 9. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Si Y, Liu L, Zhang Y, Li H, Zhao T, Liu S, dkk. 2024. Magnesium hydride protects against acetaminophen induced acute kidney injury by inhibiting TXNIP/NLRP3/ NF-κB pathway renal failure. 46(1):1-12.
- Sinulingga EY, Simanjuntak NJP, Yunus M. 2024. Uji toksisitas sub kronik ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap fungsi hati dan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 5(3):5852-5858.
- Sobhani Z, Mohtasmani L, Amiri MS, Ramezani M, Emami SA, Gandara JS. 2022. Ethnobotanical and phytochemical aspects of the edible herb *Coriandrum sativum* L. *Journal of Food Science*. 87(4):1386-1422.
- Spence JD, Grosser T, Gerald AF. 2022. Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and hypertension. *Hypertension*. 79(9):1922–1926.
- Sudarma N, Subhaktiyasa IPG. 2021. Analisis kadar paracetamol pada darah dan serum. *Bali Medika Jurnal*. 8(3): 285–293.
- Sudira IW, Merdana IM, Winaya IBO, Pernayasa IK. 2019. Perubahan histopatologi ginjal tikus putih yang diberikan ekstrak sarang semut diinduksi parasetamol dosis toksik. *Buletin Veteriner Udayana*. 11(2):136-142.
- Sunani S, Hendriani R. 2023. Review article: classification and pharmacological

- activities of bioactive tannins. Indonesia Journal of Biological Pharmacy. 3(2):130-136.
- Suwardi F, Noer S. 2020. Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium ascalonicum* L.). In SINASIS (Seminar Nasional Sains). 1(1):117-120.
- Tandi J, Wulandari A, Asrifa A. 2017. Efek ekstrak etanol daun gendola merah (*Basella alba* L.) terhadap kadar kreatinin, ureum, dan deskripsi histologis tubulus ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin. Galenika Journal of Pharmacy. 3(2):93-102.
- Tobar A, Ori Y, Benchetrit S, Milo G, Herman-Edelstein M, Zingerman B, Lev N, Gafter U, Chagnac A. 2015. Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. PloS one. 8(9), e75547.
- Tortora GJ, Derrickson BH. 2022. Principles of anatomy and physiology (16th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons.
- Tommy M, Putra PN, Purnomo SK. 2022. Perbandingan kadar fenolik dan flavonoid ekstrak etanol, daun, batang, dan akar kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Jurnal Pharmacia Mandala Waluya. 1(5):217-231.
- Tumilaar SG, Hardianti A, Dohi H, Kurnia D. 2024. A comprehensive review of radicals, oxidative stress, and antioxidants: overview, clinical applications, global perspectives, future directions, and mechanisms of antioxidant activity of flavonoid compounds. Journal of Chemistry. 2024(1):1-21.
- Yuslianti ER. 2018. Pengantar radikal bebas dan antioksidan. Yogyakarta: Deepublish.
- Wang X, Wu Q, Liu A, Anadón A, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. 2017. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds *in vivo* and *in vitro*. Drug Metabolism Reviews. 49(4):395–437.
- Wati DP, Ilyas S, Yurnadi. 2024. Prinsip dasar tikus sebagai model penelitian. Medan : USU Press.
- Widiasriani AP, Udayani NW, Triansyah GAP, Dewi EMK, Wulandari LWE, Prabandari ASS. 2024. Artikel review: peran antioksidan flavonoid dalam menghambat radikal bebas. Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR). 6(2):188-197.
- Wilmania PF, & Gan S. 2016. Analgesik-antipiretik, analgesik antiinflamasi nonsteroid, dan obat gangguan sendi lainnya. Dalam: Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Balai Penerbit FKUI