

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR
(*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS
HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR
SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

(Skripsi)

Oleh

SYAHNA RIZKIYA QATRUNNADA

2218011008



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR
(*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS
HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR
SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASSETAMOL**

Oleh
SYAHNA RIZKIYA QATRUNNADA

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

Pada
**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa

: **Syahna Rizkiya Qatrunnada**

No. Pokok Mahasiswa

: **2218011008**

Program Studi

: **Pendidikan Dokter**

Fakultas

: **Kedokteran**

Pembimbing 1

: **1. Komisi Pembimbing**

Pembimbing 2

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

NIP 197808052005012003

Linda Septiani, S. Si., M. Sc.

NIP 199009282022032010

2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Pengaji

Ketua

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



Sekretaris

: Linda Septiani, S. Si., M. Sc.



Pengaji

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



2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 19 Desember 2025



SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Syahna Rizkiya Qatrunnada
NPM : 2218011008
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap Gambaran Histopathologis Hepar Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Parasetamol

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

Bandar Lampung, 22 Desember 2025

Mahasiswa,



Syahna Rizkiya Qatrunnada

NPM. 2218011008

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Syahna Rizkiya Qatrunnada, lahir di Pringsewu pada tanggal 22 Februari 2004. Penulis merupakan anak pertama dari Bapak Syahril Barom dan Ibu Siti Nurjanah, serta memiliki seorang adik Perempuan Bernama Syavika Nayla Azmi.

Pendidikan formal penulis dimulai di TK Aisyiyah Bustanul Athfal 1 Pringsewu, kemudian dilanjutkan ke SD Muhammadiyah Pringsewu, MTs Negeri 1 Pringsewu, dan SMA Negeri 1 Pringsewu. Setelah menyelesaikan Pendidikan menengah atas, penulis diterima di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjalani perkuliahan, penulis aktif dalam kegiatan akademik dan organisasi kemahasiswaan. Penulis pernah dipercaya sebagai Asisten Dosen Histologi, membantu dalam kegiatan praktikum. Selain itu, penulis juga aktif sebagai anggota Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang memberikan pengalaman berharga dalam kepemimpinan, kerja sama tim, serta pengabdian kepada masyarakat.

***Karya ini saya persembahkan untuk
Ayah dan Ibu, atas kasih sayang, doa,
dan dukungan tanpa henti”***

– Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya
sesudah kesulitan itu ada kemudahan –

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap Gambaran Histopathologis Hepar Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Parasetamol” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai 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;
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 bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;

6. Linda Septiani, S. Si., M. Sc., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;
7. Dr. dr. Indri Windarti, S. Ked., Sp. PA., selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
8. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
9. Orang tua yang penulis sangat cintai, atas segala kasih sayang, doa, dan dukungan yang tidak ada hentinya dalam setiap proses kehidupan penulis.
10. Adik penulis, Syavika Nayla Azmi dan keluarga besar penulis yang selalu memberikan semangat, doa, dan dukungan kepada penulis.
11. Salva, Early, Kinan, Salma, Lutfiah, dan Manda atas kebersamaan, dukungan, dan semangat yang tidak pernah surut selama menjalani perjalanan panjang dari awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
12. Teman-teman ketumbar, Annisa, Ghina, dan Ruben atas kerja sama, keceriaan, dan kebersamaan selama menjalani setiap tahap penelitian.
13. Safina, Thesa, Lupet, dan Nisa selaku teman masa SMA penulis atas dukungan dan semangat yang diberikan kepada penulis selama menjalani perkuliahan.
14. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
15. Tim Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung yang telah membantu penulis dalam proses penelitian.
16. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini.

17. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses 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

Syahna Rizkiya Qatrunnada

ABSTRACT

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF CORIANDER (*Coriandrum sativum L.*) SEED ETHANOL EXTRACT ON LIVER HISTOPATHOLOGY IN PARACETAMOL INDUCED MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) OF THE SPRAGUE DAWLEY STRAIN

By

SYAHNA RIZKIYA QATRUNNADA

Background: The liver is a vital organ that plays a crucial role in metabolism and detoxification. Exposure to high doses of paracetamol can cause liver damage due to the formation of the toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which triggers oxidative stress and hepatocyte necrosis. One natural ingredient that has the potential to protect the liver is coriander seeds (*Coriandrum sativum L.*), which contain flavonoids, phenolics, and saponins with antioxidant activity.

Methods: This is an experimental study with a post-test only control group design using 25 male Sprague Dawley rats divided into five groups: normal control (KN), negative control (K-) with toxic paracetamol induction of 4000 mg/kgBW/day, and three treatment groups (P1, P2, P3) given coriander seed ethanol extract at doses of 62.5; 125; and 250 mg/kgBW/day for ten days before paracetamol induction. Liver histopathology was performed using HE staining and assessed using the Manja-Roenigk score. Data analysis included the Shapiro-Wilk test, homogeneity test, Welch ANOVA, and post hoc Games-Howell test.

Results: The mean Manja-Roenigk scores for KN, K-, P1, P2, and P3 were 1.04; 1.64; 1.15; 1.09; and 1.04, respectively. There were significant differences between groups ($p < 0.001$), with significant differences between K- and all treatment groups, while the treatment group did not differ significantly from KN.

Conclusion: There was an effect of coriander seed ethanol extract on the liver histopathology of paracetamol-induced male white rats. A dose of 250 mg/kgBW/day provided the most optimal hepatoprotective effect, with liver histology approaching normal.

Keywords: Hepatoprotective, *Coriandrum sativum*, paracetamol, liver histopathology, Sprague Dawley rats

ABSTRAK

EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BIJI KETUMBAR (*Coriandrum sativum* L.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

SYAHNA RIZKIYA QATRUNNADA

Latar Belakang: Hepar merupakan organ vital yang berperan penting dalam proses metabolisme dan detoksifikasi. Paparan parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan hati akibat pembentukan metabolit toksik *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang memicu stres oksidatif dan nekrosis hepatosit. Salah satu bahan alami yang berpotensi melindungi hati adalah biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.), yang mengandung senyawa flavonoid, fenolik, dan saponin dengan aktivitas antioksidan.

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design* menggunakan 25 ekor tikus jantan Sprague Dawley yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-) dengan induksi parasetamol toksik 4000 mg/kgBB/hari, serta tiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) yang diberikan ekstrak etanol biji ketumbar dosis 62,5; 125; dan 250 mg/kgBB/hari selama sepuluh hari sebelum induksi parasetamol. Pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan menggunakan pewarnaan HE dan dinilai dengan skor Manja Roenigk. Analisis data mencakup uji Shapiro-Wilk, uji homogenitas, Welch ANOVA, dan *post hoc* Games-Howell.

Hasil: Rerata skor Manja Roenigk pada KN, K-, P1, P2, dan P3 berturut-turut adalah 1,04; 1,64; 1,15; 1,09; dan 1,04. Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,001$), dengan perbedaan signifikan antara K- dan seluruh kelompok perlakuan, sedangkan kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dibanding KN.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol biji ketumbar terhadap gambaran histopatologis hepar tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol. Dosis 250 mg/kgBB/hari memberikan efek hepatoprotektif paling optimal, dengan struktur histologis hati yang mendekati normal.

Kata Kunci: Hepatoprotektif, *Coriandrum sativum*, parasetamol, histopatologi hepar, tikus Sprague Dawley

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
 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 Institusi	5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat	6
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Hepar	7
2.1.1 Anatomi hepar	7
2.1.2 Histologi hepar	12
2.1.3 Fisiologi hepar	16
2.1.4 Detoksifikasi obat oleh hepar	21
2.2 Parasetamol	23
2.2.1 Definisi	23
2.2.2 Farmakodinamik	24
2.2.3 Farmakokinetik	25
2.2.4 Mekanisme Toksisitas Parasetamol	26
2.3 Biji Ketumbar	27
2.3.1 Morfologi	27
2.3.2 Kandungan Biji Ketumbar	29
2.4 Tikus Putih	31
2.5 Kerangka Teori	34
2.6 Kerangka Konsep	35
2.7 Hipotesis Penelitian	35
 BAB III METODE PENELITIAN	36
3.1 Metode Penelitian	36
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	36
3.3 Subjek Penelitian	36

3.3.1 Populasi.....	36
3.3.2 Sampel Penelitian	37
3.3.3 Teknik sampling	38
3.4 Kriteria Penelitian	39
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	39
3.4.2 Kriteria Ekslusif	40
3.5 Variabel Penelitian.....	40
3.5.1 Variabel Bebas (Independen).....	40
3.5.2 Variabel Terikat (Dependen)	40
3.6 Definisi Operasional	41
3.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	42
3.7.1 Alat penelitian.....	42
3.7.2 Bahan	42
3.8 Prosedur Penelitian	43
3.8.1 Persiapan dan Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Ketumbar.....	43
3.8.2 Persiapan Hewan Coba	45
3.8.3 Pemberian Dosis Parasetamol.....	46
3.8.4 Pemberian Ekstrak Etanol Biji Ketumbar.....	47
3.8.5 Pembuatan Preparat Histopatologi Hepar.....	50
3.8.6 Pengamatan Preparat Histopatologi	52
3.8.7 Alur Penelitian	55
3.9 Analisis Data.....	56
3.10 Etika Penelitian	56
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	 57
4.1 Hasil	57
4.1.1 Hasil Uji Determinasi Tanaman	57
4.1.2 Hasil Rendemen Ekstrak Biji Ketumbar.....	57
4.1.3 Hasil Screening Fitokimia	58
4.1.4 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus	60
4.1.5 Analisis Histopatologi Hepar Tikus.....	65
4.2 Pembahasan.....	69
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	72
 BAB V SIMPULAN DAN SARAN	 74
5.1 Kesimpulan	74
5.2 Saran	74
 DAFTAR PUSTAKA	 75
 LAMPIRAN	 80

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Taksonomi <i>Coriandrum sativum</i> L.	27
2. Taksonomi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	31
3. Definisi Operasional.....	41
4. Batas Maksimal untuk Tiap Rute Pemberian pada Hewan Coba.....	48
5. Hasil Uji Kualitatif Fitokimia.....	58
6. Hasil Skoring Manja Roenigk	65
7 Hasil Uji Normalitas.....	67
8. Uji Homogenitas.....	67
9. Uji Welch ANOVA	68
10. Uji Post-Hoc	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tampak Anterior Hepar	7
2. Letak Hepar	8
3. Facies Visceral Hepar.....	10
4. (a) Lobulus Hepar, (b) Hepatosit dan Sinusoid, (c) Trias Porta.....	12
5. Lobulus Hepar	13
6. Sel Kupffer di Lobulus Hepar	14
7. Sel Kupffer dengan Pewarnaan Tinta India	15
8. Serat Retikular dengan Pewarnaan Perak.....	16
9. <i>N-acetyl-p-benzoquinoneimine</i> (NAPQI).....	26
10. Tanaman Ketumbar	27
11. Biji Ketumbar	29
12. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	31
13. Kerangka Teori.....	34
14. Kerangka Konsep	35
15. Teknik sampling	38
16. Alur penelitian.....	55
17. Struktur Histologi Hepar Tikus Kelompok KN	60
18. Struktur Histologi Hepar Tikus Kelompok K-	61
19. Struktur Histologi Hepar Tikus Kelompok P1	62
20. Struktur Histologi Hepar Tikus Kelompok P2.....	63
21. Struktur Histologi Hepar Tikus Kelompok P3	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Penelitian di Lab. Botani FMIPA Unila	81
2. Hasil Determinasi Tanaman	82
3. Hasil Uji Skrining Fitokimia	84
4. Surat Persetujuan Etik	85
5. Surat Izin Penelitian Balai Veteriner.....	86
6. Surat Balasan Izin Melakukan Penelitian di Balai Veteriner	87
7. Surat Keterangan Sehat Hewan.....	88
8. Dokumentasi Selama Penelitian.....	89
9. Analisis Statistik.....	95

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Swamedikasi atau pengobatan sendiri adalah melakukan pengobatan untuk mengurangi keluhan yang dirasakan dengan menggunakan obat yang didapat secara bebas dari apotek atau toko obat tanpa intervensi dan resep dokter (Suherman dan Febrina, 2018). Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS), persentase penduduk yang melakukan swamedikasi selama sebulan terakhir mencapai 78,95% dan persentase penduduk yang berobat jalan (ke dokter) selama sebulan terakhir mencapai 13,2% pada tahun 2024 (Badan Pusat Statistik, 2024). Pada penelitian Aqeel dkk., 2014 , dilaporkan bahwa obat yang sering digunakan untuk swamedikasi yaitu analgesik sebesar 61,1%, antibiotic sebesar 13,7%, antialergi sebesar 12,1%, multivitamin sebesar 7,2%, obat untuk mengurangi gangguan pencernaan sebesar 5,2%, dan pil tidur sebesar 0,7%. Berdasarkan hasil tersebut, golongan obat analgesic yang sering digunakan yaitu parasetamol sebesar 42,8%.

Parasetamol adalah obat yang sangat dikenal oleh masyarakat karena memiliki berbagai manfaat, seperti sebagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang memiliki efek antipiretik dan analgetik. Obat dengan sifat antipiretik ini berfungsi untuk menurunkan suhu tubuh dan meredakan rasa sakit. Parasetamol dianggap aman ketika digunakan sesuai dengan dosis terapeutik, namun konsumsi berlebihan dapat menyebabkan kerusakan hepar yang serius dengan gagal hepar akut, baik akibat overdosis yang disengaja maupun tidak disengaja (Anindyaguna dkk., 2022). Pemakaian parasetamol dalam dosis tinggi dapat menghasilkan metabolit beracun,

yaitu N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang dapat merusak sel-sel hepar dan mengganggu fungsi hepar. Keracunan parasetamol kronis menjadi faktor risiko utama yang menyebabkan gagal hepar akut dan hepatotoksitas. Penggunaan parasetamol dalam jangka panjang atau pada individu dengan kondisi medis tertentu juga dapat meningkatkan risiko kerusakan hepar (Caparrotta dkk., 2018).

Hepar adalah organ vital yang memiliki peran sangat penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh, meliputi fungsi metabolisme, biotransformasi, sintesis, penyimpanan, dan respons imun. Fungsi utama hepar yang sangat krusial adalah melindungi tubuh dari penumpukan zat berbahaya yang masuk ke dalam tubuh, seperti obat-obatan dan bahan kimia lainnya. Hepar sangat rentan terhadap toksitas akibat paparan zat-zat tersebut (Abasa & Ishak, 2022). Metabolisme parasetamol menghasilkan senyawa berbahaya, yaitu N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), yang dapat menyebabkan hepatotoksitas atau kerusakan hepar. Proses pembentukan NAPQI sangat dipengaruhi oleh jumlah dosis parasetamol yang dikonsumsi. Jika parasetamol dikonsumsi dalam jumlah yang berlebihan atau tidak sesuai dengan dosis yang dianjurkan, NAPQI dapat menumpuk dalam tubuh dan merusak struktur sel hepar (hepatosit), mengganggu fungsi hepar, dan berpotensi menyebabkan gagal hepar akut. Senyawa NAPQI ini bersifat toksik dan radikal bebas, yang dapat merusak sel-sel hepar secara signifikan (Caparrotta dkk., 2018).

Radikal bebas adalah molekul atau atom yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, membuatnya sangat reaktif dan dapat merusak sel-sel tubuh. Ketika radikal bebas terakumulasi dalam tubuh, mereka dapat menyebabkan stres oksidatif, yaitu keadaan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk menetralisirnya dengan antioksidan (Simanjuntak & Zulham, 2020). Stres oksidatif ini kemudian dapat memicu proses peroksidasi lipid, yang

merusak struktur sel-sel hepar (hepatosit), menyebabkan gangguan pada fungsi hepar, dan meningkatkan risiko hepatotoksitas (Minarfa, 2024).

Beberapa senyawa alami, seperti flavonoid, polifenol, dan saponin, memiliki sifat antioksidan yang kuat dan dapat membantu melindungi hepar dari kerusakan akibat stres oksidatif dan peroksidasi lipid. Flavonoid dapat mengurangi produksi radikal bebas, memperbaiki kerusakan sel hepar, serta meningkatkan aktivitas sistem pertahanan antioksidan tubuh. Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan pada berbagai jenis makanan, seperti buah-buahan, sayuran, teh hijau, dan rempah-rempah, yang dapat berfungsi sebagai pelindung hepar dan mendukung kesehatan hepar secara keseluruhan (Arnanda & Nuwarda, 2019).

Flavonoid merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan tinggi yang berperan dalam meredakan peradangan, terutama pada kondisi inflamasi kronis. Flavonoid memiliki kapasitas antioksidan yang signifikan dan berkontribusi terhadap efek antiinflamasi serta perlindungan hepar. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas hepatoprotektif dengan cara menghambat proses oksidasi melalui mekanisme penangkapan radikal bebas (*free radical scavenging*). Mekanisme ini terjadi ketika flavonoid menyumbangkan elektron pada elektron tidak berpasangan dalam radikal bebas, sehingga jumlah radikal bebas dalam tubuh berkurang. Jika dibiarkan tanpa kontrol, radikal bebas dapat merusak integritas membran hepatosit, menyebabkan kebocoran enzim dari sel hepar, yang menjadi indikator utama kerusakan hepar. Dengan adanya aktivitas antioksidan dari flavonoid, efek merusak radikal bebas dapat ditekan, sehingga membantu menjaga kesehatan dan fungsi hepar. Salah satu rempah yang mengandung senyawa flavonoid adalah ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) (Silvani dkk., 2019).

Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) merupakan salah satu tanaman rempah yang banyak digunakan dalam berbagai masakan serta memiliki manfaat kesehatan, seperti sifat antioksidan, antiinflamasi, dan hepatoprotektif.

Tanaman ini umum dibudidayakan di berbagai daerah di Indonesia, terutama di Jawa dan Sumatra. Budidaya ketumbar di Lampung masih tergolong rendah dan belum menjadi komoditas utama pertanian. Dengan kondisi tanah dan iklim yang mendukung, Lampung memiliki potensi besar untuk pengembangan ketumbar sebagai salah satu tanaman rempah unggulan (Yudiyanto dkk., 2021). Di sisi lain, kebutuhan akan ketumbar di Lampung cukup tinggi, baik untuk konsumsi rumah tangga maupun industri makanan dan kesehatan. Selain sebagai bumbu dapur, ketumbar juga memiliki nilai farmakologis yang cukup penting, rempah ini juga dapat membantu meningkatkan fungsi hepar. Umumnya, ketumbar dikonsumsi dengan cara direndam dalam air panas, kemudian air rendamannya diminum. Salah satu pelarut yang dapat digunakan untuk menyarikan kandungan aktif ketumbar adalah etanol (Kuntaarsa dkk., 2021).

Ekstrak ketumbar dan kandungan bioaktifnya telah terbukti memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk sebagai antioksidan, antikanker, neuroprotektif, pereda kecemasan, penenang, antikejang, pereda nyeri, antiinflamasi, dan pengatur kadar gula darah. Sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa ketumbar mengandung beragam flavonoid dengan sifat farmakologis penting, seperti kuersetin, apigenin, antosianin, rutin, luteolin, kaemferol, flavon, kumarin, serta beta-karoten (Ifora dkk., 2021).

Penelitian mengenai efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar masih terbatas, khususnya dalam model hewan coba yang diinduksi parasetamol. Selain itu, budidaya ketumbar di Lampung masih belum berkembang secara optimal, padahal potensinya cukup besar sebagai bahan alami dalam bidang kesehatan (Yudiyanto dkk., 2021). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan pemanfaatan ketumbar sebagai agen hepatoprotektif serta

mendorong optimalisasi budidaya ketumbar di Lampung untuk kepentingan farmasi dan kesehatan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut : “Apakah terdapat efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol?”

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan kemampuan peneliti dalam menulis secara ilmiah serta memperluas wawasan keilmuan dalam bidang histopatologi terkait efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Menambah sumber referensi dan kepustakaan mengenai manfaat biji ketumbar pada kesehatan yang dapat digunakan dalam proses pembelajaran.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

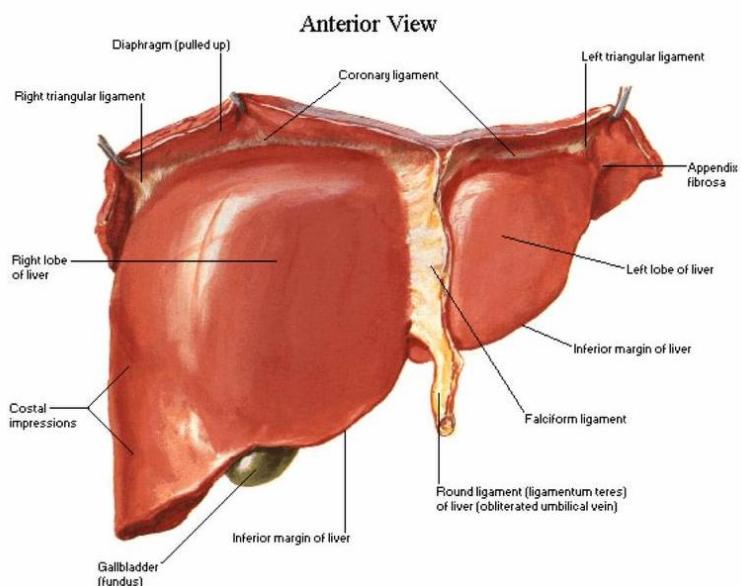
Penelitian ini dapat dijadikan informasi dan referensi untuk menambah wawasan pembaca mengenai manfaat biji ketumbar terhadap kesehatan tubuh terutama hepar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

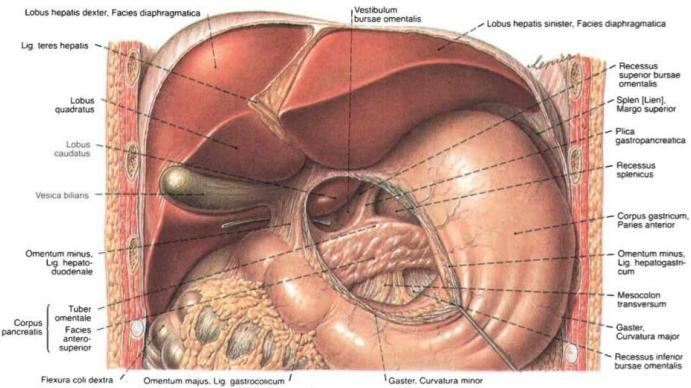
2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi hepar



Gambar 1. Tampak Anterior Hepar (Netter, 2014)

Hepar adalah organ terbesar dalam sistem pencernaan manusia dan memiliki peran yang sangat vital dalam metabolisme tubuh. Dengan berat sekitar 1,2 hingga 1,8 kilogram, hepar menyumbang sekitar 25% dari total berat tubuh orang dewasa. Organ ini terletak di bagian kanan atas rongga perut, tepat di bawah diafragma, dan sebagian besar bagian tubuhnya dilindungi oleh tulang iga. Hepar berfungsi sebagai pusat metabolisme tubuh yang sangat kompleks, melakukan berbagai fungsi penting seperti sintesis protein, metabolisme karbohidrat dan lemak, detoksifikasi, serta produksi empedu yang berperan dalam pencernaan lemak (Netter, 2014).



Gambar 2. Letak Hepar (Paulsen dan Wascke, 2019)

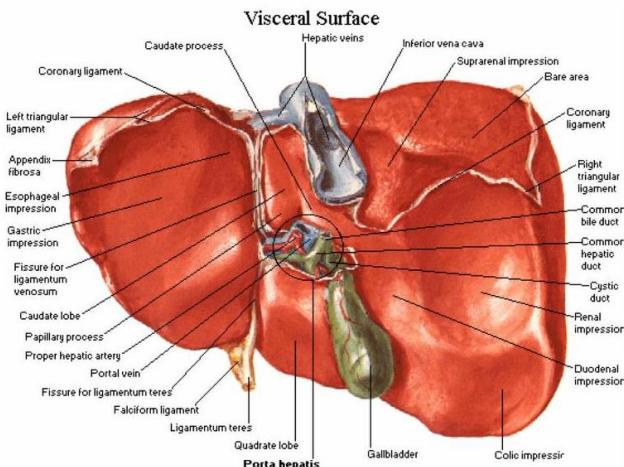
Secara topografis, hepar terletak di bagian atas perut dan sebagian besar menempati kuadran kanan atas abdomen. Hepar terbagi menjadi dua bagian utama, yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan, yang lebih besar, mendominasi sebagian besar bagian tubuh, sementara lobus kiri lebih kecil dan berbentuk seperti segitiga atau baji. Hepar memiliki permukaan yang tidak rata di bagian bawahnya, yang menampilkan lekukan dan fisura tranversus, serta berbagai pembuluh darah yang masuk dan keluar dari organ ini. Selain itu, terdapat fisura longitudinal yang memisahkan lobus kanan dan kiri pada permukaan bawah hepar, sehingga membagi hepar menjadi empat lobus utama: lobus kanan, kiri, kaudatus, dan kuadratus (Azmi, 2016).

Di bagian bawah hepar, tepatnya pada permukaan posteroinferior, terdapat hilus hepatis (porta hepatis), yang merupakan gerbang utama bagi masuk dan keluarnya pembuluh darah, pembuluh limfistik, saluran empedu, dan saraf. Porta hepatis terletak di antara lobus kaudatus dan lobus kuadratus dan merupakan tempat yang sangat penting bagi fungsi hepar. Di sekitar porta hepatis terdapat berbagai struktur yang mendukung fungsi hepar, antara lain ductus hepaticus (saluran empedu), cabang-cabang dari arteri hepatica (arteri yang mensuplai darah kaya oksigen ke hepar), vena porta (yang membawa darah kaya hasil metabolisme dari sistem pencernaan), serta serabut-serabut saraf yang mempengaruhi proses metabolisme hepar. Selain itu, terdapat juga

beberapa kelenjar limfatik yang berperan dalam sistem imun tubuh (Maulina, 2018).

Hepar dibangun dari unit-unit fungsional yang lebih kecil yang disebut lobulus hepar. Setiap lobulus hepar berbentuk silindris, dengan panjang beberapa milimeter dan diameter sekitar 0,8 hingga 2 mm. Diperkirakan terdapat sekitar 50.000 hingga 100.000 lobulus dalam hepar manusia. Setiap lobulus tersusun dari sel-sel hepar besar yang disebut hepatosit. Sel-sel hepatosit ini memiliki satu atau dua inti, dengan sitoplasma granular yang sangat halus. Sel-sel hepatosit ini disusun dalam lapisan-lapisan yang membentuk dinding-dinding lobulus yang saling menghubungkan. Struktur ini disebut sebagai lamina hepatica, yang bertujuan untuk memastikan integritas dan fungsionalitas hepar dalam menjalankan perannya dalam metabolisme tubuh (Maulina, 2018).

Di antara lapisan-lapisan lamina hepatica terdapat ruang-ruang yang diisi oleh pembuluh darah kecil (sinusoid) dengan banyak anastomosis di antara keduanya, serta saluran empedu kecil yang disebut kanalikuli. Kanalikuli biliaris ini berfungsi untuk mengalirkan empedu menuju saluran empedu yang lebih besar yang ada di dalam septum fibrosa, yang memisahkan satu lobulus dengan lobulus lainnya. Setiap lobulus hepar mengelilingi vena sentralis, yang akan mengalirkan darah ke vena hepatica dan akhirnya ke vena cava inferior. Di sekitar tepi setiap lobulus terdapat struktur yang disebut portal triad, yang terdiri dari cabang dari vena porta, arteri hepatica, dan saluran empedu kecil. Ketiga struktur ini bekerja sama untuk memastikan suplai darah dan empedu yang cukup ke setiap lobulus hepar. Dalam struktur ini, darah dari vena porta membawa nutrisi dan hasil pencernaan dari saluran cerna, sementara darah dari arteri hepatica membawa oksigen yang diperlukan untuk proses metabolisme (Azmi, 2016).



Gambar 3. Facies Visceral Hepar (Netter, 2014)

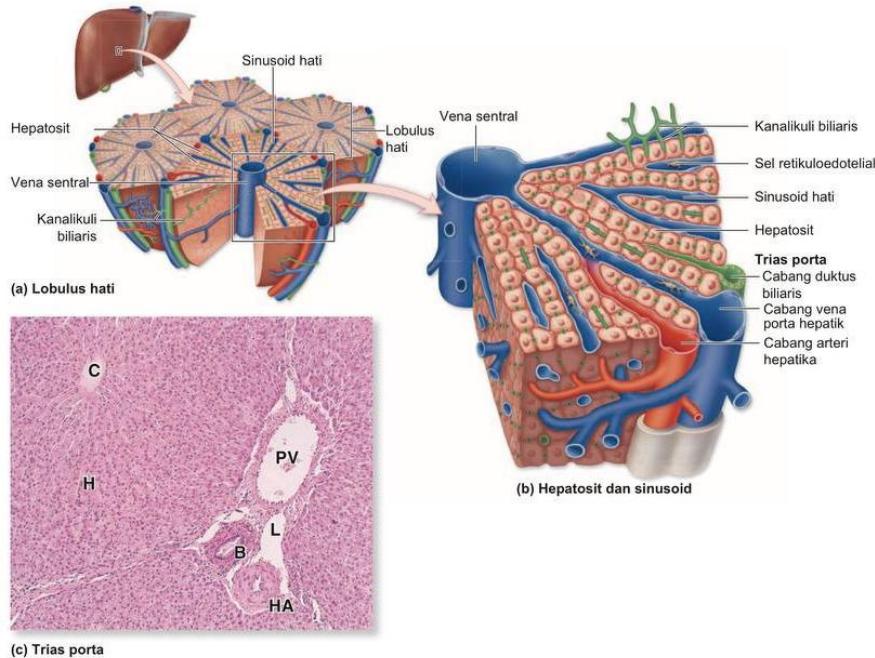
Hepar dibungkus oleh lapisan pelindung yang disebut kapsul jaringan ikat. Kapsul ini memiliki jalur-jalur yang menembus ke dalam hepar dan membawa pembuluh darah, pembuluh limfatis, serta saraf. Sebagian besar bagian luar hepar dilapisi oleh peritoneum viscerale, yang memberikan lapisan licin pada organ ini. Namun, pada bagian tertentu dari hepar, yaitu area nuda, peritoneum tidak melapisi hepar. Area ini terlihat lebih kasar karena permukaannya terdiri dari jaringan ikat kapsul. Di area nuda inilah vena hepatica (biasanya ada tiga) meninggalkan hepar untuk membawa darah dari organ ini menuju vena cava inferior (Schunke dkk., 2013).

Keistimewaan hepar dibandingkan dengan organ intraperitoneal lainnya adalah pembuluh darah vena dan arterinya tidak berjalan di dalam struktur meso seperti pada organ lainnya. Pada hepar, arteri hepatica dan vena porta berjalan dalam struktur yang disebut mesohepaticum (Lig. hepatoduodenale), yang berfungsi untuk mendukung fungsi hepar. Struktur ini juga berhubungan dengan duktus choledochus yang mengalirkan empedu keluar dari hepar. Pada peralihan dari peritoneum viscerale ke parietale, terdapat jaringan ikat fibrosa yang membentuk ligamen seperti Lig. coronarium yang menempel pada hepar dan menyokongnya di dalam rongga perut (Schunke dkk., 2013).

Hepar memiliki dua permukaan utama yaitu facies diaphragmatica dan facies visceralis. Pada permukaan diaphragmatica, terdapat dua lobus utama, yaitu lobus hepatis dexter yang lebih besar dan lobus hepatis sinister yang lebih kecil. Di antara kedua lobus ini terdapat ligamen falciforme hepatis yang berfungsi sebagai penghubung antara hepar dan dinding depan perut. Di permukaan visceralis, terdapat lobus caudatus dan lobus quadratus. Permukaan ini juga berhubungan langsung dengan porta hepatis, yang menjadi gerbang masuk dan keluarnya pembuluh darah, saluran empedu, dan saraf. Di sisi bawah hepar, terdapat kandung empedu yang dekat dengan hepar. Fundus kandung empedu menyembul di tepi bawah hepar, sementara leher kandung empedu mengarah ke porta hepatis, menghubungkannya dengan saluran empedu ekstrahepatitis yang membawa empedu ke usus halus (Schunke dkk., 2013).

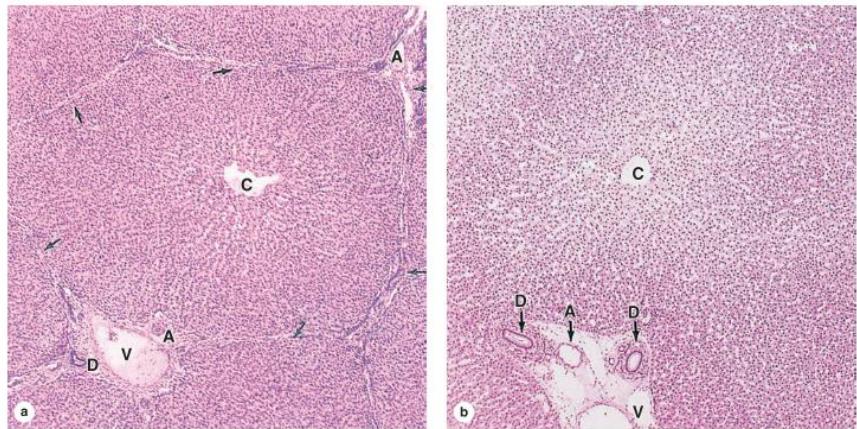
Vaskularisasi hepar berasal dari dua sumber utama: arteri hepatica propria dan vena porta. Arteri hepatica propria membawa darah kaya oksigen yang disuplai oleh cabang dari arteria coeliaca (truncus coeliacus). Sementara itu, vena porta membawa darah yang kaya akan produk metabolisme pencernaan yang diserap dari saluran cerna. Arteri hepatica menyuplai sekitar 30% dari total darah yang masuk ke hepar, sementara vena porta menyuplai sekitar 70%. Kedua pembuluh darah ini bercabang-cabang menjadi pembuluh-pembuluh yang lebih kecil dan mengalirkan darah ke dalam sinusoid hepar. Di dalam sinusoid, darah mengalir ke vena centralis yang terdapat di tengah-tengah setiap lobulus. Vena centralis ini akhirnya mengalirkan darah ke vena hepatica, yang akan membawa darah kembali ke vena cava inferior, sehingga menyelesaikan sirkulasi darah dalam hepar (Snell, 2012).

2.1.2 Histologi hepar



Gambar 4. (a) Lobulus Hepar, (b) Hepatosit dan Sinusoid, (c) Trias Porta
(Mescher, 2017)

Hepar merupakan organ kelenjar terbesar dalam tubuh manusia yang memiliki peran krusial dalam berbagai proses fisiologis, seperti metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, detoksifikasi zat asing dan toksin, penyimpanan glikogen serta vitamin, serta produksi dan sekresi empedu (Eroschenko & Victor, 2016). Organ ini memiliki struktur histologis yang khas dan kompleks, yang secara fungsional dirancang untuk menunjang aktivitas metabolismik dan ekskretorik. Hepar dilapisi oleh jaringan ikat tipis yang disebut kapsula Glisson, yang tidak hanya menutupi permukaan luar hepar tetapi juga menyusup ke dalam parenkim, membentuk septa-septa halus yang membagi parenkim menjadi unit-unit struktural yang dikenal sebagai lobulus. Pada septa tersebut terdapat struktur yang disebut triad portal, yang terdiri dari cabang vena porta, arteri hepatica, dan duktus biliaris, yang berperan dalam distribusi darah dan empedu (Mescher, 2017).



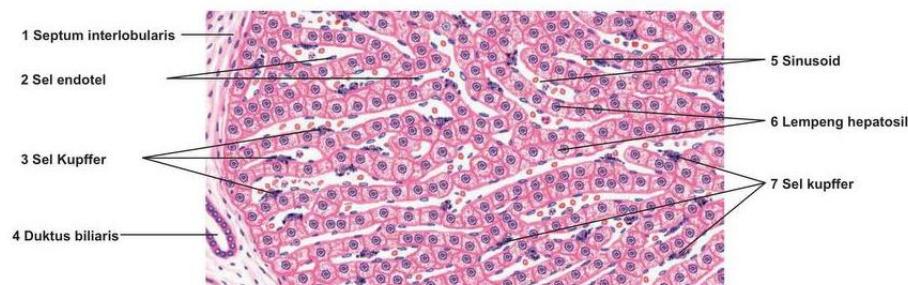
Gambar 5. Lobulus Hepar (Mescher, 2017)

Lobulus hepar berbentuk heksagonal, dengan vena sentral yang terletak di bagian tengah dan triad portal pada setiap sudutnya. Sel hepatosit, yang merupakan komponen utama parenkim hepar, tersusun dalam lempengan-lempengan sel yang memancar dari vena sentral ke arah perifer lobulus. Di antara lempengan tersebut terdapat sinusoid, yaitu kapiler khusus dengan endotel diskontinu tanpa membran basal, yang memungkinkan terjadinya pertukaran zat secara efisien antara darah dan hepatosit. Aliran darah dalam sinusoid merupakan campuran dari vena porta dan arteri hepatica yang masuk melalui triad portal, kemudian mengalir menuju vena sentral, selanjutnya diteruskan ke vena hepatica dan akhirnya ke vena cava inferior. Sebaliknya, empedu yang disintesis oleh hepatosit dialirkan dari kanalikuli empedu di antara dua hepatosit menuju sistem duktus biliaris (Eroschenko & Victor, 2016; Mescher, 2017).

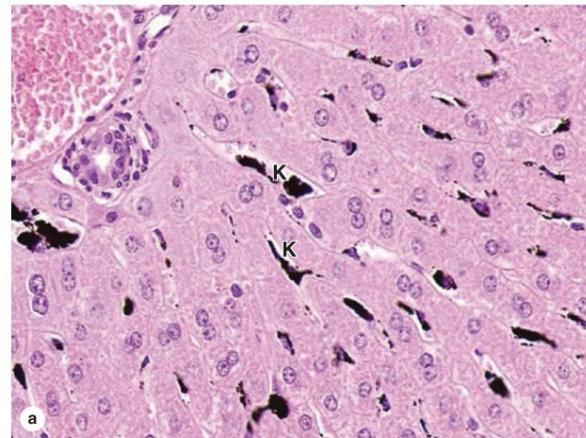
Hepatosit memiliki bentuk poligonal dan mengandung satu atau dua inti besar, dengan sitoplasma yang kaya akan organel, seperti mitokondria, retikulum endoplasma kasar dan halus, serta kompleks Golgi. Retikulum endoplasma kasar (RER) berperan dalam sintesis protein plasma dan menyebabkan sifat basofilik pada sitoplasma, yang lebih menonjol di area dekat triad portal. Sementara itu, retikulum endoplasma halus (SER) tersebar di seluruh sitoplasma dan mengandung sistem enzim yang berfungsi dalam proses detoksifikasi

atau biotransformasi berbagai zat dalam darah. Proses ini melibatkan oksidasi, metilasi, dan konjugasi senyawa seperti steroid, barbiturat, antihistamin, antikonvulsan, serta obat-obatan lainnya. Dalam kondisi tertentu, keberadaan obat-obatan yang berkepanjangan dapat merangsang proliferasi SER pada hepatosit, sehingga meningkatkan kapasitas detoksifikasi hepar. Selain itu, enzim SER seperti glukuronosil transferase juga mengkonjugasi bilirubin menjadi bentuk yang lebih larut, sehingga dapat dikeluarkan melalui empedu (Mescher, 2017).

Struktur sinusoid hepar yang unik memungkinkan efisiensi tinggi dalam pertukaran zat antara darah dan hepatosit. Dinding sinusoid dilapisi oleh sel endotel diskontinu yang memiliki pori-pori (*fenestra*), serta tidak memiliki membran basal, sehingga memungkinkan molekul besar dan kecil menembus ke dalam ruang Disse, yaitu celah sempit antara endoteliun sinusoid dan hepatosit. Ruang Disse ini menjadi tempat utama pertukaran zat antara plasma darah dan sel hepar. Di dalamnya terdapat sel Ito (sel stellata), yang berperan menyimpan vitamin A dalam bentuk lipid pada kondisi normal. Namun, pada kondisi patologis seperti sirosis hepar, sel ini dapat mengalami aktivasi menjadi sel mirip miofibroblas yang mensekresikan kolagen dan berkontribusi pada terjadinya fibrosis hepar (Eroschenko & Victor, 2016).

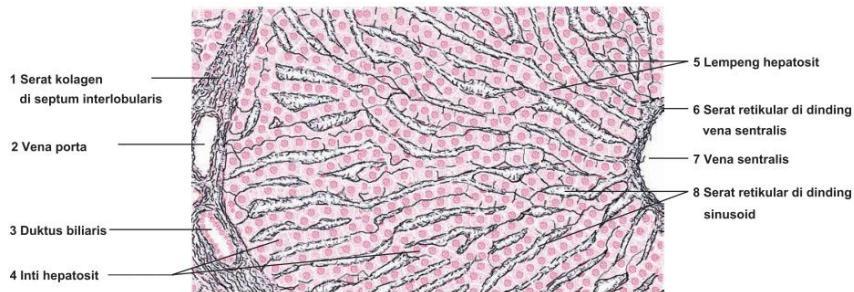


Gambar 6. Sel Kupffer di Lobulus Hepar (Eroschenko & Victor, 2016)



Gambar 7. Sel Kupffer dengan Pewarnaan Tinta India (Mescher, 2017)

Selain sel Ito, sinusoid hepar juga mengandung sel Kupffer, yaitu makrofag hepar yang bertanggung jawab dalam fagositosis eritrosit tua, partikel asing, dan mikroorganisme. Sel Kupffer berada di antara sel endotel dan lumen sinusoid, terutama di area dekat triad portal. Sel ini berperan dalam mendaur ulang hemoglobin dengan melepaskan heme dan besi untuk digunakan kembali atau disimpan dalam kompleks ferritin. Selain itu, sel Kupffer juga berkontribusi terhadap sistem imun lokal dan menjaga keseimbangan imunologis di hepar. Aktivitas fagositiknya berperan sebagai garis pertahanan pertama terhadap patogen dari saluran cerna yang terbawa oleh darah vena porta (Mescher, 2017). Untuk identifikasi sel ini dapat digunakan pewarnaan tinta India, di mana partikel karbon akan ditelan oleh sel dan mengendap di dalam sitoplasma, sehingga sel Kupffer tampak jelas di bawah mikroskop sebagai sel dengan inti yang terselubung oleh partikel karbon (Eroschenko & Victor, 2016).



Gambar 8. Serat Retikular dengan Pewarnaan Perak (Eroschenko & Victor, 2016)

Sebagian besar jaringan ikat penunjang hepar tersusun atas serat retikular halus. Serat-serat ini dapat terlihat jelas berwarna hitam dengan metode pewarnaan perak atau teknik retikulin. Serat retikular menyelubungi sinusoid, mendukung struktur endotel, serta membentuk jalinan padat di sekitar vena sentralis. Serat ini juga menyatu dengan kolagen di septa interlobular, yang mengelilingi vena porta dan duktus biliaris (Eroschenko & Victor, 2016).

Arah aliran darah dan empedu di dalam lobulus hepar saling berlawanan. Darah dari vena porta dan arteri hepatica mengalir melalui sinusoid menuju vena sentral sambil membawa oksigen, nutrien, dan zat-zat toksik untuk diproses oleh hepatosit. Sementara itu, empedu yang diproduksi oleh hepatosit mengalir dari pusat lobulus menuju perifer melalui kanalikuli empedu, kemudian diteruskan ke saluran empedu interlobular dan akhirnya keluar dari hepar melalui duktus hepaticus. Sistem mikrosirkulasi ini memungkinkan hepar menjalankan fungsinya secara optimal, termasuk detoksifikasi, penyimpanan energi, filtrasi darah, dan pengaturan komposisi darah (Eroschenko & Victor, 2016).

2.1.3 Fisiologi hepar

(a) Metabolisme karbohidrat

Dalam regulasi metabolisme karbohidrat, hepar memainkan peran fundamental sebagai pengatur utama kestabilan glukosa darah. Organ ini mampu menyerap kelebihan glukosa dari darah

dan menyimpannya dalam bentuk glikogen, yang dapat dipecah kembali menjadi glukosa bila tubuh memerlukannya, misalnya saat kadar glukosa menurun akibat puasa atau aktivitas fisik tinggi. Hepar juga mengonversi galaktosa dan fruktosa, dua jenis monosakarida non-glukosa yang diperoleh dari makanan menjadi glukosa, sehingga meningkatkan utilisasi energi oleh seluruh jaringan tubuh. Hepar juga menjadi pusat dari proses glukoneogenesis, yakni sintesis glukosa dari substrat non-karbohidrat seperti gliserol dan asam amino. Aktivitas ini menjadi vital saat pasokan glukosa eksogen tidak tersedia. Secara keseluruhan, mekanisme-mekanisme ini menjadikan hepar sebagai organ penyangga utama kadar glukosa dalam darah, menjaga keseimbangan energi, dan mencegah kondisi hipoglikemia maupun hiperglikemia ekstrem (Guyton & Hall, 2014).

(b) Metabolisme lemak

Dalam konteks metabolisme lipid, hepar tidak hanya terlibat dalam pemecahan lemak, tetapi juga menjadi pusat sintesis dan distribusi berbagai komponen lemak kompleks. Salah satu peran utamanya adalah oksidasi asam lemak melalui jalur beta-oksidasi untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP yang dapat dimanfaatkan oleh jaringan tubuh lain. Produk antara berupa asetil-KoA dapat dimasukkan ke dalam siklus asam sitrat, atau dikondensasi menjadi badan keton seperti asam asetoasetat, yang bersifat larut air dan mudah didistribusikan ke seluruh tubuh untuk dikonversi kembali menjadi energi. Selain itu, hepar juga menjadi tempat sintesis kolesterol, fosfolipid, serta berbagai jenis lipoprotein, yang semuanya penting dalam struktur membran sel dan transportasi lipid dalam sirkulasi darah. Tidak kalah penting, hepar juga dapat mengubah kelebihan karbohidrat dan protein menjadi lemak, yang

kemudian dikemas dalam lipoprotein dan dikirim ke jaringan adiposa sebagai cadangan energi. Aktivitas ini menegaskan peran sentral hepar dalam mengatur keseimbangan lipid dan menjaga ketersediaan energi tubuh (Guyton & Hall, 2014).

(c) Metabolisme protein

Peran hepar dalam metabolisme protein sangat krusial dan menyangkut berbagai aspek kehidupan sel dan keseimbangan nitrogen tubuh. Proses deaminasi asam amino yang terjadi di hepar memungkinkan asam amino digunakan sebagai sumber energi atau diubah menjadi senyawa lain seperti glukosa dan lemak. Hasil sampingan berupa amonia yang bersifat toksik akan segera dikonversi oleh hepar menjadi ureum, suatu zat tidak beracun yang kemudian diekskresikan melalui urin. Tanpa kemampuan ini, amonia akan terakumulasi dalam darah dan menyebabkan gangguan sistem saraf serius seperti ensefalopati hepatis. Di samping itu, hepar memproduksi sebagian besar protein plasma, termasuk albumin yang berperan dalam menjaga tekanan onkotik darah dan faktor-faktor koagulasi yang esensial untuk proses pembekuan. Hepar juga memfasilitasi pembentukan asam amino non-esensial melalui mekanisme transaminasi, serta mengubah jenis-jenis asam amino untuk keperluan sintesis senyawa penting lain dalam tubuh. Dengan demikian, hepar tidak hanya menjadi tempat metabolisme, tetapi juga sintesis dan regulasi protein dalam skala sistemik (Guyton & Hall, 2014).

(d) Penyimpanan vitamin dan mineral

Hepar berfungsi sebagai gudang utama bagi penyimpanan berbagai mikronutrien penting, terutama vitamin dan mineral. Vitamin A, D, dan B12 tersimpan dalam konsentrasi tinggi di hepar, memungkinkan tubuh tetap memiliki cadangan yang

cukup untuk bertahan berbulan-bulan bahkan hingga bertahun-tahun tanpa asupan eksternal. Hal ini menjadikan hepar sebagai penjamin kesinambungan proses-proses biokimia yang bergantung pada vitamin, termasuk pembentukan tulang, sintesis DNA, dan produksi sel darah. Selain itu, hepar juga menyimpan zat besi dalam bentuk ferritin, yaitu kompleks antara besi dan protein apoferritin. Sistem ini bekerja sebagai penyangga kadar besi dalam darah serta sebagai tempat cadangan utama bagi proses hematopoiesis, terutama dalam sintesis hemoglobin pada eritrosit. Mekanisme penyimpanan ini berperan penting dalam menjaga ketersediaan mikronutrien selama periode defisiensi atau peningkatan kebutuhan metabolismik (Guyton & Hall, 2014).

(e) Produksi zat pembekuan darah

Fungsi lain yang sangat penting dari hepar adalah produksi berbagai faktor koagulasi yang berperan dalam sistem hemostasis tubuh. Di antaranya adalah fibrinogen, protrombin, serta faktor-faktor koagulasi seperti VII, IX, dan X. Proses pembentukan senyawa-senyawa ini memerlukan vitamin K sebagai kofaktor, sehingga kekurangan vitamin K atau gangguan fungsi hepar akan menyebabkan menurunnya sintesis faktor koagulasi dan meningkatkan risiko perdarahan. Peran ini menjadi krusial dalam mempertahankan integritas pembuluh darah, terutama pada situasi luka atau trauma jaringan. Dengan demikian, fungsi hepar dalam koagulasi tidak hanya bersifat biokimia, tetapi juga protektif terhadap homeostasis vascular (Ganong, 2017).

(f) Detoksifikasi dan eksresi zat asing

Dalam satu fungsi khas dari hepar adalah kemampuannya dalam menetralkan dan mengeliminasi zat-zat toksik baik yang berasal

dari luar (obat, bahan kimia) maupun dari dalam tubuh (produk metabolismik atau hormon berlebih). Hepar memodifikasi struktur kimia berbagai senyawa, seperti antibiotik dan hormon steroid (estrogen, kortisol, aldosteron), agar dapat diekskresikan melalui empedu atau urin. Proses ini tidak hanya menjaga keseimbangan hormonal, tetapi juga mencegah terjadinya akumulasi zat-zat berbahaya dalam tubuh. Selain itu, hepar juga berperan dalam ekskresi kalsium berlebih ke dalam empedu yang selanjutnya dikeluarkan bersama feses. Kapasitas detoksifikasi ini menjadikan hepar sebagai pusat penyaring kimiawi dalam tubuh, mendukung keberlangsungan fisiologi sistemik (Guyton & Hall, 2014).

(g) Metabolisme bilirubin

Dalam proses pengolahan hemoglobin yang sudah tidak aktif, hepar berperan dalam mengatur metabolisme bilirubin. Hemoglobin dari sel darah merah tua akan dipecah menjadi heme dan globin, kemudian heme dikonversi menjadi bilirubin bebas. Bilirubin ini diangkut dalam darah terikat albumin menuju hepar, di mana ia akan dikonjugasi dengan asam glukuronat menjadi bilirubin terkonjugasi yang larut dalam air. Selanjutnya, bilirubin ini disejkresikan ke dalam empedu dan masuk ke usus, di mana bakteri usus mengubahnya menjadi urobilinogen. Sebagian dari urobilinogen diserap kembali oleh tubuh dan sebagian lainnya dibuang melalui feses dan urin. Jalur ini tidak hanya berfungsi dalam ekskresi limbah, tetapi juga berperan sebagai indikator penting dalam diagnosis gangguan hepar maupun penyakit hemolitik (Anami, 2023).

(h) Sistem makrofag hepatic (Sel Kupffer)

Selain berperan dalam metabolisme, hepar juga memiliki fungsi imunologis penting melalui aktivitas sel Kupffer yang melapisi

sinusoid hepatic. Sel-sel ini merupakan makrofag yang berfungsi menangkap dan menghancurkan mikroorganisme atau partikel asing yang berasal dari sistem pencernaan dan masuk melalui vena porta. Efisiensi fagositosis sel Kupffer sangat tinggi, bahkan mampu menelan bakteri dalam waktu kurang dari sepersepuluh detik setelah kontak. Fungsi ini menjadikan hepar sebagai barikade imunologis pertama yang melindungi tubuh dari infeksi sistemik akibat bakteri atau racun dari usus. Dengan demikian, hepar berperan tidak hanya sebagai organ metabolismik, tetapi juga sebagai benteng pertahanan tubuh terhadap agen patogenik (Eroschenko & Victor, 2016).

2.1.4 Detoksifikasi obat oleh hepar

Salah satu fungsi utama hepar dalam sistem metabolisme tubuh adalah proses detoksifikasi obat. Proses ini sangat penting karena sebagian besar obat yang dikonsumsi manusia bersifat aktif secara farmakologis atau bahkan toksik dalam bentuk aslinya (obat induk). Oleh karena itu, tubuh memerlukan mekanisme biokimiawi untuk mengubah obat-obat tersebut menjadi bentuk yang lebih aman dan mudah dikeluarkan dari tubuh. Hepar menjadi organ kunci dalam proses ini melalui dua tahap reaksi metabolisme, yang dikenal sebagai fase I dan fase II (Fatayat dkk., 2023).

Pada fase I metabolisme obat, senyawa aktif mengalami modifikasi kimia awal, seperti oksidasi, reduksi, atau hidrolisis. Reaksi-reaksi ini bertujuan untuk menambahkan gugus fungsional polar ke struktur senyawa, sehingga meningkatkan kelarutannya dalam air. Enzim yang paling berperan dalam fase ini adalah keluarga sitokrom P450 (CYP450), yang terletak di retikulum endoplasma halus hepatosit. Namun, tidak semua hasil metabolisme fase I bersifat tidak aktif; dalam beberapa kasus, metabolit yang dihasilkan justru memiliki toksitas yang lebih tinggi dibandingkan obat induk. Oleh karena itu,

fase I harus segera diikuti oleh fase II untuk melengkapi proses detoksifikasi (Kalra dkk., 2022).

Fase II metabolisme obat merupakan proses konjugasi, di mana senyawa hasil fase I diikat dengan molekul endogen seperti asam glukuronat (glukuronidasi), sulfat (sulfasi), glutation (konjugasi glutation), atau asam asetat (asetilasi). Konjugasi ini meningkatkan polaritas senyawa secara signifikan, menjadikannya lebih larut dalam air dan memudahkan ekskresinya melalui urin oleh ginjal atau melalui empedu ke saluran pencernaan. Senyawa yang telah dikonjugasi biasanya bersifat tidak aktif dan non-toksik. Sistem enzimatik yang terlibat dalam fase ini sangat tergantung pada ketersediaan kofaktor dan kondisi fisiologis hepar. Jika terjadi gangguan fungsi hepar, maka efisiensi konjugasi dapat menurun, menyebabkan akumulasi metabolit toksik dalam tubuh (Kalra dkk., 2022).

Detoksifikasi obat oleh hepar tidak hanya terbatas pada senyawa eksogen yang masuk dari luar tubuh, tetapi juga mencakup pengelolaan hormon endogen, neurotransmitter, dan produk metabolismik yang bila terakumulasi dapat menyebabkan keracunan sistemik. Misalnya, hepar membantu inaktivasi hormon steroid seperti estrogen dan kortisol, serta ekskresi bilirubin dari hasil pemecahan hemoglobin. Dalam konteks penggunaan obat, jika hepar mengalami gangguan, maka kemampuan detoksifikasi menurun secara signifikan dan menyebabkan peningkatan kadar obat atau metabolit aktif dalam plasma, yang dapat memicu efek toksik seperti hepatotoksisitas, gangguan saraf pusat, atau bahkan kegagalan organ multiple (Fatayat dkk., 2023).

Berbagai obat diketahui memiliki efek hepatotoksik bila dikonsumsi dalam dosis tinggi atau dalam jangka waktu panjang. Contohnya adalah parasetamol, yang dalam kadar terapeutik aman, tetapi dalam dosis toksik dapat menyebabkan akumulasi metabolit reaktif NAPQI

(*N-acetyl-p-benzoquinone imine*), yang sangat merusak hepatosit jika tidak segera dikonjugasi dengan glutation. Obat lain seperti antibiotik (misalnya isoniazid, rifampisin, cefotaxime) dan obat antiinflamasi nonsteroid juga dapat menimbulkan kerusakan hepar melalui jalur metabolisme yang serupa. Oleh sebab itu, pemantauan fungsi hepar menjadi penting dalam penggunaan jangka panjang obat-obat tersebut (Syafitri dkk., 2018).

Detoksifikasi obat oleh hepar juga menunjukkan adanya variasi individu, yang dipengaruhi oleh faktor genetik (seperti polimorfisme gen enzim CYP450), usia, status gizi, penyakit hepar, dan interaksi antar obat. Hal ini menekankan pentingnya prinsip individualisasi terapi dalam kedokteran klinis. Pasien dengan fungsi hepar menurun, misalnya pada kasus sirosis atau hepatitis kronis, memerlukan penyesuaian dosis obat untuk mencegah terjadinya akumulasi yang berbahaya (Syafitri dkk., 2018).

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definisi

Parasetamol atau dikenal juga sebagai asetaminofen, merupakan obat yang tergolong dalam kelompok antiinflamasi non-steroid (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* atau NSAIDs), meskipun tidak menunjukkan efek antiinflamasi yang kuat. Obat ini secara luas digunakan sebagai antipiretik (penurun demam) dan analgetik (pereda nyeri) yang bekerja terutama di sistem saraf pusat. Mekanisme kerjanya diyakini melibatkan penghambatan enzim siklookksigenase (COX) di sistem saraf pusat, yang menurunkan produksi prostaglandin zat yang berperan dalam respons nyeri dan peningkatan suhu tubuh. Efek antipiretik parasetamol terkait dengan keberadaan gugus aminobenzen yang berperan dalam pengaturan suhu tubuh di hipotalamus. Di Indonesia, parasetamol tersedia dalam berbagai bentuk sediaan dan dijual sebagai obat bebas, sehingga umum

digunakan untuk mengatasi gejala demam dan nyeri ringan hingga sedang. Walaupun relatif aman bila digunakan sesuai aturan, konsumsi dalam dosis berlebih (overdosis akut) dapat menyebabkan hepatotoksitas yang serius dan berpotensi menyebabkan kerusakan hepar yang fatal, sehingga penggunaannya perlu dilakukan secara bijak dengan memperhatikan dosis dan durasi terapi (Syarif dkk., 2016).

2.2.2 Farmakodinamik

Paracetamol merupakan agen analgetik dan antipiretik yang bekerja terutama melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) di sistem saraf pusat. Enzim ini berperan penting dalam konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, yaitu mediator kimiawi yang terlibat dalam proses nyeri dan peningkatan suhu tubuh. Paracetamol menunjukkan efektivitas dalam menurunkan nyeri ringan hingga sedang serta menormalkan suhu tubuh saat terjadi demam, namun tidak memiliki efek antiinflamasi yang signifikan karena aktivitasnya yang sangat lemah di jaringan perifer. Mekanisme kerja paracetamol melibatkan penghambatan isoenzim COX-1 dan COX-2 melalui fungsi peroksidase, dengan cara menghambat pembentukan radikal fenoksil pada residu tirosin yang penting untuk aktivitas enzim tersebut. Efek analgesik terjadi akibat penurunan sintesis prostaglandin di otak, sehingga ambang nyeri meningkat, sementara efek antipiretik timbul karena penurunan prostaglandin di pusat termoregulasi hipotalamus (Nurfadila dkk., 2023).

Di samping itu, paracetamol juga diduga bekerja melalui jalur tambahan seperti aktivasi sistem serotoninergik dan modulasi sistem endokannabinoid, yang turut mendukung efek analgetiknya. Obat ini diketahui menunjukkan selektivitas terhadap COX-2, sehingga tidak memengaruhi fungsi trombosit secara signifikan dan memiliki profil keamanan yang baik terhadap berbagai sistem organ. Dengan

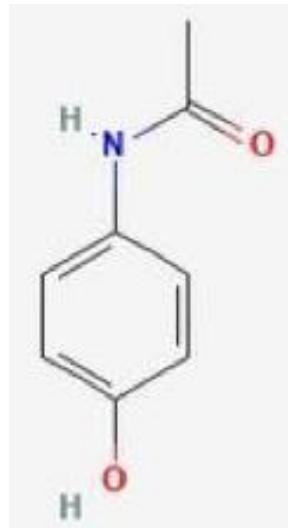
mekanisme yang terfokus pada sistem saraf pusat dan selektivitas enzimatiknya, parasetamol menjadi pilihan utama untuk terapi simtomatik pada nyeri dan demam, terutama pada pasien yang tidak memerlukan efek antiinflamasi (Syarif dkk., 2016).

2.2.3 Farmakokinetik

Parasetamol menunjukkan absorpsi yang cepat dan hampir sempurna setelah pemberian oral, terutama di usus halus. Konsentrasi maksimum dalam plasma umumnya tercapai dalam waktu sekitar 30 menit hingga 1 jam setelah konsumsi, tergantung pada bentuk sediaan dan kondisi fisiologis individu. Obat ini memiliki waktu paruh eliminasi (plasma *half-life*) berkisar antara 1 hingga 3 jam pada individu dengan fungsi hepar normal. Setelah diserap, parasetamol terdistribusi secara luas ke seluruh cairan tubuh, termasuk darah, otak, dan cairan serebrospinal. Sekitar 25% dari parasetamol dalam plasma berada dalam keadaan terikat dengan protein plasma (Syarif dkk., 2016).

Metabolisme parasetamol berlangsung secara utama di hepar melalui jalur konjugasi, yaitu dengan asam glukuronat dan, dalam jumlah lebih kecil, dengan asam sulfat. Jalur ini menghasilkan metabolit yang tidak aktif dan larut air sehingga mudah diekskresikan. Namun, sebagian kecil parasetamol dimetabolisme melalui jalur oksidasi oleh enzim mikrosomal hepar, menghasilkan senyawa reaktif yang disebut NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*). Dalam jumlah normal, NAPQI akan dinetralkan oleh glutation, namun dalam kondisi overdosis, penumpukan NAPQI dapat menyebabkan kerusakan sel hepar. Selain itu, metabolit hasil reaksi oksidasi ini juga berpotensi menimbulkan efek toksik seperti methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit, meskipun kasus ini jarang terjadi. Ekskresi parasetamol terutama melalui urin, baik dalam bentuk metabolit konjugasi maupun dalam jumlah kecil sebagai obat yang tidak mengalami metabolisme (Izza, 2020).

2.2.4 Mekanisme Toksisitas Parasetamol



Gambar 9. *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI)
(National Center for Biotechnology Information, 2025)

Penggunaan parasetamol dalam dosis yang melebihi batas terapi, terutama akibat konsumsi yang tidak rasional, dapat menyebabkan peningkatan pembentukan metabolit toksik berupa *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Metabolit ini dihasilkan melalui jalur metabolisme minor parasetamol oleh enzim mikrosomal hepar. Secara normal, NAPQI akan segera dinetralkan oleh glutation, yaitu senyawa antioksidan utama di dalam sel hepar yang berperan penting dalam proses detoksifikasi. Namun, pada kondisi overdosis, cadangan glutation di hepar mengalami penurunan drastis sehingga tidak mampu lagi mengikat seluruh NAPQI yang terbentuk. Ketidakseimbangan antara jumlah NAPQI dan kapasitas glutation intraseluler ini menyebabkan senyawa toksik tersebut berikatan dengan protein sel hepatosit secara kovalen (Anindyaguna dkk., 2022).

Ikatan antara NAPQI dan protein seluler mengganggu integritas dan fungsi sel hepar, sehingga memicu terjadinya stres oksidatif dan perusakan membran sel. Proses ini kemudian berkembang menjadi nekrosis hepatoseluler, terutama pada zona sentrilobular (zona 3) yang memiliki aktivitas enzimatik tinggi dan menjadi lokasi utama

bioaktivasi obat. NAPQI yang terakumulasi dan tidak terdetoksifikasi ini dapat memicu kematian sel hepar secara luas, yang ditandai dengan peningkatan kadar enzim hepar di dalam darah serta gejala klinis kerusakan hepar seperti ikterus, mual, dan gangguan fungsi hepatik. Selain itu, dalam beberapa kasus, metabolit ini juga diketahui dapat menyebabkan efek toksik sistemik seperti methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit (Abasa & Ishak, 2022).

2.3 Biji Ketumbar

2.3.1 Morfologi



Gambar 10. Tanaman Ketumbar
(Flora dan Fauna Web, 2021)

Taksonomi tanaman ketumbar :

Tabel 1. Taksonomi *Coriandrum sativum* L.

Taksonomi <i>Coriandrum sativum</i> L.	
Kingdom	Plantae
Sub kingdom	Tracheobionta
Divisi	Spermatophyta
Sub divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledonae
Sub kelas	Rosidae
Bangsa	Apiles
Famili	Apiaceae
Genus	Coriandrum
Spesies	<i>Coriandrum sativum</i> L.

Sumber : (Rubiyanti, 2019)

Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) adalah tanaman herba semusim yang masuk dalam keluarga *Apiaceae*, yang mudah dikenali berkat ciri morfologi khasnya. Tanaman ini memiliki batang tegak, kokoh, dan

bergerigi, dengan daun berbentuk berbeda pada setiap fase pertumbuhannya. Daun muda ketumbar berbentuk oval, sedangkan daun yang lebih tua memanjang dengan tepi yang menyirip. Bunga ketumbar kecil dan berwarna putih, membentuk payung majemuk (*umbel*), yang kemudian berkembang menjadi buah berbentuk bulat. Buah ketumbar, yang disebut *mericarp*, memiliki diameter sekitar 2-4 mm, dengan warna coklat kekuningan hingga coklat tua. Permukaan buah gundul, kadang dimahkotai oleh sisa-sisa kelopak bunga, dan memiliki aroma serta rasa yang pedas dan khas. Ketumbar dikenal memiliki karakteristik yang sangat khas yang menjadikannya populer sebagai rempah-rempah di berbagai masakan dunia (Flora & Fauna Web, 2021).

Ketumbar dapat tumbuh optimal di berbagai kondisi lingkungan, baik di dataran rendah maupun di pegunungan. Tanaman ini toleran terhadap suhu yang cukup tinggi, tetapi sensitif terhadap suhu rendah. Ketumbar juga memiliki daya tahan terhadap kekeringan, sehingga cocok untuk ditanam di wilayah tropis yang mengalami fluktuasi curah hujan. Pada dataran tinggi tropis dan subtropis, ketumbar dapat menghasilkan buah secara maksimal. Sebaliknya, di dataran rendah tropis, tanaman ini lebih banyak ditanam untuk diambil daunnya sebagai herba segar. Ketumbar membutuhkan tanah dengan tekstur lempung atau lempung berpasir, yang memiliki sistem drainase baik untuk mendukung pertumbuhannya. Tanaman ini juga sangat bergantung pada panjang durasi penyerapan matahari untuk mempercepat fase generatifnya, meskipun efek ini lebih kecil dibandingkan dengan faktor lainnya (Flora & Fauna Web, 2021).

2.3.2 Kandungan Biji Ketumbar



Gambar 11. Biji Ketumbar (Asgarpanah, 2012)

Biji ketumbar tidak hanya dikenal sebagai bumbu dapur yang memberikan rasa khas pada masakan, tetapi juga sebagai tanaman obat yang mengandung berbagai senyawa bioaktif dengan manfaat kesehatan. Beberapa senyawa penting yang terkandung dalam biji ketumbar antara lain linalool, flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, dan terpenoid/steroid (Putri dkk., 2023).

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik yang terkenal karena sifat antioksidannya yang sangat kuat. Pada biji ketumbar, flavonoid berperan penting dalam melawan kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS). Sebagai antioksidan, flavonoid dapat menangkap radikal bebas dengan cara menyumbangkan satu elektron, yang kemudian mengubah radikal bebas menjadi senyawa yang lebih stabil. Dengan demikian, flavonoid pada biji ketumbar tidak hanya membantu mengurangi stres oksidatif, tetapi juga berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai penyakit degeneratif yang disebabkan oleh akumulasi radikal bebas. Flavonoid dapat mengaktifkan jalur sinyal enzim endogen, seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), Katalase (Cat), dan *Glutathione Peroxidase* (GPx). Enzim-enzim ini memiliki fungsi untuk mengurangi kadar hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^-), yang keduanya berperan dalam proses oksidatif yang merusak sel. Dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan tersebut, flavonoid berperan dalam mencegah pembentukan spesies

oksidigen yang dapat merusak struktur sel dan jaringan tubuh (Husna dkk., 2022).

Senyawa linalool yang terkandung dalam biji ketumbar diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis penting. Senyawa ini telah terbukti secara ilmiah memiliki efek antidiabetes, antikolesterol, antikanker, dan antibakteri. Selain itu, linalool juga dimanfaatkan dalam industri farmasi sebagai agen antiinflamasi, antidepresan, neuroprotektif, serta analgesik, menunjukkan potensi luas dalam bidang pengobatan dan terapi (Hijriah dkk., 2022).

Selain linalool, biji ketumbar juga mengandung saponin, yang merupakan senyawa glikosida alami dengan struktur dasar steroid atau triterpene. Saponin memiliki spektrum aktivitas farmakologis yang luas, termasuk sebagai imunomodulator, antitumor, antiinflamasi, antivirus, antijamur, hingga efek hipoglikemik dan hipokolesterolemik. Saponin juga memiliki potensi sebagai agen insektisida karena bersifat toksik terhadap serangga kecil dan organisme air tertentu seperti kerang (Fitriani dkk., 2019).

Tak hanya linalool dan saponin, biji ketumbar juga mengandung senyawa bioaktif lain seperti alkaloid, tanin, flavonoid, dan steroid/terpenoid. Alkaloid berperan sebagai senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antimikroba, analgesik, serta stimulan sistem saraf pusat. Sementara itu, tanin diketahui mampu bertindak sebagai antioksidan, antibakteri, dan memiliki sifat astringen yang dapat membantu penyembuhan luka serta menurunkan risiko infeksi. Gabungan senyawa-senyawa tersebut menjadikan biji ketumbar sebagai salah satu tanaman herbal yang kaya manfaat, tidak hanya sebagai bumbu dapur, tetapi juga berpotensi dikembangkan dalam pengobatan tradisional maupun modern (Putri dkk., 2023).

Ekstrak biji ketumbar dan senyawa bioaktif di dalamnya telah terbukti memiliki efek farmakologis yang sangat bervariasi dan menjanjikan.

Salah satu efek utama yang sering diungkapkan dalam berbagai penelitian adalah aktivitas antioksidan, yang mampu melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Selain itu, ketumbar juga memiliki efek antiinflamasi yang signifikan, yang dapat membantu mengurangi peradangan, serta aktivitas analgesik untuk meredakan rasa sakit. Biji ketumbar juga telah terbukti memiliki efek antispasmodik, yang mampu meredakan kejang pada otot polos, serta neuroprotektif, yang penting dalam menjaga kesehatan sistem saraf (Sinulingga dkk., 2024).

2.4 Tikus Putih



Gambar 12. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Wati dkk., 2024)

Klasifikasi ilmiah dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) :

Tabel 2. Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Taksonomi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Sub filum	Vertebrata
Kelas	Mammalia
Bangsa	Rodentia
Famili	Murinae
Genus	Rattus
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

Sumber : (Tandi dkk., 2017)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu jenis hewan coba yang paling umum digunakan dalam berbagai penelitian laboratorium, khususnya di bidang farmasi, toksikologi, dan biomedis. Penggunaan tikus sebagai hewan percobaan telah berlangsung lama karena memiliki berbagai keunggulan, seperti struktur dan fungsi fisiologis yang menyerupai manusia, kemudahan perawatan, siklus hidup yang singkat, serta tingkat

reproduksi yang tinggi. Hal ini memungkinkan peneliti untuk melakukan pengamatan terhadap efek biologis atau toksikologis dalam waktu relatif singkat dengan populasi yang cukup besar (Dju dkk., 2021).

Hewan pengerat seperti tikus termasuk dalam kelompok mamalia dengan diversitas yang sangat tinggi. Tikus dan mencit merupakan bagian dari lebih dari 300 famili yang tersebar dalam 18 subfamili. Hewan pengerat sendiri mencakup sekitar 40% dari total spesies mamalia yang masih ada, menjadikannya kelompok paling melimpah di antara semua mamalia. Penyebaran yang luas dan kemampuan adaptasi terhadap berbagai lingkungan menjadikan tikus sebagai model hewan yang ideal dalam berbagai uji coba (Wati dkk., 2024).

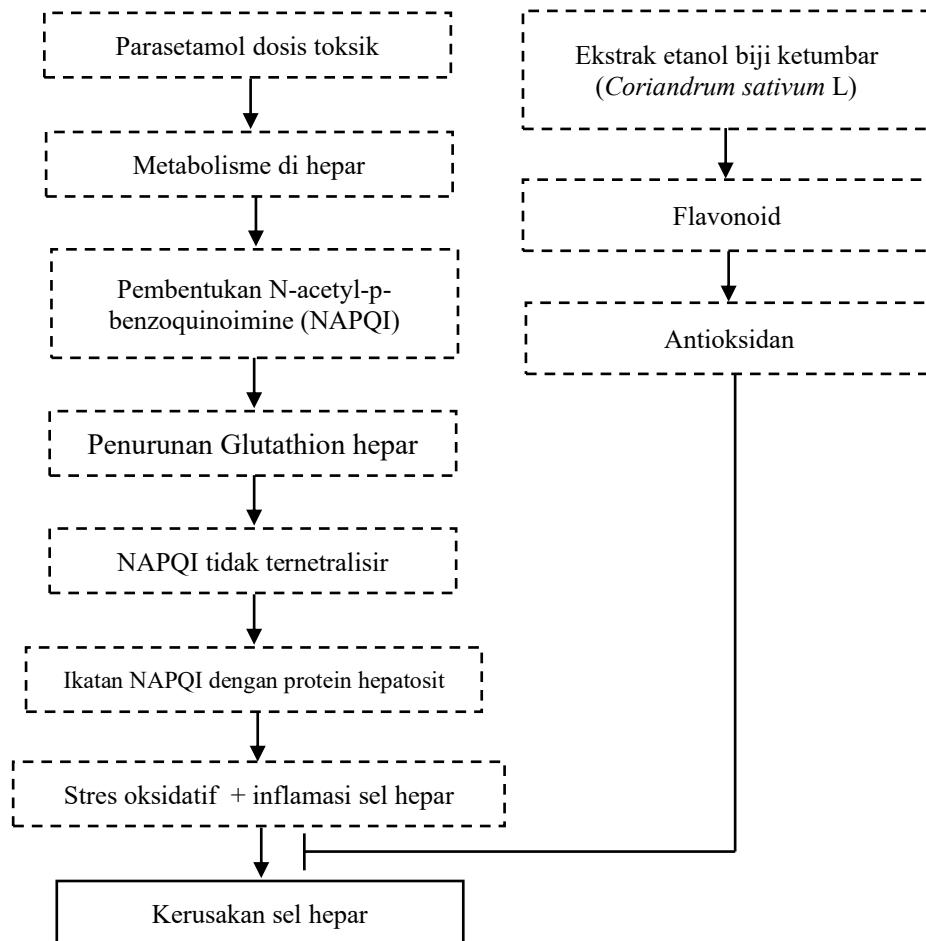
Tikus memiliki kebiasaan hidup berkelompok dan aktif pada malam hari (nokturnal). Secara anatomi, tikus dari genus *Rattus* memiliki ciri khas morfologis seperti bola mata yang menonjol, kelopak mata yang berkembang dengan baik dan dilengkapi bulu mata halus, serta telinga yang bulat dan tegak. Moncongnya berbentuk runcing dengan kumis panjang (*vibrissae*), memiliki dua gigi seri di bagian depan yang terus tumbuh sepanjang hidupnya, serta ekor yang panjang, berkisar 85% dari panjang tubuh dan tidak berbulu. Uniknya, ekor pada tikus betina secara proporsional lebih panjang dibandingkan dengan Jantan (Wati dkk., 2024).

Pertumbuhan bulu pada tubuh tikus terjadi secara siklik dalam pola gelombang dan menutupi seluruh permukaan tubuh kecuali area ekor, hidung, bibir, serta bagian ventral tangan dan kaki. Tikus memiliki lima jari pada masing-masing tungkai dengan cakar yang panjang, serta bantalan kaki (*tori*) di bagian bawah yang berfungsi sebagai peredam tekanan saat berjalan maupun beristirahat (Wati dkk., 2024).

Beberapa strain tikus dikembangkan untuk keperluan penelitian dengan karakteristik tertentu. Strain Sprague Dawley merupakan salah satu yang paling sering digunakan karena sifatnya yang jinak dan mudah ditangani. Tikus ini memiliki warna albino, kepala yang relatif kecil, serta ekor yang

panjang, bahkan bisa melebihi panjang tubuh. Berat tubuhnya berkisar antara 250–520 gram dan sistem reproduksinya dikenal cukup stabil, sehingga sangat mendukung keberhasilan penelitian jangka panjang. Selain itu, ada juga strain Wistar yang memiliki ciri khas kepala besar, ekor lebih pendek, dan tubuh lebih kecil dibanding Sprague Dawley. Sementara itu, strain Long Evans memiliki pola warna khas yaitu hitam di bagian kepala dan dada, membedakannya dari strain albino lainnya (Aisyah dkk., 2023).

2.5 Kerangka Teori

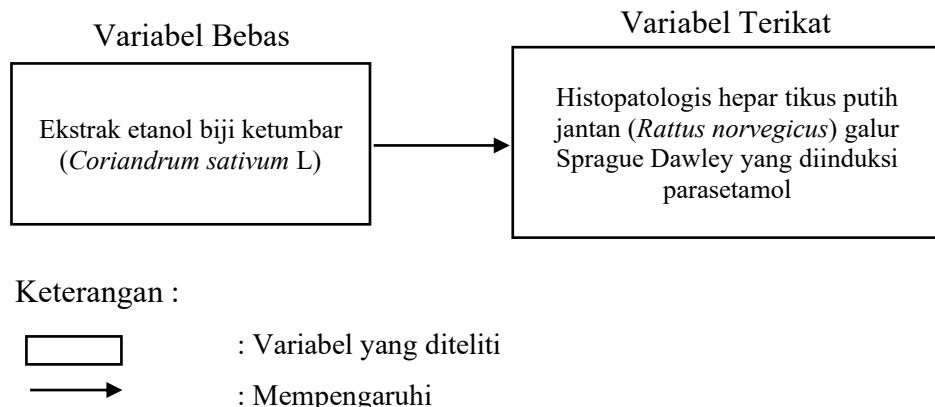


Keterangan :

- [dashed box] : Variabel yang tidak diteliti
- [solid box] : Variabel yang diteliti
- : Mempengaruhi
- └─ : Menghambat

Gambar 13. Kerangka Teori (Abasa & Ishak, 2022; Anindyaguna dkk., 2022; Husna dkk., 2022; Izza, 2020)

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 14. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

- H0** : Tidak terdapat efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap gambaran histopatologis hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi Parasetamol.
- H1** : Terdapat efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap gambaran histopatologis hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi Parasetamol.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan rancangan *randomized post-test only control group* untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap gambaran histopatologis hepar pada tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan September hingga November 2025. Determinasi tumbuhan dan pembuatan ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung. Pemeliharaan hewan uji tikus putih jantan galur Sprague Dawley dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terminasi hewan uji, pembuatan dan pengamatan preparat hepar tikus dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Veteriner Provinsi Lampung.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

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

3.3.2 Sampel Penelitian

Pembagian hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok dengan pengelompokan hewan uji dilakukan secara acak lengkap dengan jumlah minimal per kelompok mengikuti rumus Federer, 1963 yaitu :

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

Keterangan :

t = jumlah perlakuan

n = jumlah tikus tiap kelompok

Maka :

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5 \text{ (pembulatan)}$$

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

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

Keterangan :

N : besar sampel koreksi

n : besar sampel awal

f : perkiraan proporsi drop out sebesar 10%

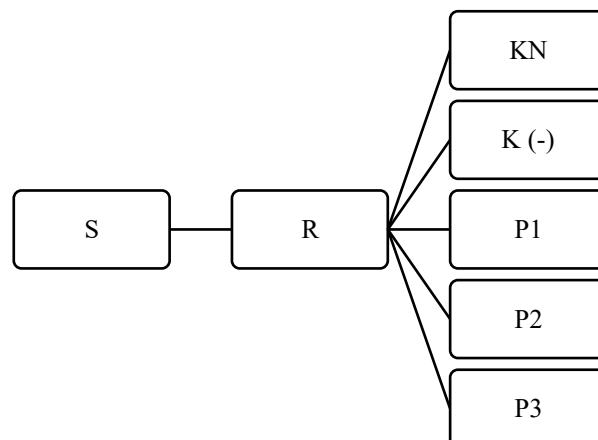
$$N = \frac{5}{(1 - 10\%)} \\ N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 6 \text{ (pembulatan)}$$

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

3.3.3 Teknik sampling

Pada penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling*, yaitu mengelompokkan tikus ke dalam 5 kelompok percobaan secara acak atau randomisasi. Teknik ini berarti setiap tikus dalam populasi memiliki kesempatan yang sama untuk dipilih.



Gambar 15. Teknik sampling

Keterangan :

S : sampel

R : randomisasi

K : kontrol

P : perlakuan

Kelompok perlakuan :

- (a) KN : kontrol normal sebagai pembanding tikus yang mendapatkan diet standar tanpa diberikan ekstrak etanol biji ketumbar dan parasetamol.
- (b) K(-) : kontrol negatif sebagai pembanding tikus yang mendapat diet standar dan diberikan parasetamol 72 mg/hari, tanpa pemberian ekstrak etanol biji ketumbar.
- (c) P1 : tikus dengan diet standar dan diberi parasetamol 250 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak etanol biji ketumbar 62,5 mg/KgBB.
- (d) P2 : tikus dengan diet standar dan diberi parasetamol 250 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak etanol biji ketumbar 125 mg/KgBB.
- (e) P3 : tikus dengan diet standar dan diberi parasetamol 250 mg/KgBB, kemudian diberi ekstrak etanol biji ketumbar 250 mg/KgBB.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

Adapun kriteria inklusi yang digunakan dalam pemilihan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley pada penelitian ini adalah :

- (a) Tikus putih jantan
- (b) Berat badan normal pada kisaran 200-330 gram
- (c) Pada pengamatan visual tampak sehat, bergerak aktif, dan tidak terdapat kelainan anatomis.
- (d) Usia 13-15 minggu

3.4.2 Kriteria Ekslusi

Adapun kriteria ekslusi yang digunakan dalam pemilihan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley pada penelitian ini adalah :

- (a) Terdapat penurunan berat badan secara signifikan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
- (b) Mati selama masa perlakuan

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (Independen)

Ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*).

3.5.2 Variabel Terikat (Dependen)

Histopatologis hepar tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>)	Sediaan yang didapat dari ekstraksi biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>) dari Laboratorium Botani FMIPA Unila	Neraca Analitik	Menimbang ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>) dengan gelas ukur dan pipet	Dosis efektif untuk ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>) pada masing-masing perlakuan : P1 = 62,5 mg/kgBB P2 = 125 mg/kgBB P3 = 250 mg/kgBB (Ifora dkk., 2021; Setiyono, 2021)	Ordinal
Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)	Melihat gambaran histopatologi hepar pada seluruh kelompok hewan coba dengan menilai derajat kerusakan hepar tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol dengan protektif pemberian ekstrak etanol biji ketumbar (<i>Coriandrum sativum L.</i>) dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.	Mikroskop cahaya	Melakukan pembacaan preparat histologi hepar tikus putih menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Setiap preparat diambil 5 lapang pandang. Setiap lapang pandang dinilai 20 sel secara acak, lalu dijumlahkan dan direratakan.	Penilaian perubahan hepatosit menggunakan sistem skoring Manja Roenigk. 1 : normal 2 : degenerasi parenkimatosa 3 : degenerasi hidropik 4 : nekrosis (Astuti dkk., 2023)	Numerik

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat penelitian

- a. Kandang hewan coba
- b. Tempat makan dan minum hewan uji
- c. Neraca analitik
- d. Sonde lambung
- e. Pisau skalpel steril
- f. Gelas ukur
- g. Mikropipet dan tipnya
- h. *Rotatory Evaporator*
- i. Kasa steril
- j. Spuit 1 cc, 3 cc, dan 10 cc
- k. Alat bedah minor
- l. Masker
- m. *Handscoen*
- n. *Waterbath*
- o. Mikroskop
- p. *Object glass*
- q. *Cover glass*
- r. Lemari pengering
- s. Blender
- t. Kain saring

3.7.2 Bahan

- (a) Pakan dan minum tikus
- (b) Larutan Mayers Hematoxylin dan Eosin
- (c) Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum L.*)
- (d) Kapas
- (e) Kloroform
- (f) Sekam
- (g) Parasetamol
- (h) Akuades

- (i) Etanol 96%
- (j) Biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.)
- (k) Reagen Dragendorff
- (l) Reagen Mayer
- (m) Etil asetat
- (n) Serbuk Magnesium
- (o) HCl pekat
- (p) Air suling
- (q) FeCl₃
- (r) Liebermann Burchard

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Persiapan dan Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

(a) Determinasi tanaman

Determinasi tanaman merupakan tahap awal yang sangat penting dalam penelitian berbasis bahan alam, karena berfungsi untuk memastikan keaslian dan ketepatan identitas spesimen yang digunakan. Biji ketumbar yang diperoleh dari Sekincau, Lampung Barat terlebih dahulu dilakukan determinasi tanaman di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung untuk memastikan bahwa sampel benar *Coriandrum sativum* L.

(b) Preparasi sampel

Biji ketumbar dicuci terlebih dahulu dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel. Biji diangin-anginkan hingga air permukaan menguap. Selanjutnya, biji dijemur dibawah matahari selama 1 hingga 3 hari hingga mencapai kondisi kering sempurna. Biji ketumbar yang telah kering kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk halus. Serbuk yang dihasilkan selanjutnya diayak

menggunakan ayakan berukuran mesh standar (Putri dkk., 2023).

(c) Ekstraksi

Serbuk biji ketumbar sebanyak 500 gram yang diperoleh kemudian direndam dengan pelarut etanol 96% dalam wadah tertutup, dan didiamkan selama 3 hari pada suhu ruang dan diaduk setiap 24 jam dengan perbandingan 1 : 10 hingga tercampur secara homogen. Setelah itu, campuran disaring menggunakan kain saring untuk memisahkan maserat dan residu. Setelah itu, ulangi proses maserasi pada residu untuk memperoleh ekstrak secara maksimal. Seluruh maserat dari proses maserasi pertama dan kedua kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak etanol pekat dari biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) (Putri dkk., 2023).

(d) Uji Fitokimia

1) Uji Alkaloid

Sebanyak 1 gram ekstrak pekat dilarutkan dalam 10 mL etanol 96%, lalu larutan tersebut dibagi ke dalam dua tabung reaksi. Tabung pertama ditambahkan 2-3 tetes pereaksi Dragendorff yang menghasilkan endapan jingga, sedangkan tabung kedua ditambahkan pereaksi Mayer yang membentuk endapan putih. Terbentuknya endapan tersebut mengindikasikan hasil positif adanya senyawa alkaloid (Putri dkk., 2023).

2) Uji flavonoid

Sebanyak 1 mg ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 tetes etil asetat dan dihomogenkan. Setelah itu ditambahkan serbuk magnesium

(Mg) dan 4 tetes HCl pekat. Timbulnya perubahan warna menjadi kuning, biru, jingga, atau merah menunjukkan adanya kandungan flavonoid (Oktavia & Suyatno, 2021).

3) Uji saponin

Sebanyak 1 gram ekstrak dicampurkan dengan 20 mL aquades dalam tabung reaksi, kemudian diaduk selama ± 15 menit. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya busa yang stabil (Arnida dkk., 2021).

4) Uji tanin

Sebanyak 1 gram ekstrak ditambahkan 1 tetes larutan FeCl₃. Perubahan warna menjadi biru kehitaman menandakan hasil positif uji tanin (Arnida dkk., 2021).

5) Uji terpenoid dan steroid

Sebanyak 1 gram ekstrak dilarutkan dalam 10 mL etanol 96%. Dari larutan tersebut, 5 mL ditambahkan 5 tetes pereaksi Liebermann-Burchard. Hasil positif terpenoid ditandai dengan terbentuknya cincin berwarna coklat atau violet, sedangkan hasil positif steroid ditunjukkan dengan perubahan warna menjadi hijau kebiruan (Arnida dkk., 2021).

3.8.2 Persiapan Hewan Coba

Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan berat badan berkisar antara 200 hingga 330 gram digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian ini. Tikus didapatkan dari Peternakan tikusputih.id yang berlokasi di Garut. Tikus-tikus tersebut dipilih berdasarkan kondisi fisik yang sehat, ditandai dengan bulu yang bersih dan rapi, warna tubuh putih cerah, mata jernih, serta menunjukkan perilaku aktif dan normal tanpa adanya kelainan atau cacat tubuh. Tikus-tikus ini dipelihara dalam

kandang berbentuk kotak berukuran 40 cm x 60 cm x 20 cm yang terbuat dari kawat dan dilapisi dengan alas berupa sekam. Setiap kandang dihuni oleh 5 ekor tikus. Sekam pada dasar kandang diganti dua kali dalam 7 hari untuk menjaga kebersihan dan kenyamanan lingkungan pemeliharaan (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2021).

Sebelum perlakuan diberikan, tikus-tikus tersebut diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu di lingkungan kandang baru. Masa adaptasi ini bertujuan untuk mengurangi stres akibat perubahan lingkungan, yang dapat memengaruhi keseimbangan fisiologis dan metabolisme tubuh. Selama masa adaptasi, tikus-tikus diberi pakan berupa pelet standar dan air minum secara *ad libitum* (diberikan secara bebas) untuk memastikan kondisi kesehatannya tetap optimal sebelum perlakuan dimulai. Pemeliharaan dilakukan di ruangan dengan pencahayaan dan ventilasi yang baik, serta suhu lingkungan yang dijaga agar tetap stabil untuk mendukung kondisi fisiologis tikus selama masa penelitian.

3.8.3 Pemberian Dosis Parasetamol

Pada penelitian Anindyaguna dkk., 2022 konsumsi parasetamol melebihi dosis 4000 mg per hari atau 57,1 mg/kgBB pada manusia dengan berat badan 70 kg dan penggunaan melebihi 12 gram dalam beberapa hari dapat menyebabkan akumulasi N-acetyl-p-benzoquinoimine (NAPQI).

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

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

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

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

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

Pemberian dosis 72 mg/hari akan diberikan dalam bentuk sediaan sirup 120 mg/5ml (Netto : 60 ml). Maka, untuk perhitungannya sebagai berikut :

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

$$120x = 360$$

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

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

Jadi parasetamol yang diberikan pada tiap tikus dengan berat badan 200 gram adalah 3 ml secara peroral menggunakan sonde lambung selama 10 hari.

3.8.4 Pemberian Ekstrak Etanol Biji Ketumbar

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ifora dkk., 2021 dosis efektif ekstrak daun ketumbar sebagai antiinflamasi adalah 125 mg/kgBB. Pada penelitian Setiyono, 2021 dengan membandingkan kandungan flavonoid pada daun ketumbar dan biji ketumbar didapatkan hasil tidak ada perbedaan diantara keduanya.

Dosis ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) diberikan selama 10 hari dengan jarak 60-120 menit setelah pemberian parasetamol pada kelompok P1, P2, dan P3 secara peroral menggunakan sonde lambung dengan dosis yang berbeda.

- a. Dosis untuk tiap tikus pada P1

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

$$X = \frac{62,5 \text{ mg/kgBB}}{1000 \text{ gr}} \times 200 \text{ gram} = 12,5 \text{ mg}$$

- b. Dosis untuk tiap tikus pada P2

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

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

- c. Dosis untuk tiap tikus pada P3

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

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

Pelarut disesuaikan dengan pemberian kapasitas maksimum lambung hewan coba secara peroral dan disesuaikan dengan berat badan hewan coba.

Tabel 4. Batas Maksimal untuk Tiap Rute Pemberian pada Hewan Coba (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	2.0-5.0	5.0
Hamster (50 g)	-	0.1	1.0-2.0	2.5	2.5
Marmot (250 g)	-	0.25	2.0-5.0	5.0	10.0
Merpati (300 g)	2.0	0.5	2.0	2.0	10.0
Kelinci (1,5 kg)	5.0-10.0	0.5	10.0-20.0	5.0-10.0	20.0
Kucing (3 kg)	5.0-10.0	1.0	10.0-20.0	5.0-10.0	50.0
Anjing (5 kg)	10.0-20.0	5.0	20.0-50.0	10.0	100.0

Pada dosis P1 didapatkan 12,5 mg untuk tikus dengan berat badan 200 g maka volume maksimal untuk pemberian secara peroral adalah 5 ml. Volume pemberian ideal adalah setengah dari volume maksimal, maka volume yang dapat diberikan ke tikus dengan berat badan 200 g sebesar 2,5 ml asalkan tidak

melebihi dari volume maksimal yaitu 5 ml. Volume yang diberikan dicari dengan dosis larutan 25 mg/1 ml :

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

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

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

Maka, volume pemberian setiap kelompok perlakuan :

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

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

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

Total volume yang dibutuhkan untuk perlakuan P1, P2, dan P3 dalam 10 hari adalah 210 ml = 300 ml.

Selanjutnya digunakan rumus pengenceran :

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

Keterangan :

V_1 = Volume awal larutan ekstrak

C_1 = Konsentrasi awal larutan ekstrak

V_2 = Volume hasil ekstraksi

C_2 = Konsentrasi hasil ekstrak

Jika volume yang akan dibuat adalah 300 ml, maka :

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

$$V_1 \times 1000 \text{ mg/ml} = 300 \text{ ml} \times 25 \text{ mg/ml}$$

$$V_1 = 7,5 \text{ ml}$$

Jadi pada volume 7,5 ml larutan ekstrak ditambahkan dengan aquades sampai menjadi 300 ml.

3.8.5 Pembuatan Preparat Histopatologi Hepar

Prosedur pembuatan preparat histologi dilakukan melalui beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Fiksasi

Spesimen berupa potongan organ hepar difiksasi menggunakan Neutral Buffer Formalin (NBF) 10% selama 12–48 jam. Tahap ini bertujuan untuk mencegah proses pembusukan serta mempertahankan struktur jaringan, sehingga konsistensi organ menjadi lebih keras dan memudahkan pembuatan irisan tipis.

2. Trimming

Untuk memperoleh preparat dengan ketebalan yang sesuai, jaringan dipotong (trimming) dengan ukuran sekitar 0,2–0,3 cm. Selanjutnya, sampel dimasukkan ke dalam tissue cassette untuk memudahkan proses lanjutan.

3. Dehidrasi

Dehidrasi dilakukan untuk menghilangkan cairan yang terdapat dalam jaringan agar jaringan dapat diinfiltasi oleh reagen berikutnya. Proses ini diawali dengan meletakkan tissue cassette di atas kertas tisu, kemudian jaringan didehidrasi secara bertahap menggunakan alkohol 70%, 80%, 96%, dan alkohol absolut, masing-masing selama 2 jam.

4. Clearing

Tahap clearing bertujuan untuk menggantikan alkohol yang terdapat dalam jaringan hasil dehidrasi. Proses penjernihan

dilakukan menggunakan xylol I, II, dan III dengan waktu masing-masing selama 1 jam.

5. Impregnation

Pada tahap ini, jaringan diinfiltasi menggunakan parafin I, II, dan III, masing-masing selama 1 jam, sehingga parafin dapat masuk dan mengisi jaringan secara optimal.

6. Embedding

Embedding dilakukan untuk mempermudah proses pemotongan jaringan menggunakan mikrotom. Embedding cassette diisi dengan parafin cair, kemudian jaringan hasil infiltasi dimasukkan ke dalam cetakan dan ditekan hingga menempel pada dasar cetakan. Setelah parafin membeku, blok jaringan dikeluarkan dari cetakan. Seluruh proses ini dilakukan secara bertahap dalam waktu satu hari.

7. Cutting

Pemotongan jaringan dilakukan pada area bersuhu dingin. Sebelum pemotongan, blok jaringan didinginkan terlebih dahulu di dalam lemari es. Selanjutnya, blok dipotong menggunakan rotary microtome dengan ketebalan irisan sekitar $0,5 \mu\text{m}$. Irisan jaringan yang berkualitas dipilih dan diapungkan di atas air, kemudian dipindahkan ke water bath bersuhu 60°C selama beberapa detik hingga pita parafin mengembang sempurna. Irisan selanjutnya diletakkan pada object glass dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam hingga jaringan melekat dengan baik.

8. Staining

Setelah jaringan melekat sempurna pada object glass, preparat diproses melalui beberapa tahapan pewarnaan.

Deparafinasi dilakukan menggunakan xylol I, II, dan III masing-masing selama 5 menit, dilanjutkan rehidrasi menggunakan alkohol absolut, alkohol 96%, alkohol 80%, dan alkohol 70% masing-masing selama 5 menit. Preparat kemudian dibilas dengan akuades selama 1 menit, diwarnai menggunakan Harris hematoksilin selama 15 menit, dan dibilas kembali dengan akuades selama 1 menit. Pewarnaan eosin dilakukan selama 15 detik hingga 1 menit, kemudian preparat didehidrasi kembali menggunakan alkohol 70%, 80%, 96%, dan alkohol absolut masing-masing dengan lima kali celup, serta dijernihkan menggunakan xylol I, II, dan III masing-masing selama 5 menit.

9. Mounting

Tahap akhir dilakukan dengan meletakkan preparat di atas permukaan datar yang dilapisi kertas tisu, kemudian ditetesi entellan dan ditutup menggunakan cover glass. Pada tahap ini dipastikan tidak terbentuk gelembung udara agar preparat siap untuk pengamatan mikroskopis.

(Akuba, 2025).

3.8.6 Pengamatan Preparat Histopatologi

Pengamatan preparat histopatologi organ hepar diamati dibawah mikroskop cahaya. Masing-masing dilakukan pada seluruh lapang pandang pada setiap slide, dengan perbesaran 400x. Adapun yang dilihat adalah derajat kerusakan hepar pada tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley dengan menggunakan skor Manja Roenigk. Skor Manja Roenigk adalah metode penilaian atau skoring yang dikembangkan oleh Roenigk, (1973) untuk menilai tingkat kerusakan histologis pada jaringan, khususnya hepar.

Kerusakan pada struktur histologis hepar dapat dievaluasi dengan kriteria :

Skor 1 : diberikan pada sel yang normal, di mana hepatosit tersusun secara radial mengelilingi vena sentralis dan memiliki batas dinding sel yang jelas.

Skor 2 : diberikan untuk sel yang mengalami degenerasi parenkim akibat kegagalan proses pengeluaran air dalam sel, yang ditandai dengan pembengkakan sel, sitoplasma keruh, dan adanya granula.

Skor 3 : diberikan pada sel yang mengalami degenerasi hidropik, yaitu kondisi yang lebih parah dari degenerasi parenkim, dengan ciri adanya hepatosit sangat membengkak, tampak besar, terdapat akumulasi cairan dan sitoplasma yang pucat.

Skor 4 : diberikan pada sel yang mengalami nekrosis, yaitu kematian sel permanen yang tidak terprogram, ditandai oleh penyusutan dan kerutan sel akibat pecahnya membran sel, disertai inti sel yang menghitam atau terfragmentasi serta hilangnya pola kromatin.

(Manatar dkk., 2013; Jonathan dkk., 2017; Dai, 2021; Akuba, 2025)

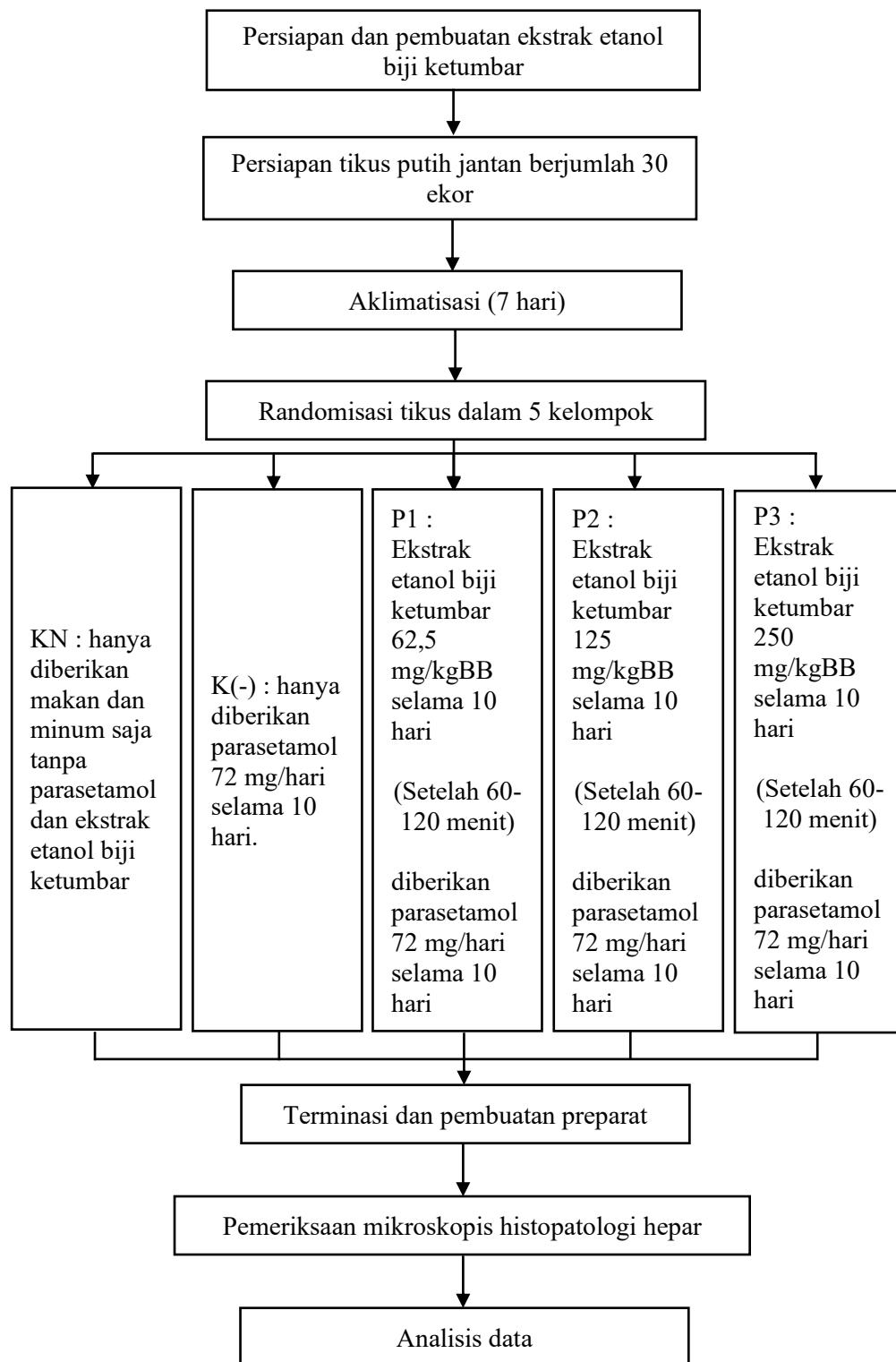
Jaringan akan diamati menggunakan mikroskop pada pembesaran 400x, dibagi menjadi lima lapang pandang. Pada masing-masing lapang pandang, akan diamati secara acak sebanyak 20 sel secara acak, dan setiap sel hepar akan dievaluasi menggunakan model skor histopatologi Manja Roenigk. Penghitungan dilakukan dengan menjumlahkan jumlah sel normal (A), sel dengan degenerasi parenkim (B), degenerasi hidropik (C), dan sel nekrotik (D) di tiap lapang pandang. Skor Manja Roenigk dihitung dengan rumus:

$$(Ax1) + (Bx2) + (Cx3) + (Dx4)$$

Kemudian hasilnya dibagi dengan total jumlah sel yaitu (A + B + C + D). Nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan diperoleh dari hasil rata-rata setiap lapang pandang yang kemudian dibagi

dengan jumlah sampel pada kelompok tersebut. Interpretasi skor sebagai berikut: semakin mendekati angka 1 menunjukkan dominasi sel normal, mendekati 2 menunjukkan dominasi sel dengan degenerasi parenkim, mendekati 3 menunjukkan dominasi sel dengan degenerasi hidropik, dan mendekati 4 menunjukkan dominasi sel nekrotik (Astitu dkk., 2023).

3.8.7 Alur Penelitian



Gambar 16. Alur penelitian

3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil observasi histopatologi jaringan hepar dibawah mikroskop selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik untuk menguji perbedaan antar kelompok perlakuan. Tahapan analisis dimulai dengan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*, yang sesuai untuk jumlah sampel (n) ≤ 50 . Apabila nilai signifikansi (p) $> 0,05$, maka data dianggap terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas varians menggunakan *Levene's test* untuk mengetahui kesamaan varians antar kelompok. Jika nilai $p > 0,05$, maka data dianggap homogen atau memiliki varians yang seragam. Data yang memenuhi kedua asumsi tersebut kemudian dianalisis lebih lanjut dengan uji *One Way ANOVA* untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Jika hasil uji *ANOVA* menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka dilakukan uji lanjut (*post hoc*) menggunakan *Tukey HSD* untuk mengidentifikasi kelompok mana yang menunjukkan perbedaan signifikan. Jika hasil uji normalitas didapatkan hasil data berdistribusi normal tetapi tidak homogen, maka uji yang digunakan adalah Welch ANOVA. Sebaliknya, jika data tidak terdistribusi normal, maka digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* sebagai alternatif. Apabila uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, maka analisis dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* sebagai uji banding antar kelompok untuk mengetahui perbedaan rerata yang bermakna (Dahlan, 2018).

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Nomor 4847/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) memiliki efek hepatoprotektif terhadap kerusakan hepar yang diinduksi parasetamol pada tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

5.2 Saran

- a. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk melakukan pengukuran kadar enzim hati (AST, ALT, ALP) dan kadar glutation (GSH), untuk memperkuat hubungan antara gambaran histopatologis dan fungsi hati.
- b. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk melakukan analisis fitokimia kuantitatif terhadap ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) untuk mengetahui kandungan dan kadar senyawa aktif yang berperan dalam aktivitas hepatoprotektif.
- c. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk menggunakan berbagai model induksi kerusakan hari lain, misalnya dengan karbon tetraklorida (CCl₄) atau obat hepatotoksik lainnya, guna menilai konsistensi dan luasnya spektrum efek protektif dari ekstrak biji ketumbar terhadap berbagai jenis agen toksik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abasa S, Ishak P. 2022. Aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap hepatotoksitas akut paracetamol pada tikus (*Rattus norvegicus*). *Pharmacology And Pharmacy Scientific Journals*, 1(1), 11–9.
- Aisyah S, Gumelar AS, Maulana MS, Amalia RHT. 2023. Identifikasi karakteristik hewan vertebrata mamalia tikus putih (*Rattus norvegicus*) berdasarkan morfologi dan anatominya. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 3(2), 93–102.
- Akuba N. 2025. Pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya L*) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/C yang diinduksi parasetamol [Universitas Lampung].
- Anami H. 2023. Pengaruh susu fermentasi starter *Lactococcis lactis* D4 asal dadih terhadap fungsi hepar. Universitas Andalas.
- Anindyaguna A, Mustofa S, Anggraini DI, Oktarlina RZ. 2022. Drug-induced liver injury akibat penyalahgunaan parasetamol. *Medula*, 12(3), 500–7.
- Aqeel T, Shabbir A, Basharat H, Bukhari M, Mobin S, Shahid H, Waqar SA. 2014. Prevalence of self-medication among urban and rural population of Islamabad, Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(4), 627–33.
- Arnanda QP, Nuwarda RF. 2019. Review article : penggunaan radiofarmaka teknesium-99m dari senyawa glutation dan senyawa flavonoid sebagai deteksi dini radikal bebas pemicu kanker. *Farmaka Suplemen*, 14(1), 1–15.
- Arnida, Bittaqwa EA, Rahmatika D, Sutomo. 2021. Identifikasi kandungan senyawa ekstrak etanol rimpang purun danau (*Lepironia articulata* (Retz) Domin). *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 6(2), 1–6.
- Asgarpanah J. 2012. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Coriandrum sativum* L. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(31).
- Astitu VER, Muktamiroh H, Harfiani E, Thadeus MS. 2023. Gambaran histopatologi hepar mencit yang diinduksi aloksan: perubahan setelah pemberian ekstrak biji hijau kopi Aceh Gayo. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) 2023*, 90–6.

- Azmi F. 2016. Anatomi dan histologi hepar. Kedokteran, 20, 147–54.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2021. Peraturan badan pengawas obat dan makanan nomor 18 tahun 2021. Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional, 788.
- Badan Pusat Statistik. 2024. Persentase penduduk yang mengobati sendiri selama sebulan terakhir menurut Provinsi (persen). <https://www.bps.go.id/id/statistics-table/2/MTk3NCMy/persentase-penduduk-yang-mengobati-sendiri-selama-sebulan-terakhir--persen-.html>
- Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. 2018. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? a critical review of the literature. European Journal of Clinical Pharmacology, 74(2), 147–60.
- Dahlan MS. 2018. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan (6th ed.). Salemba Medika.
- Dai M. 2021. Uji aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol daun rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) pada mencit putih jantan yang diinduksi parasetamol. Jurnal Farmasi Indonesia, 18(2), 2685–5062.
- Dju F, Klau M, Mbulang Y. 2021. Uji aktivitas analgesik tunggal dan kombinasi ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium Guajava L.*) dan Daun sirsak (*Annona Muricata L.*) pada tikus putih jantan yang diinduksi asam asetat fitriani. Pharmaceutical Scientific Journal, 4(1), 228–35.
- Eroschenko, Victor P. 2016. Atlas histologi difiore dengan korelasi fungsional (12th ed.). EGC.
- Fatayat I, Miftahurrahmah, Mulyadi D. 2023. Gambaran mikroskopik pada hepar tikus putih setelah pemberian madu sebagai anti adhesi pasca laparotomi. Jurnal Farmasi, 3(2), 95–103.
- Federer W. (1963). Eksperimental design theory and application. Oxford and Lbh Publish Hinco.
- Fitriani N, Muryani S, Windarso E. 2019. Pengaruh formulasi ekstrak biji ketumbar (*Coriandrum sativum*) sebagai Repellent nyamuk *Aedes sp*. Jurnal Kesehatan Lingkungan, 16, 775–82.
- Flora & Fauna Web. 2021. *Coriandrum sativum* L. National Parks. <https://www.nparks.gov.sg/florafaunaweb/flora/5/9/5944>
- Ganong W. 2017. Buku ajar fisiologi kedokteran ganong (24th ed.). EGC.
- Guyton A, Hall J. 2014. Buku ajar fisiologi kedokteran (12th ed.). EGC.

- Hanifah A, Suryani D. 2021. Perbandingan efektivitas madu trigona dan madu sidr dikombinasikan dengan minyak jintan hitam (*Nigella sativa*) sebagai nefroprotektor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Ilmiah Kohesi*, 2(3), 90–6.
- Hijriah NM, Filiandy F, Nurhasanah S. 2022. Potensi minyak atsiri daun ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) sebagai pendukung pangan fungsional: kajian literatur. *Jurnal Teknotan*, 16(1), 43.
- Husna PAU, Kairupan CF, Lintong PM. 2022. Tinjauan mengenai manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *EBiomedik*, 10(1), 76–83.
- Ifora I, Sintia B, Strangenge Y. 2021. Pengaruh penghambatan enzim sikloksigenase-2 dan aktivitas antiinflamasi dari ekstrak daun ketumbar (*Coriandrum sativum L.*). 11(1), 17–24.
- Izza A. 2020. Profil terapi myalgia pada pasien rawat jalan di Puskesmas Wonokerto Kec. Bantur Kab. Malang. Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang.
- Kalra A, Yetiskul E, Wehrle C. 2022. Physiology liver. NCBI Bookshelf, 1–6.
- Kuntaarsa A, Achmad Z, Subagyo P. 2021. Ekstraksi biji ketumbar dengan mempergunakan pelarut N-Heksana. *Jurnal Teknologi Technoscientia*, 14(1), 60–73.
- Laurence D, Bacharach. 1964. Evaluation of drug activities : pharmacometrics (1st ed.). Academic Press.
- Maulina M. 2018. Zat-zat yang mempengaruhi histopatologi hepar. Unimal Press, 49, 1.
- Mescher A. 2017. Histologi dasar junqueira (14th ed.). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Minarfa T. 2024. Efek pemberian ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhowia hospita linn*) terhadap fungsi hati tikus hipercolesterolemia yang diinduksi triton X-100. Universitas Hasanuddin.
- National Center for Biotechnology Information. 2025. PubChem Compound summary for CID 1983, Acetaminophen. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>.
- Netter F. 2014. Atlas of human anatomy (6th ed.). Elsevier.
- Nurfadhila L, Rahmawati M, Fitri NK, Nibullah SG, Windari W. 2023. Analisis senyawa acetaminophen dalam sampel biologis dengan berbagai macam metode. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(3), 1221–37.

- Oktavia F, Suyatno S. 2021. Skrining fitokimia, kandungan flavonoid total, dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol tumbuhan *Selaginella duoderleinii*. Jurnal Kimia Riset, 6(2), 141–53.
- Paulsen F, Wascke J. 2019. Sobotta atlas of human anatomy : organ. In Penerbit Buku Kedokteran EGC (Vol. 24, Issue 2).
- Putri DA, Primiani CN, Suproborini A, Kusumawati D. 2023. Skrining fitokimia ekstrak etanol 96% biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*). Seminar Nasional Prodi Farmasi UNIPMA (SNAPFARMA), 107–11.
- Rubyanti SN. 2019. Pengaruh pemberian rebusan biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*). Universitas Muhammadiyah Surabaya.
- Schunke M, Schulte E, Udo S. 2013. Atlas anatomi manusia prometheus : anatomi umum dan sistem gerak (3rd ed.). EGC.
- Setiyono NB. 2021. Skrining fitokimia dan penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol dan ekstrak air daun serta biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*). Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta.
- Silvani FN, Sukohar A, Rudiyanto W. 2019. Pengaruh ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn*) sebagai antioksidan terhadap histopatologi hepar tikus galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol. Majority, 8(1), 95–101.
- Simanjuntak EJ, Zulham Z. 2020. Superoksida Dismutase (SOD) dan radikal bebas. Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (Jkf), 2(2), 124–9.
- Sinulingga E, Simanjuntak N, Yunus M. 2024. Uji toksisitas sub kronik ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum Sativum L*) terhadap fungsi hati dan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). 5, 5852–8.
- Sitanggang AKT, Zai ZJP, Pratama IH, Amansyah A. 2021. Hambat ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum sativum L.*) terhadap pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Healthy Tadulako Journal, 7(3). 128-133.
- Snell R. 2012. Anatomi klinis berdasarkan sistem (EGC (ed.); 9th ed.).
- Suherman H, Febrina D. 2018. Tingkat pengetahuan pasien tentang swamedikasi obat. Viva Medika: Jurnal Kesehatan, Kebidanan Dan Keperawatan, 10(2), 82–93.
- Syafitri IN, Hidayati IR, Pristianty L. 2018. Hubungan tingkat pengetahuan terhadap penggunaan obat parasetamol rasional dalam swamedikasi. Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia, 4(1), 19.

- Syarif A, Gayatri A, Estuningtyas A, Setiawan A, Muchtar A, Arif A, dkk. 2016. Farmakologi dan terapi FK UI (S. Gunawan (ed.); 6th ed.). Badan Penerbit FKUI.
- 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. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)* (e-Journal), 3(2), 93–102.
- Wati DP, Ilyas S, Yurnadi. 2024. Prinsip dasar tikus sebagai model penelitian. In USU Press. USU Press.
- Yudiyanto, Hakim N, Wakhidah A. 2021. Tumbuhan obat suku Lampung (M. Silalahi (ed.)). Penerbit IKAPI.