



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

Oleh

Laili Nurul Didik Saputri

NIM 132210101103

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2018



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Laili Nurul Didik Saputri

NIM 132210101103

BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan limpahan rahmat dan hidayah kepada hamba-Nya dalam perjuangan dalam kebaikan dan menuntut ilmu;
2. Ibunda Sulis Asih dan ayah Didik Kuswantoyo yang telah membesarkan dengan penuh kasih sayang, kesabaran, kerja keras dan do'a yang senantiasa mengiringi penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan;
3. Guru, dosen dan pendidik yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan sejak bangku taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 serta almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“Tuntutlah ilmu dari buaian hingga ke liang lahat”

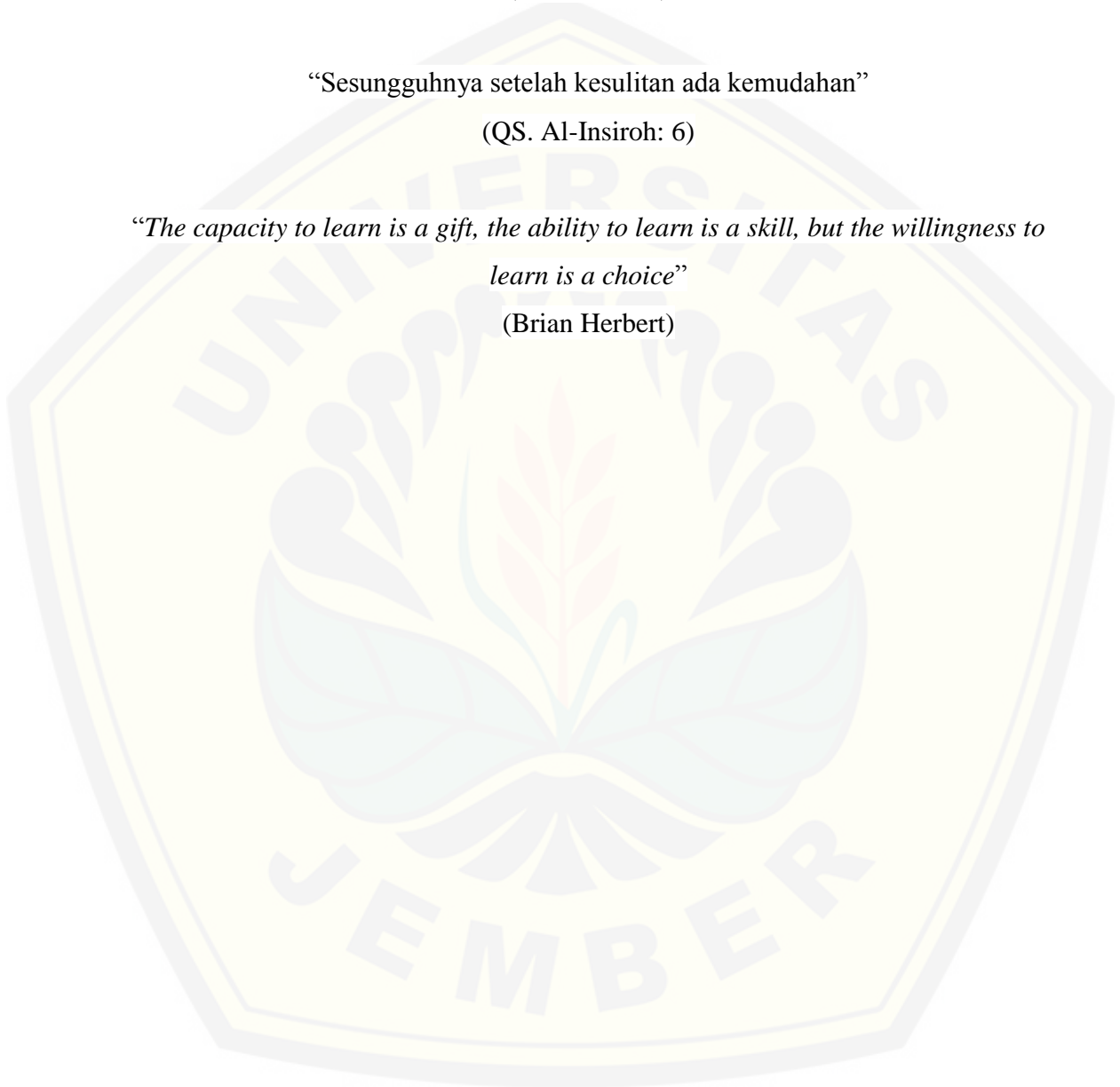
(HR. Bukhori)

“Sesungguhnya setelah kesulitan ada kemudahan”

(QS. Al-Insiroh: 6)

“The capacity to learn is a gift, the ability to learn is a skill, but the willingness to learn is a choice”

(Brian Herbert)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Laili Nurul Didik Saputri

NIM : 132210101103

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Sari Buah Pepaya (*Carica Papaya* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 16 Januari 2018

Yang menyatakan,

Laili Nurul Didik Saputri

NIM. 132210101103

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh

Laili Nurul Didik Saputri

NIM 132210101103

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Fransiska Maria C, S.Farm., M.Farm., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Diana Holiday, S.F., Apt., M.Farm.

PENGESAHAN

Karya ilmiah Skripsi berjudul “Pengaruh Pemberian Sari Buah Pepaya (*Carica Papaya* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : 16 Januari 2018

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Fransiska Maria C, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP 198404062009122008

Diana Holidah, S.F., Apt., M.Farm.
NIP 197812212005012002

Tim Penguji :

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Antonius N.W.P., S.Farm., M.P.H., Apt.
NIP 198309032008121001

Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198403082008012003

Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Sari Buah Pepaya (*Carica Papaya L.*) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol; Laili Nurul Didik Saputri; 132210101103; 66 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hati adalah salah satu organ terpenting dan merupakan organ metabolik terbesar di dalam tubuh. Fungsi hati dapat terganggu dan mengalami kerusakan. Terdapat lebih dari 900 jenis obat, toksin dan herbal telah tercatat dapat mengakibatkan kerusakan pada hati. Salah satu obat yang dapat menginduksi kerusakan hati adalah parasetamol. Hepatotoksisitas dapat disebabkan oleh metabolit toksik dari parasetamol yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Pada kondisi overdosis, metabolit akan bereaksi dengan sulfhidril dari protein hati yang dapat menyebabkan kerusakan. Kerusakan hati dapat dicegah dengan agen hepatoprotektif herbal. Salah satu jenis tanaman yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan digunakan sebagai agen hepatoprotektif adalah pepaya.

Kandungan vitamin dan flavonoid pada buah pepaya berguna untuk aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan akan mencegah atau memperlambat terjadinya kerusakan oksidatif dalam tubuh, sehingga ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan antioksidan tubuh akibat overdosis parasetamol dapat dihindari. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah pepaya terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.

Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories* dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Desain*. Sampel yang digunakan adalah mencit sebanyak 25 ekor mencit jantan yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kontrol negatif, sari buah pepaya dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 7 hari dan pada hari ke-7 seluruh hewan uji diinduksi parasetamol kecuali kelompok normal. Pada hari ke-8, seluruh mencit dikorbankan untuk diambil organ hatinya dan dilakukan pengamatan histopatologi hati hewan uji.

Berdasarkan hasil analisis *Kruskal-Wallis*, nilai kerusakan histopatologi hati mencit yang dihitung menggunakan model *Scoring Histopathology Manja Roenigk*, terdapat perbedaan yang signifikan antar semua kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,001$. Dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc* menggunakan uji *Mann-Whitney*, yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok normal dan perlakuan dosis 600 mg/kgBB ($p<0,05$), namun kelompok kontrol negatif tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan dosis 200 mg/kgBB dan dosis 400 mg/kgBB ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian sari buah pepaya dosis 600 mg/kgBB dapat mencegah terjadinya kerusakan hati dan mempertahankan keadaan hati normal pada mencit yang diinduksi parasetamol.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Sari Buah Pepaya (*Carica Papaya* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol”. Skripsi ini disusun guna memenuhi persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya skripsi ini berkat campur tangan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tiada terhingga kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas semua karunia yang telah diberikan;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Fransiska Maria C., S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama, dan Ibu Diana Holidah, S.F., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga serta perhatiannya untuk memberikan ilmu, bimbingan, dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
4. Bapak Antonius N.W.P., S.Farm., Apt., M.P.H. dan Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah berkenan untuk menguji skripsi ini dan memberikan masukan serta saran untuk perkembangan diri penulis dan skripsi ini;
5. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan banyak waktu untuk membimbing dalam masalah perkuliahan penulis;
6. Ibunda Sulis Asih dan Ayah Didik Kuswantoyo yang telah menjadi orangtua terbaik, Umi Istrini, dan Abah Irkham yang selalu memberikan banyak motivasi dan nasehat, yang tiada lelah memberikan cinta, perhatian, kasih sayang, serta doa yang tiada henti di setiap langkah penulis;

7. Mbak Khoirin dan Aditya Bayu, yang telah mendampingi dan memberikan dukungan saat susah maupun senang;
8. Mbak Indri, Mbak Dini, dr. Jane Kosasih, Sp.PA, dan Bu Sri Wahyuningsih, yang telah bersedia dengan sabar memberikan banyak bantuan selama menempuh penelitian ini;
9. Rekan kerja satu tim “*Biolzyer*” Putri Efina, dan rekan-rekan kerja sesama laboratorium (Chita, Nina, Nila, Fergi, Risti, Andra, Edwin, Fara, Alm. Sugi, Ayunda, Zulfiah, Wulan, Wilda, Cila dan Raras), untuk setiap bantuan, semangat, dan kebersamaannya;
10. Sahabat seperjuangan “Barbie” Renova, PE, Nisa’, Bella, Mbak Time, Upik, dan Nadia yang telah memberikan semangat dan dukungan selama di bangku perkuliahan;
11. Sahabat penuh drama “Best” Rosyida, Okta, Ceni, Didi, dan Dannuha yang telah memberikan semangat serta mendampingi penulis saat suka maupun duka;
12. Teman-teman kost “Omah Idjo”, Mbak Nova, MbakTina, Mbak Lely, dan lain-lain yang telah memberikan semangat, kebersamaan serta motivasi kepada penulis;
13. Keluarga besar Farmasetamol FFUJ 2013 yang telah berjuang bersama;
14. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, dan untuk seluruh doa yang terucap tanpa sepengetahuan penulis.

Tentunya sebagai manusia biasa, penyusunan dan penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya baik bagi perkembangan ilmu pengetahuan maupun penelitian di masa mendatang.

Jember, 16 Januari 2018

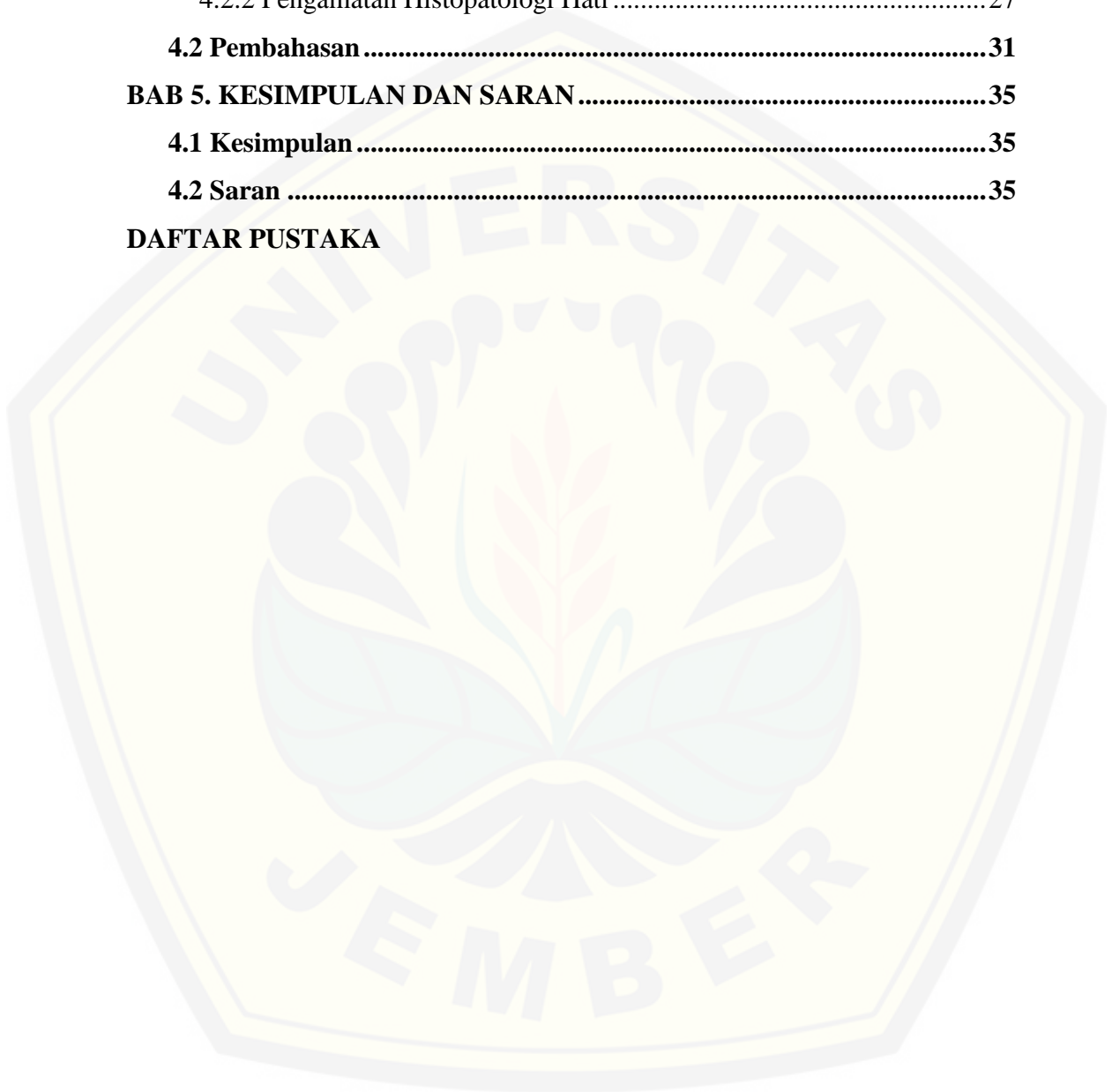
Penulis

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDULii
HALAMAN PERSEMBAHANiii
HALAMAN MOTOiv
HALAMAN PERNYATAANv
HALAMAN PEMBIMBINGANvi
HALAMAN PENGESAHANvii
HALAMAN RINGKASANviii
HALAMAN PRAKATAix
DAFTAR ISIxi
DAFTAR TABELxiv
DAFTAR GAMBARxv
DAFTAR LAMPIRANxvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan tentang Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	5
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Pepaya	5
2.1.2 Deskripsi Tanaman pepaya.....	6
2.1.3 Kandungan Umum Buah Pepaya.....	6
2.1.4 Khasiat Buah Pepaya	7
2.2 Tinjauan tentang Antioksidan	8
2.3 Tinjauan tentang Sari Buah	8
2.4 Tinjauan tentang Freeze Drying	9
2.5 Tinjauan tentang Hati	10

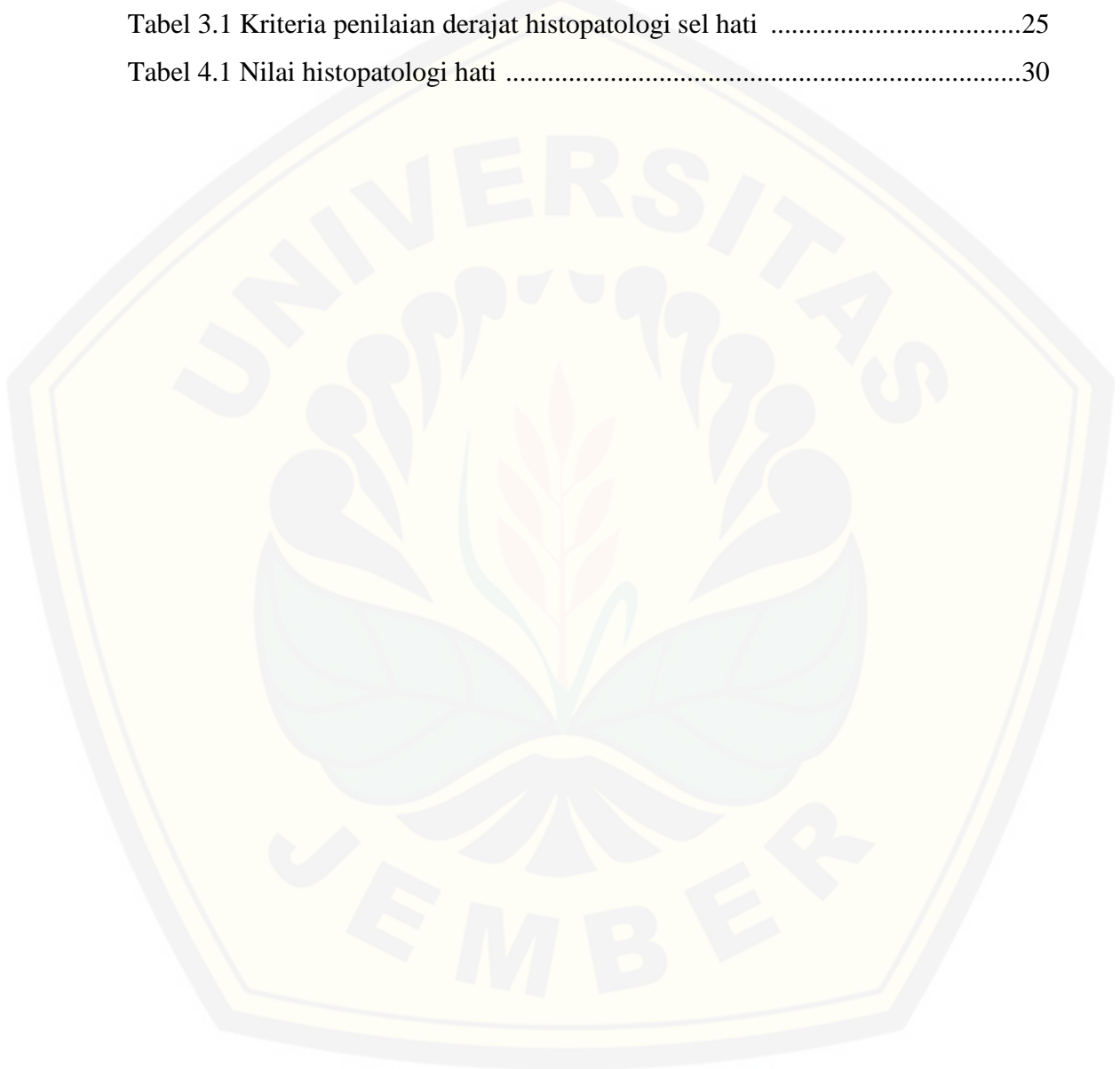
2.5.1 Organ Hati	10
2.5.2 Fungsi Hati	11
2.5.3 Kerusakan Hati	12
2.6 Tinjauan tentang Parasetamol.....	15
2.6.1 Farmakologi.....	15
2.6.2 Farmakokinetik.....	16
2.6.3 Efek Samping dan Toksisitas	16
2.6.4 Kerusakan Hati Akibat Parasetamol.....	16
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	19
3.1 Jenis Penelitian	19
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	19
3.3 Jumlah Sampel	19
3.4 Hewan Uji	20
3.5 Rancangan Penelitian	20
3.6 Alat dan Bahan.....	21
3.6.1 Alat	21
3.6.2 Bahan	21
3.7 Variabel Penelitian.....	21
3.7.1 Variabel Bebas.....	21
3.7.2 Variabel Terikat	21
3.7.3 Variabel Terkendali	21
3.8 Definisi Operasional.....	22
3.9 Prosedur Penelitian	22
3.9.1 Pembuatan Sediaan dan Penentuan Dosis Suspensi Sari Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.).....	22
3.9.2 Pembuatan Sediaan dan Penentuan Dosis Induksi Parasetamol.....	23
3.9.3 Persiapan Mencit	23
3.9.4 Pengelompokan dan Perlakuan.....	23
3.9.5 Pembedahan dan Pembuatan Preparat Hati	24
3.10 Analisis Data	25
3.11 Skema Perlakuan terhadap Hewan Coba.....	26

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Hasil.....	27
4.1.1 Pembuatan Sari Buah Pepaya Kering	27
4.2.2 Pengamatan Histopatologi Hati	27
4.2 Pembahasan	31
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	35
4.1 Kesimpulan	35
4.2 Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	



DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 2.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati <i>Manja Roenigk</i>	14
Tabel 3.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati	25
Tabel 4.1 Nilai histopatologi hati	30



DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 2.1 Buah dan pohon pepaya Callina.....	5
Gambar 2.2 Lobulus hati.....	10
Gambar 2.3 Gambaran sel hepatosit mencit	13
Gambar 2.4 Struktur parasetamol	15
Gambar 2.5 Jalur metabolisme dan toksisitas parasetamol.....	18
Gambar 3.1 Rancangan penelitian	20
Gambar 3.2 Diagram alur penelitian.....	26
Gambar 4.1 Gambaran histopatologi hati mencit perbesaran 100x	28
Gambar 4.2 Gambaran histopatologi hati mencit perbesaran 400x	29

DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Hasil Perhitungan Dosis Uji	42
1.1 Pembuatan CMC Na 1%	42
1.2 Dosis Kelompok Normal (CMC Na 1%)	42
1.3 Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 200 mg/kgBB	42
1.4 Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 400 mg/kgBB	42
1.5 Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 600 mg/kgBB	43
1.6 Suspensi Parasetamol Dosis 300 mg/kgBB	43
Lampiran 2. Hasil Rendemen Sari Buah Pepaya Kering	45
Lampiran 3. Hasil Pengukuran Skoring Histopatologi Hati	46
Lampiran 4. Analisa Data Skoring Histopatologi <i>Manja Roenigk</i>	50
Lampiran 5. Dokumentasi	57
Lampiran 6. Identifikasi Tanaman	59
Lampiran 7. Hasil Pembacaan Preparat	62

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati adalah salah satu organ terpenting dan merupakan organ metabolik terbesar di dalam tubuh. Fungsi utama hati adalah sebagai organ pembentuk empedu. Fungsi lain dari hati adalah pembentuk faktor koagulasi, melakukan detoksifikasi dan merupakan pusat metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan bahan kimia (Guyton, 2006). Fungsi hati dapat terganggu dan mengalami kerusakan. Beberapa faktor dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati antara lain virus, parasit, bakteri, toksisitas dari obat-obatan atau bahan kimia. Terdapat lebih dari 900 jenis obat, toksin dan herbal telah tercatat dapat mengakibatkan kerusakan pada sel-sel hati (Sulaiman dkk., 2007). Berdasarkan data yang diperoleh kelompok studi *Acute Liver Failure* (ALF) menunjukkan bahwa di seluruh Amerika Serikat pada periode Januari 1998 sampai Juli 2007 terdapat 133 pasien (11,1%) dari 1198 pasien penderita ALF disebabkan oleh obat (Reuben dkk., 2010). Salah satu obat yang dapat menginduksi kerusakan hati adalah parasetamol atau asetaminofen (Lee, 2004).

Parasetamol merupakan salah satu obat yang digunakan masyarakat luas sebagai analgesik dan antipiretik. Parasetamol dapat diperoleh dengan mudah tanpa menggunakan resep dokter dan harganya cukup terjangkau (Graham dkk., 2013). Cara memperoleh obat yang mudah dapat meningkatkan penggunaan obat jangka panjang yang tidak rasional dan memperbesar kemungkinan overdosis baik sengaja maupun tidak sengaja. Hepatotoksisitas dapat disebabkan oleh metabolit toksik dari parasetamol yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI), yang merupakan molekul elektrofilik yang sangat reaktif dan berbahaya karena dapat membentuk ikatan kovalen dengan protein intraseluler (Chun dkk., 2009). Pada dosis normal, metabolit parasetamol dalam hati akan bereaksi dengan sulfhidril dari glutathion menjadi substansi nontoksik. Pada kondisi overdosis, metabolit akan bereaksi dengan sulfhidril dari protein hati (Darsono, 2002). Hepatotoksisitas parasetamol yang tidak ditangani dengan benar mengakibatkan kerusakan hati

yang parah dan dapat menyebabkan gagal hati fulminan yang hanya dapat ditangani dengan transplantasi hati atau berujung kematian (Hinson dkk., 2010).

Kerusakan hati dapat dideteksi secara dini melalui peningkatan enzim spesifik seperti *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), dan alkaline fosfatase dalam darah (Hodgson, 2010). Selain itu, kerusakan hati dapat dilihat dengan pemeriksaan histologi jaringan. Hati yang dibiopsi akan menunjukkan perubahan histopatologi termasuk degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis sel hati (Underwood, 2000; Hodgson, 2000). Kerusakan hati dapat dicegah dengan agen hepatoprotektif herbal seperti kunyit dan teh hijau (Hechtman, 2013).

Obat herbal adalah sediaan yang berasal dari bagian tumbuh-tumbuhan yang memiliki efek terapi atau efek yang bermanfaat bagi manusia (WHO, 2000). Mekanisme hepatoprotektif herbal yang paling umum diketahui adalah melalui aktivitas antioksidan (Negi dkk., 2008). Antioksidan bekerja dengan menyumbangkan elektron kepada radikal bebas untuk mengurangi reaktivitasnya dan menjaga keseimbangan antioksidan selular. Aktivitas antioksidan akan mencegah atau memperlambat terjadinya kerusakan oksidatif dalam tubuh (Casas-Grajales dan Muriel, 2015), sehingga stress oksidatif atau kondisi ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan antioksidan tubuh akibat overdosis parasetamol dapat dihindari. Pemanfaatan agen hepatoprotektif herbal mulai banyak dikembangkan. Salah satu jenis tanaman yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan dapat digunakan sebagai agen hepatoprotektif adalah pepaya (*Carica papaya* L.) (Mehdipour dkk., 2006; Sadeque dan Begum, 2010; Sadeque dkk., 2012).

Pepaya merupakan salah satu buah tropis yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Pepaya banyak tersedia di pasaran dengan harga yang terjangkau dan memiliki nilai gizi yang tinggi (Yogiraj dkk., 2014). Buah pepaya telah lama dimanfaatkan untuk berbagai keperluan, diantaranya adalah sebagai bahan makanan dan minuman, obat tradisional, pakan ternak, industri penyamakan kulit, kosmetik, dan sebagainya (Santoso, 2014). Buah pepaya juga memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi jika dibandingkan dengan bagian tumbuhan pepaya yang

lain (Maisarah dkk., 2014). Buah pepaya banyak mengandung vitamin dan mineral, antara lain vitamin A, karotenoid, beta-karoten sebagai provitamin A, beta-kriptosantin, likopen, vitamin C, niacin, tiamin, dan riboflavin (Wall, 2006; Sancho dkk., 2011; Nwofia, 2012). Selain itu buah pepaya juga memiliki kandungan flavonoid seperti asam ferulat, asam kafeat dan rutin (Rivera-Pastrana dkk., 2010).

Kandungan vitamin dan flavonoid pada buah pepaya berguna untuk aktivitas antioksidan. Mehdipour dkk. (2006), menyebutkan bahwa pemberian 200 mg/kgBB sari buah pepaya kering pada tikus memiliki total antioksidan hampir setara dengan pemberian 10 mg/kgBB vitamin E. Selain itu penelitian Sadeque dan Begum (2010) menunjukkan buah pepaya dapat digunakan sebagai agen hepatoprotektif dengan membuktikan bahwa ekstrak air dan ekstrak etanol buah pepaya dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi dengan CCl₄.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah pepaya terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian sari buah pepaya (*Carica papaya* L.) memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol?
2. Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati antara kelompok dosis sari buah pepaya (*Carica papaya* L.) 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB dengan kelompok kontrol setelah induksi parasetamol?

1.3 Tujuan Penelitian

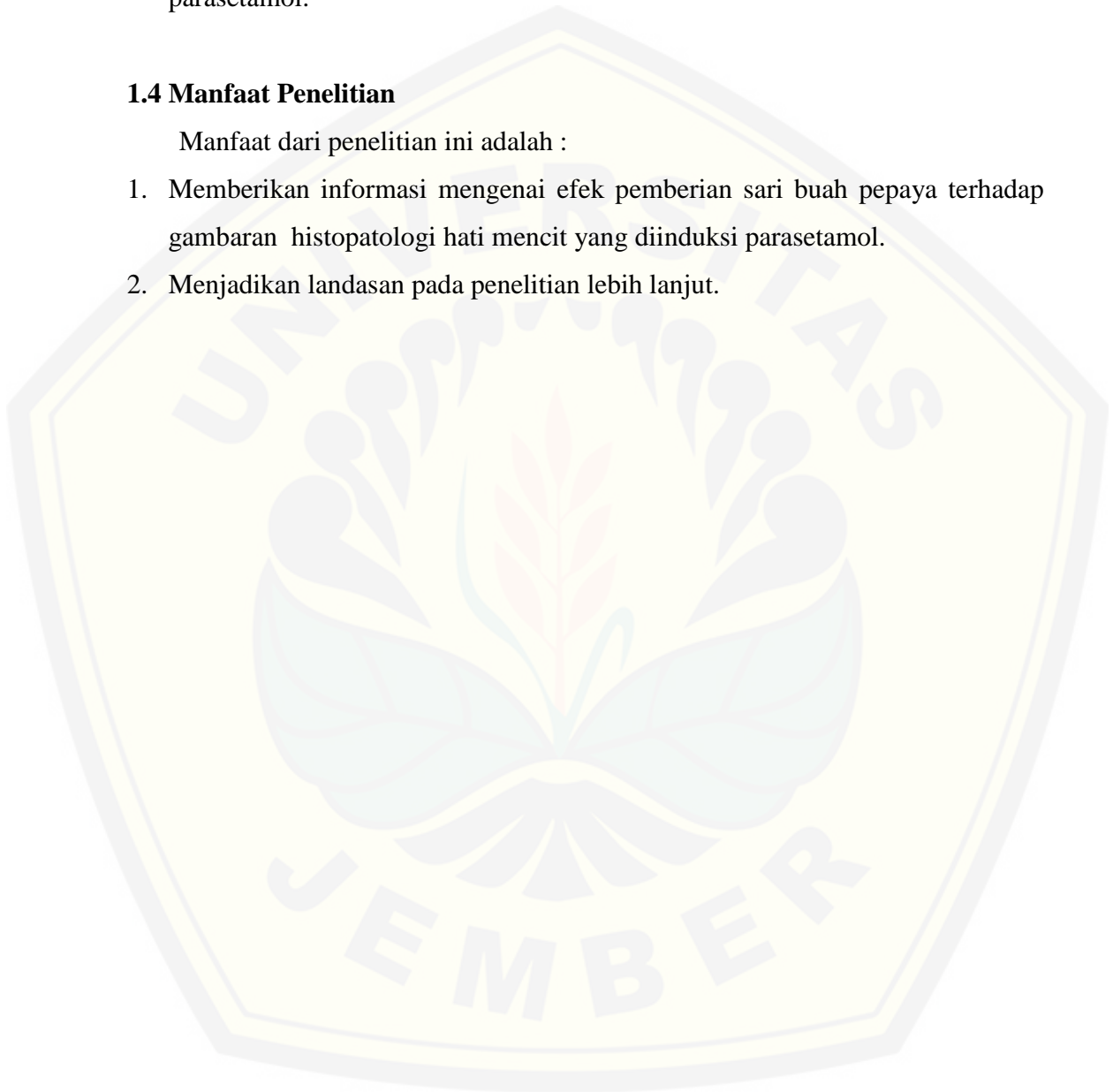
1. Untuk membuktikan pemberian sari buah pepaya (*Carica papaya* L.) memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.

2. Untuk mengetahui adanya perbedaan gambaran histopatologi hati pada kelompok dosis sari buah pepaya (*Carica papaya* L.) 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB dengan kelompok kontrol setelah induksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi mengenai efek pemberian sari buah pepaya terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.
2. Menjadikan landasan pada penelitian lebih lanjut.



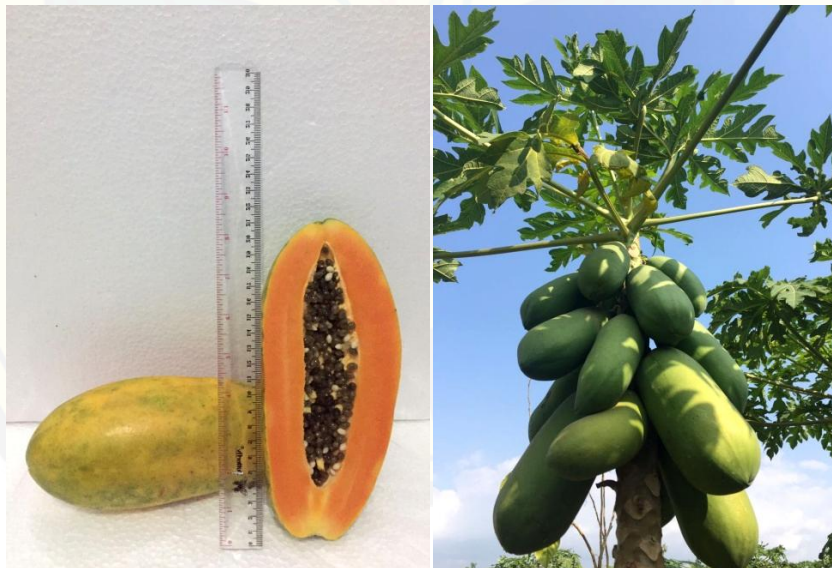
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Pepaya

Klasifikasi tanaman pepaya menurut *Integrated Taxonomic Information System* (2017) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Subdivisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Superordo	: Rosanae
Ordo	: Brassicales
Famili	: Caricaceae
Genus	: <i>Carica</i> L.
Spesies	: <i>Carica papaya</i> L.
Varietas	: <i>Carica papaya</i> L. var <i>Callina</i>



(a)

(b)

Gambar 2.1 (a) Buah pepaya Callina; (b) Pohon pepaya Callina (Dokumentasi Pribadi)

2.1.2 Deskripsi Tanaman Pepaya

Pepaya adalah tanaman yang berasal dari Amerika Tengah dan mulai masuk di Indonesia sekitar abad ke-19. Pepaya dapat tumbuh dengan baik di daerah yang beriklim tropis basah (Rukmana, 2003). Umumnya tanaman pepaya dapat tumbuh optimal pada ketinggian 200-500 meter di atas permukaan laut dengan suhu antara 25-30°C. Pada daerah dengan ketinggian lebih dari 500 meter di atas permukaan laut, kualitas dan kuantitas produksi buah pepaya akan menurun (Sujiprihati dan Suketi, 2009). Pohon pepaya varietas Callina berbunga pada umur 4 bulan setelah bibit dipindahkan ke lahan, sedangkan buahnya dapat dipanen pada umur 4,5 bulan setelah berbunga (Siregar dkk., 2013).

Pepaya adalah tanaman yang memiliki batang berwarna putih kotor, berbentuk silindris, tidak berkayu, dan berongga. Pepaya memiliki akar tunggang, bercabang dan berwarna putih kekuningan. Daunnya tunggal, bulat dengan ujung runcing, tepinya bergerigi, pertulangan menjari dengan diameter 25-27 cm, panjang tangkai 25-100 cm, dan berwarna hijau. Bunga pepaya tunggal, bentuknya bintang dan terdapat di ketiak daun. Tanaman pepaya memiliki 3 macam bunga, yaitu bunga jantan, bunga betina, dan bunga sempurna. Buah pepaya termasuk buah buni, berbentuk bulat memanjang, bergading, berwarna hijau bila masih muda dan jingga bila sudah tua (BPOM, 2008). Buah pepaya varian Callina memiliki panjang sekitar 23-24 cm dengan diameter ± 10 cm dan bobot antara 1,2-1,3 kg (Siregar dkk., 2013). Bentuk biji pepaya adalah bulat berwarna putih bila masih muda dan hitam bila sudah tua, bagian luarnya dibungkus selaput yang berisi cairan (BPOM, 2008).

2.1.3 Kandungan Umum Buah Pepaya

Buah pepaya pada umumnya banyak mengandung mineral dan vitamin. Kandungan mineral dalam 100 gram buah pepaya adalah 14,69 mg kalsium, 27,25 mg natrium, 36,0 mg kalium, 3,10 mg fosfor, dan 6,40 mg magnesium (Chukwuka, 2013). Kandungan vitamin dalam buah pepaya adalah 2.085,13 IU/mg vitamin A, 112,0 IU/mg vitamin C, dalam 100 mg buah pepaya juga mengandung 5.750 μ g likopen, 180 μ g kriptosantin, 440 μ g beta-karoten

(Setiawan dkk., 2011), 0,07 mg riboflavin, 0,125 mg tiamin, 0,33 mg niasin, (Chukwuka, 2013). Dalam 100 gram buah pepaya juga mengandung 9,51 gram karbohidrat, 1,17 gram protein, 0,49 gram lemak, 0,83 gram serat, dan 87,47 gram air (Nwofia, 2012). Selain itu, buah pepaya memiliki kandungan flavonoid seperti asam ferulat sebesar 1,33-1,62 gram, 0,46-0,68 gram asam kafeat, dan 0,10-0,16 gram rutin dalam setiap 100 gram berat kering buah pepaya (Rivera-Pastrana dkk., 2010).

2.1.4 Khasiat Buah Pepaya

Hampir semua bagian tanaman pepaya memiliki manfaat. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, tanaman pepaya secara umum diketahui memiliki khasiat sebagai antimikroba, antelmintik, antimalaria, antifungi, antiamuba, diuretik, imunomodulator, antihistamin, dan antifertilitas pada wanita (Krishna dkk., 2008).

Kandungan dalam buah pepaya sendiri memiliki berbagai khasiat dan aktivitas. Hasil penelitian Nanlohy dkk (2013) menyebutkan bahwa pemberian jus buah pepaya dapat mengurangi tanda-tanda gastritis akut pada lambung tikus wistar yang diberikan aspirin. Selain itu, buah pepaya memiliki efek antibakteri yang bermanfaat dalam mengobati ulkus kulit kronis (Dawkins dkk., 2003). Penelitian Hanifah (2008) menyebutkan bahwa pemberian buah pepaya dosis 0,52 gram/hari dapat penurunan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi CCl_4 .

Berdasarkan hasil penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa buah pepaya juga bermanfaat sebagai antioksidan dan agen hepatoprotektif. Ekstrak air buah pepaya memiliki aktivitas sebagai imunostimulan dan antioksidan, karena dapat meningkatkan kadar glutation dan menurunkan peroksidasi lipid pada tikus yang diinduksi akrilamid (Sadek, 2012). Penelitian yang telah dilakukan Sadeque dan Begum (2010) menyebutkan bahwa ekstrak air dan ekstrak etanol buah pepaya dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi dengan CCl_4 .

2.2 Tinjauan tentang Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menyumbangkan elektron kepada radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif untuk mengurangi reaktivitasnya dan menjaga antioksidan seluler. Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan yang dihasilkan dari reaksi oksidasi dalam tubuh. Berkaitan dengan hal tersebut, status antioksidan merupakan parameter yang penting untuk memantau kesehatan seseorang (Casas-Grajales dan Muriel, 2015; Winarsi, 2007).

Tubuh memiliki sistem antioksidan yang secara kontinyu dibentuk sendiri di dalam tubuh, bila jumlah radikal bebas atau molekul reaktif melebihi jumlah antioksidan dalam tubuh, kelebihannya akan menyerang komponen lipid, protein, maupun DNA sehingga mengakibatkan kerusakan-kerusakan yang disebut stres oksidatif. Cara kerja antioksidan dalam menghambat radikal bebas atau molekul reaktif melalui 3 cara, yaitu (Winarsi, 2007): (a) mencegah atau menghambat pembentukan senyawa radikal bebas baru; (b) menginaktivasi atau menangkap radikal bebas dan pemutusan rantai; (c) memperbaiki kerusakan oleh radikal bebas.

Antioksidan terdapat dua macam, yaitu antioksidan enzimatik dan non-enzimatik. Antioksidan enzimatik yang merupakan sistem pertahanan utama dalam tubuh dapat berupa superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione. Antioksidan ini bekerja dengan cara mencegah terbentuknya senyawa radikal bebas baru. Antioksidan non-enzimatik menjadi antioksidan endogen dan eksogen. Antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh, seperti asam lemak, glutathione, melatonin, bilirubin, dan protein pengikat logam. Antioksidan eksogen didapatkan dari asupan bahan makanan, seperti mineral (Se, Mn, dan Fe), vitamin C, E, flavonoid, asam lemak, dan lain-lain (Panda, 2012).

2.3 Tinjauan tentang Sari Buah

Sari buah adalah cairan yang diperoleh dari memeras buah, baik disaring maupun tidak, yang tidak mengalami fermentasi dan dimaksudkan untuk minuman segar yang langsung minum (Khairani dan Dalapati, 2007). Keuntungan

yang dapat diperoleh dari mengonsumsi sari buah atau jus yaitu kemudahan dalam menghabiskan. Selain itu konsistensi yang cair dari sari buah memungkinkan zat-zat terlarutnya mudah diserap oleh tubuh dan lebih mudah dicerna oleh lambung dan saluran pencernaan (Wirakusumah, 2013). Namun, tanpa penambahan bahan pengawet sari buah akan memiliki daya simpan yang relatif rendah.

Sari buah instan adalah sari buah dari berbagai buah-buahan yang dibuat dengan penambahan bahan dibentuk menjadi serbuk atau bubuk. Produk ini lebih awet karena kadar air yang rendah dan lebih praktis bagi konsumen (Jamrianti, 2009, dalam Ardina dkk., 2014).

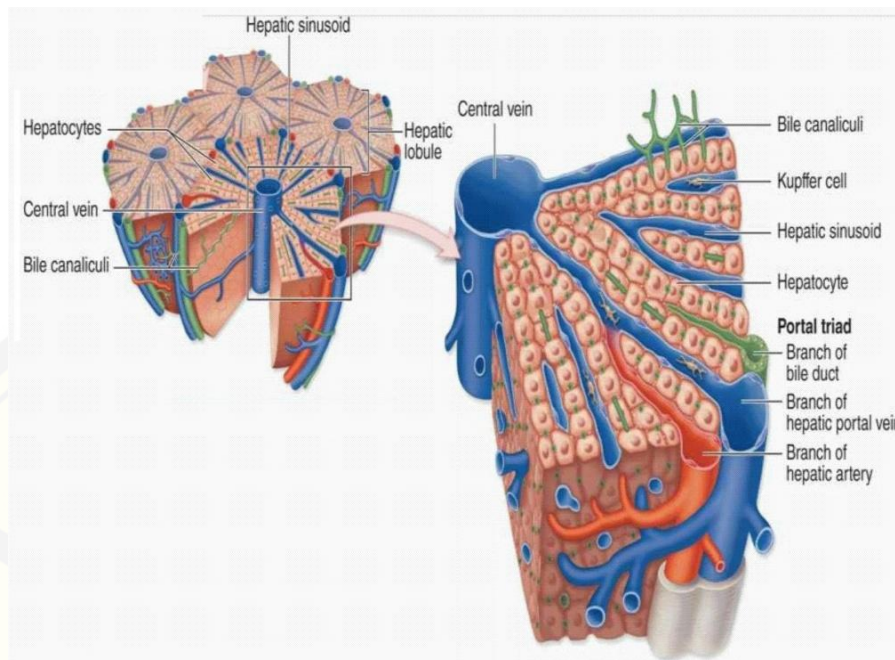
2.4 Tinjauan tentang Freeze Drying

Freeze drying atau liofilisasi adalah teknik dehidrasi untuk membuat produk cair atau bubur yang sebelumnya telah dibekukan selanjutnya dikeringkan dalam vakum (American-Lyophilizer, 2017). Menurut definisi, metode *freeze drying* dilaksanakan pada suhu dimana mikroorganisme tidak akan tumbuh yaitu suhu dibawah titik beku. Pada proses pembekuan cepat biasanya dilakukan pada suhu sangat rendah di bawah -40°C , sedangkan pembekuan lambat dilakukan pada suhu di atas -24°C (Hariyadi, 2013). Dengan teknik ini media pelarut atau pensuspensi akan dikristalisasi pada suhu rendah kemudian disublimasi dari fase padat menjadi gas (Oetjen dan Haseley, 2004). Selama proses *freeze drying*, kandungan air pada bahan tidak mengalami fase cair sehingga dapat mencegah transport zat-zat yang larut dalam air dan memperkecil terjadinya reaksi degradasi (King, 1971, dalam Endry, 2000).

Hasil dari proses *freeze drying* merupakan produk kering yang memiliki beberapa karakteristik antara lain, produk yang dihasilkan sangat ringan, memiliki permukaan yang porus sehingga mudah di rehidrasi, sifat produk yang dihasilkan stabil dan tidak rentan ditumbuhi kapang, jamur maupun bakteri (Hariyadi, 2013). Berdasarkan penelitian Marques dkk. (2006) disebutkan bahwa hasil *freeze drying* pada bubur buah terbukti memberikan produk dengan nilai gizi yang tinggi.

2.5 Tinjauan tentang Hati

2.5.1 Organ Hati



Gambar 2.2 Lobulus hati (Mescher, 2013)

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh, beratnya sekitar 2% dari total berat badan atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Hati terdiri dari 2 lobus utama, yaitu lobus kanan dan kiri. Setiap lobus terdiri dari ribuan lobulus yang merupakan unit fungsional pada hati (Alwi dkk., 2009). Lobulus hati memiliki struktur silinder dengan panjang beberapa millimeter dan diameter antara 0,8-2 milimeter. Pada manusia terdapat sekitar 50.000 sampai 100.000 total lobulus. Setiap lobulus hati terdiri dari vena sentralis yang dikelilingi lempengan hepatik yang tersebar seperti jari-jari pada roda. Setiap lempengan hepatik terdiri dari dua sel yang tebal dan dipisahkan oleh kanal empedu. Di dalam lobulus hati terdapat sinusoid yang mengalirkan darah dari vena porta melewati lempengan hepatik menuju vena sentralis. Sinusoid dilapisi dua macam sel, yaitu sel endotel dan sel kupfer yang merupakan sistem retikuloendotelial yang berfungsi sebagai makrofag (Guyton, 2006).

Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena porta dan arteri hepatica, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya

oksigen dari jantung. Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatik. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, dengan zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, zona 2 atau zona intermediet berada diantara zona 1 dan 3, sedangkan zona 3 terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Arah aliran darah ini sebagian menjelaskan mengapa sifat dan fungsi hepatosit periportal berbeda dari yang sel pada lobus sentral. Hepatosit pada zona 1 lebih aktif dalam sintesis protein, sedangkan sel hepatosit pada zona 3 terkena konsentrasi yang lebih rendah nutrisi dan oksigen dan lebih banyak terlibat dengan fungsi detoksifikasi dan metabolisme. Sehingga zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik (Mescher, 2013).

2.5.2 Fungsi Hati

Hati sebagai organ terbesar dalam tubuh memiliki berbagai fungsi yang penting bagi tubuh. Fungsi utama hati adalah pembentukan empedu. Sekitar 80% kolesterol disintesis menjadi garam empedu dan disekresikan ke usus halus sesuai kebutuhan. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus halus. Hati juga mempunyai fungsi vaskuler untuk menyimpan dan menyaring darah. Pada manusia dewasa rata-rata 1350 ml darah mengalir dalam hati setiap menit. Darah tersebut berasal dari vena porta sekitar 1050 ml dan dari arteri hepatica sekitar 300 ml (Guyton, 2006). Hati berfungsi sebagai ruang penampung dan bekerja sebagai filter karena letaknya di antara usus dan sirkulasi umum (Alwi dkk., 2009).

Organ hati memiliki aliran limfatik yang tinggi. Hal ini disebabkan karena tingginya permeabilitas dari sinusoid hati, sehingga kurang lebih setengah dari total cairan limfa yang terdapat di dalam tubuh tersimpan hati. Selain itu, hati memegang peranan penting dalam proses metabolisme dalam tubuh. Di dalam hati terjadi proses metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan senyawa asing. Hati juga berfungsi menyimpan vitamin dan feritin, serta mensintesis senyawa yang berperan untuk proses koagulasi. Selain itu, hati memiliki peran

alam detoksifikasi atau ekskresi obat, hormon dan senyawa lain dari dalam tubuh (Guyton, 2006).

2.5.3 Kerusakan Hati

Hati merupakan organ utama tempat metabolisme senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh sehingga hati rentan terpapar metabolit reaktif. Kebanyakan senyawa asing masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan dan setelah penyerapan akan diangkut oleh vena porta masuk ke dalam hati. Jadi hati adalah organ pertama yang menyerap senyawa asing dalam konsentrasi tinggi. Dalam keadaan ini, kadar enzim yang memetabolisme senyawa asing juga tinggi, terutama sitokrom P-450. Meskipun sebagian besar biotransformasi dari senyawa asing bertindak sebagai bentuk detoksifikasi, banyak reaksi oksidatif yang menghasilkan metabolit reaktif yang menginduksi kerusakan pada hati (Hodgson, 2010).

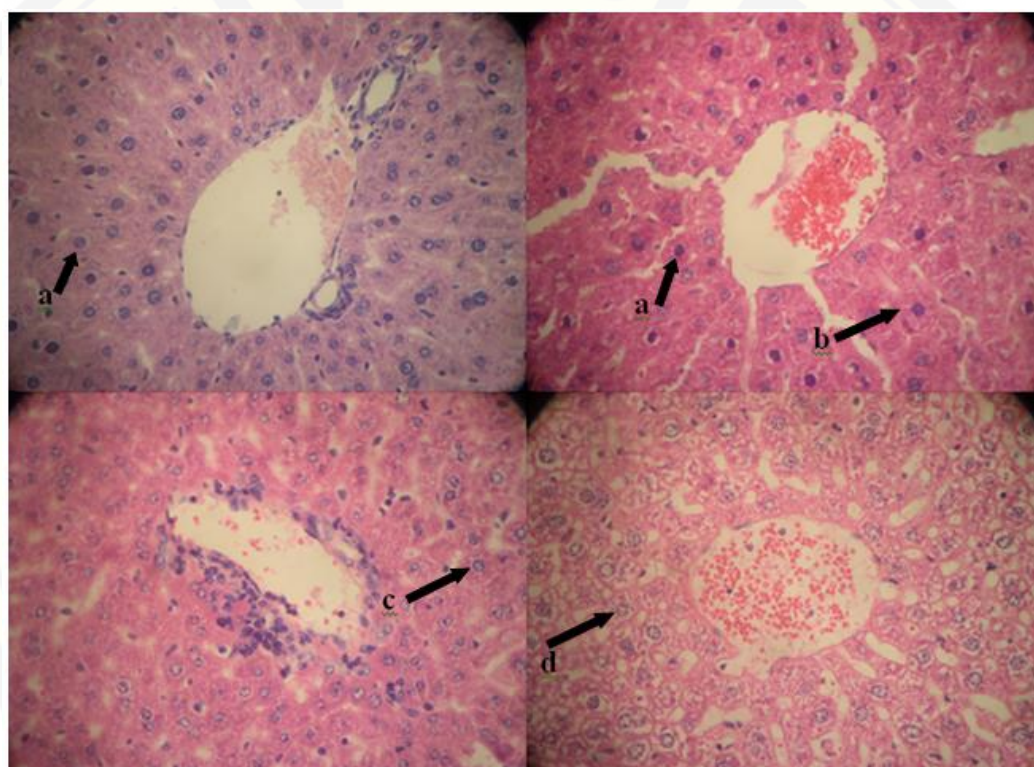
Klasifikasi hepatotoksisitas didasarkan pada pola kejadian dan morfologi histopatologis. Hepatotoksik intrinsik menunjukkan kejadian yang banyak, adanya hubungan dosis dan gejala toksisitas serupa pada manusia dan hewan. Sedangkan hepatotoksik idiosinkratik menunjukkan toksisitas terbatas pada individu tertentu akibat dari reaksi hipersensitifitas atau masalah genetik. Peristiwa biokimiawi yang dapat menyebabkan kerusakan hati adalah ikatan antara metabolit reaktif dengan protein serta lemak tak jenuh (menginduksi peroksidasi lemak yang kemudian akan berlanjut menuju perusakan membran). Tipe kerusakan organ hati tergantung dari agen toksiknya, berat intoksikasi, dan lama menderita (Hodgson, 2010). Beberapa kondisi histopatologi yang dapat menandai kerusakan hati, antara lain :

a. Degenerasi

Degenerasi adalah perubahan morfologi dari sel akibat adanya jejas yang bersifat non letal. Terdapat dua macam degenerasi pada hati, yaitu degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik. Degenerasi parenkimatososa atau biasa dikenal dengan degenerasi keruh adalah degenerasi yang paling ringan derajatnya dan bersifat reversible atau dapat kembali normal. Degenerasi parenkimatososa

memiliki tanda yaitu pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma akibat adanya protein yang mengendap. Kerusakan ini disebabkan oksidasi dan proses eliminasi air dalam sel terganggu, sehingga terjadi penimbunan air di dalam sel (Underwood, 2000)

Degenerasi hidropik merupakan degenerasi yang memiliki ciri-ciri pembengkakan hepatosit sampai dua kali normal dan adanya vakuola yang berisi air tetapi tidak mengandung lemak. Degenerasi hidropik bersifat reversibel tetapi tingkat keparahannya lebih tinggi jika dibandingkan dengan degradasi parenkimatososa (Underwood, 2000).



Gambar 2.3 Gambaran sel hepatosit mencit menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* dengan perbesaran 400× a. Sel Normal; b. Degenerasi Parenkimatososa; c. Degenerasi Hidropik; d. Nekrosis (Wulandari, 2008)

b. Nekrosis

Nekrosis adalah kondisi hilangnya viabilitas sel yang bersifat ireversibel akibat kehilangan fungsi normal sel. Nekrosis dapat terjadi langsung atau merupakan tahapan lanjut dari degenerasi sel. Nekrosis biasanya terjadi secara fokal maupun masif. Nekrosis fokal adalah nekrosis yang terkumpul dan

mempengaruhi hanya pada beberapa hepatosit. Sedangkan nekrosis masif atau nekrosis luas mempengaruhi seluruh lobus (Hodgson, 2000). Pada nekrosis akan terjadi kerusakan terutama terletak pada inti. Nekrosis sel memiliki tiga pola, yaitu (Lestari dan Mulyono, 2011): (1) Piknosis adalah keadaan dimana inti sel menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam. (2) Karioreksis yaitu inti sel terbagi atas fragmen-fragmen. (3) Kariolisis yaitu hilangnya intisel akibat hidrolisis kromatin. Nekrosis hati merupakan suatu manifestasi toksik yang berbahaya tetapi tidak selalu kritis karena hati memiliki kemampuan untuk beregenerasi. Namun nekrosis hepatosit yang luas dapat membawa pada kerusakan bahkan kegagalan hati (Hodgson, 2000).

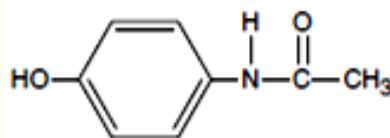
Untuk mengukur perubahan mikroskopis sel hati, dapat digunakan model penilaian yang mengacu pada sistem *scoring histopathology Manja Roenigk* yang dipublikasikan pada jurnal *Histological Patterns in Drug Induced Liver Diseases* sebagai berikut (Ronigk, 2009, dalam Nurzali dkk., 2013) :

Tabel 2.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati *Manja Roenigk*

Derajat Perubahan	Nilai	Keterangan
Normal	1	Tampak gambaran sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen, dinding sel berbatas tegas.
Degenerasi Parenkimatososa	2	Pembengkakan sel disertai sitoplasma keruh dan bergranula.
Degenerasi Hidropik	3	Tampak sel sembab, terdapat akumulasi cairan dan terdapat banyak vakuola.
Nekrosis	4	Kerusakan permanen sel atau kematian sel.

2.6 Tinjauan tentang Parasetamol

Parasetamol atau biasa disebut asetaminofen merupakan metabolit aktif fenasetin dengan efek analgesik dan efek antipiretik (Katzung dkk., 2004; Gunawan dkk., 2007). Parasetamol memiliki rumus molekul $C_8H_9NO_2$. Gambar struktur parasetamol ditunjukkan dalam gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur parasetamol (Katzung dkk., 2004)

Parasetamol merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau, dan memiliki rasa sedikit pahit. Parasetamol memiliki berat molekul 151,16 g/mol, berat jenis 1,293, titik lebur 168-172°C, titik didih > 500°C, dan log P 0,49. Parasetamol larut dalam air mendidih dan dalam NaOH 1N, serta mudah larut dalam etanol. (Depkes RI, 1995)

2.6.1 Farmakologi

Parasetamol biasa digunakan pada pasien yang tidak dapat mengonsumsi aspirin karena efeknya tidak menimbulkan tukak lambung. Pada dasarnya parasetamol merupakan obat bebas yang memiliki tiga efek terapi, yaitu antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi (Brunton dan Knollman, 2011). Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Efek analgesik dari parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Efek antiinflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak digunakan sebagai antirematik (Gunawan dkk., 2007). Dosis oral parasetamol yang aman digunakan adalah 325-650 mg setiap 4-6 jam dan total dosis harian tidak melebihi 4000 mg/hari (2000 mg/hari pada pengonsumsi alkohol) (Brunton dan Knollman, 2011).

2.6.2 Farmakokinetik

Konsumsi parasetamol secara peroral memiliki bioavailabilitas yang baik. Kadar serum puncak dicapai dalam 30-60 menit dan waktu paruhnya kira-kira 2 jam (Brunton dan Knollman, 2011). Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat dengan protein plasma (Gunawan dkk., 2007). Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati, 90-95% dikongjugasi dengan asam glukoronik dan asam sulfuronik, kemudian diekskresi melalui urin pada satu hari pertama. Sebagian kecil parasetamol mengalami hidroksilasi dan deasetilasi membentuk metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) (Brunton dan Knollman, 2011).

2.6.3 Efek Samping dan Toksisitas

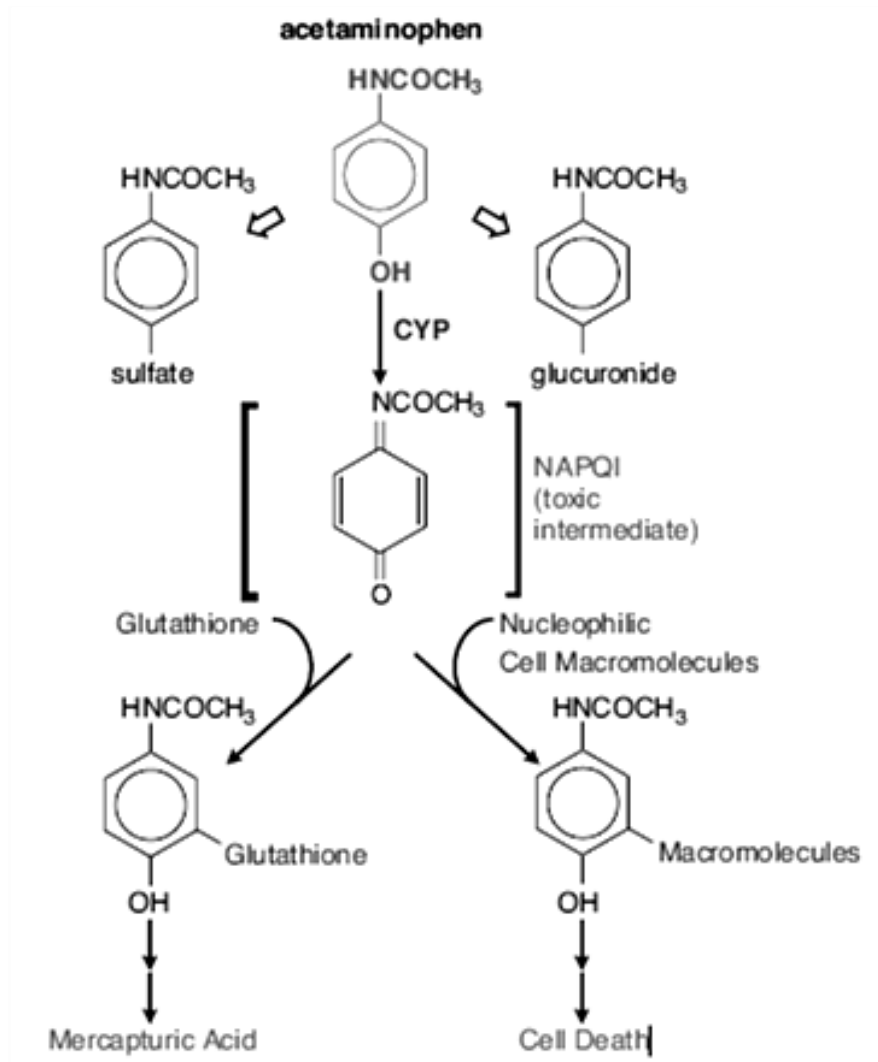
Efek samping pada konsumsi parasetamol jarang sekali terjadi. Dalam dosis terapi biasanya terjadi peningkatan ringan enzim hati dan bersifat reversibel saat obat tidak lagi digunakan. Pada dosis yang lebih besar dapat menyebabkan pusing, kegembiraan, dan kemungkinan disorientasi (Katzung dkk., 2004). Pada manusia dewasa, konsumsi parasetamol 10-15 gram pada satu kali pemakaian dapat menyebabkan hepatotoksisitas (Brunton dan Knollman, 2011), metabolit NAPQI yang terbentuk pada metabolisme memiliki cadangan glutathion terbatas, sehingga tidak lagi diubah menjadi asam merkapturat lalu dieliminasi, melainkan diikat pada protein intraseluler. Di hati akan terjadi nekrosis dan di ginjal terjadi nekrosis tubulus (Schmitz dkk., 2008).

2.6.4 Kerusakan Hati Akibat Parasetamol

Hati adalah organ yang sangat bertanggung jawab dalam proses metabolisme obat-obatan terutama yang dikonsumsi secara oral. Setelah melalui proses absorpsi pada saluran pencernaan, obat akan dikirim ke hati untuk di metabolisme. Dalam hati obat harus diubah menjadi larut dalam air supaya dapat diekskresikan melalui urin atau empedu. Metabolisme obat dalam hati disebut biotransformasi. Jadi biotransformasi adalah suatu proses yang umumnya mengubah senyawa asal menjadi metabolit, kemudian membentuk senyawa

konjugasi yang lebih larut dalam air dan lebih polar. Biotransformasi dibagi dalam dua jenis utama yaitu reaksi fase I (reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis) dan reaksi fase II (produksi senyawa melalui konjugasi zat toksik). Enzim yang berperan dalam proses ini adalah sitokrom P-450 dan NADPH sitokrom P-450 yang terletak dalam retikulum endoplasma (Alwi dkk., 2009).

Melalui proses biotransformasi ini parasetamol dikonjugasi dengan asam glukoronik dan asam sulfuronik, kemudian diekskresi melalui urin pada satu hari pertama. Sebagian kecil parasetamol mengalami hidrosilasi dan deasetilasi membentuk metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) (Brunton dan Knollman, 2011). Metabolit ini umumnya kehilangan aktivitas biokimia atau toksisitasnya, kecuali metabolit reaktif yang berikatan dengan makromolekul jaringan akan menyebabkan kerusakan (Alwi dkk., 2009). NAPQI akan berikatan dengan glutathione membentuk asam merkapturat lalu dieliminasi (Darsono, 2002). Namun pada kondisi overdosis, NAPQI akan bereaksi dengan makromolekul hati seperti lemak dan gugus tiol atau mereduksi oksigen menjadi O_2^- . Reduksi senyawa ini akan menghasilkan suatu radikal bebas lagi yang akan mengoksidasi molekul fosfolipid lainnya sehingga terjadi reaksi oksidasi berantai (Alves dkk., 2006). Reaksi pada overdosis parasetamol ini dapat menyebabkan disfungsi sistem enzimatis dan kerusakan struktural serta metabolit dalam hati, yang memicu terjadinya nekrosis sentrilobular (Brunton dan Knollman, 2011). Gambar jalur metabolisme dan toksisitas parasetamol ditunjukkan dalam gambar 2.5.



Gambar 2.5 Jalur metabolisme dan toksisitas parasetamol (Brunton dan Knollman, 2011)

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *true experimental laboratories*, tujuannya untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fitokimia Bagian Biologi Fakultas Farmasi dan di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret 2017 – November 2017.

3.3 Jumlah Sampel

Jumlah mencit yang digunakan sebagai sampel penelitian ditentukan berdasarkan rumus *Federer*, yaitu :

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

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan :

t : Jumlah kelompok

n : Jumlah sampel tiap kelompok

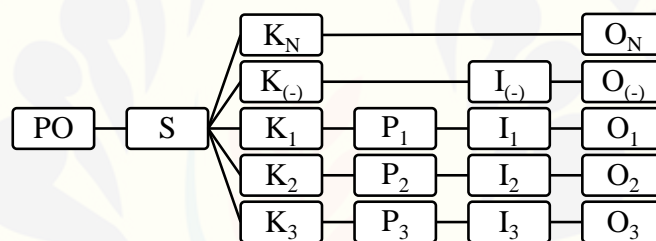
Pada penelitian ini jumlah sampel untuk tiap kelompok ditentukan sebanyak 5 ekor mencit ($n \geq 4,75$), dan jumlah kelompok mencit ada 5 sehingga penelitian ini membutuhkan 25 mencit.

3.4 Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25 ekor mencit jantan dengan galur Balb/c berusia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram.

3.5 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*. Hewan coba diberi perlakuan kemudian dilakukan pengambilan organ serta pembuatan preparat hati. Pada penelitian ini terbagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 200 mg/kgBB, kelompok dosis 400 mg/kgBB, dan kelompok dosis 600 mg/kgBB. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Rancangan penelitian

Keterangan :

- PO : Populasi mencit
- S : Sampel yang merupakan 25 ekor mencit
- K : Kelompok
- P : Pemberian perlakuan
- I : Induksi parasetamol peroral 300 mg/kgBB perhari
- O : Pengambilan organ dan pengamatan gambaran histopatologi hati
- N : Pemberian CMC Na 1% 10 ml/kgBB mencit
- (-) : Pemberian CMC Na 1% 10 ml/kgBB mencit (kelompok kontrol negatif)
- 1 : Pemberian suspensi sari buah pepaya 200 mg/kgBB mencit
- 2 : Pemberian suspensi sari buah pepaya 400 mg/kgBB mencit
- 3 : Pemberian suspensi sari buah pepaya 600 mg/kgBB mencit

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan adalah pisau, blender, mortir, stamper, batang pengaduk, vial, *freeze dryer* (ZiRBUS VaCo 5-II-D), kandang mencit, spidol, masker, *handscoon*, timbangan hewan (Ohaus), timbangan analitik (Ohaus), sonde, spuit injeksi, alat gelas, alat bedah, dan mikroskop (Olympus).

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah daging buah pepaya matang, parasetamol (farmasetis), pakan standar mencit, sekam, aquades, CMC Na, eter dan NaCl 0,9%, serta larutan untuk pembuatan preparat hati (Formalin 10%, alkohol, xylol, paraffin, *etellan*, dan *Hematoxylin-Eosin*).

3.7 Variabel Penelitian

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis suspensi sari buah pepaya yaitu 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB.

3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi hati mencit setelah pemberian suspensi sari buah pepaya dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB dan induksi parasetamol dosis 300 mg/kgBB.

3.7.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah mencit galur Balb/c, jenis kelamin, umur, berat badan, jenis makanan dan minuman mencit, pemeliharaan mencit, lama perlakuan yang sama untuk seluruh kelompok, frekuensi pemberian suspensi sari buah pepaya, dosis dan frekuensi pemberian parasetamol.

3.8 Definisi Operasional

- a. Buah pepaya yang dipakai dalam penelitian adalah buah pepaya matang varian Callina berumur ± 5 bulan berwarna oranye dengan berat ± 1 kilogram yang didapatkan dari perkebunan pepaya di Desa Karangrejo, Kecamatan Sumbersari, Kabupaten Jember.
- b. Sari buah pepaya adalah hasil dari menghancurkan buah pepaya dengan blender hingga didapatkan cairan kental. Hasil blender tersebut kemudian dikeringkan dengan metode *freeze drying* sehingga didapatkan hasil berupa sari buah kering.
- c. Pengamatan gambaran histopatologi hati mencit dilakukan dengan pembuatan preparat dengan pengecatan *Hematoxylin-Eosin* (HE), kemudian pengamatan dilakukan dengan mikroskop pada 5 lapang pandang perbesaran 400 kali. Gambaran histopatologi hati mencit dinilai dengan menghitung derajat kerusakan hepatosit berdasarkan nilai derajat perubahan struktur histopatologi sel hati menurut model *scoring Manja Roenigk* dan didapatkan data derajat kerusakan sel hati berupa data semi kuantitatif.

3.9 Prosedur Penelitian

3.9.1 Pembuatan Sediaan dan Penentuan Dosis Suspensi Sari Buah Pepaya (*Carica papaya* L.)

Buah pepaya matang dipotong-potong kecil dimasukkan dalam blender, setelah diblender akan menghasilkan cairan kental agak kasar. Hasil blender yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam alat *freeze dryer* dengan suhu -70°C selama 45 jam. Sebelum diberikan pada mencit, sari buah pepaya hasil *freeze drying* dibuat suspensi dalam larutan CMC Na 1%.

Penentuan dosis sari buah pepaya berdasarkan penelitian Mehdipour dkk. (2006), yaitu 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB sebagai pengukuran potensi antioksidan secara *in vitro* dan *in vivo* pada tikus. Pada penelitian ini digunakan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB sebagai dosis eksperimental terapi pencegahan kerusakan hati.

a. Pembuatan Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 200 mg/kgBB

Sebanyak 200 mg sari buah pepaya disuspensikan dalam CMC Na 1% *ad* 10 ml. Perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 1.3.

b. Pembuatan Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 400 mg/kgBB

Sebanyak 400 mg sari buah pepaya disuspensikan dalam CMC Na 1% *ad* 10 ml. Perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 1.4.

c. Pembuatan Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 600 mg/kgBB

Sebanyak 600 mg sari buah pepaya disuspensikan dalam CMC Na 1% *ad* 10 ml. Perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 1.5.

3.9.2 Pembuatan Sediaan dan Penentuan Dosis Induksi Parasetamol

Penentuan dosis berdasarkan nilai LD₅₀ parasetamol sebesar 338 mg/kgBB mencit untuk konsumsi peroral (Hodgson dan Michael, 2014). Pada penelitian ini digunakan dosis 300 mg/kgBB sebagai dosis eksperimental induksi kerusakan hati mencit.

Sebanyak 300 mg parasetamol disuspensikan dalam CMC Na 1% *ad* 10 ml. Perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 1.6.

3.9.3 Persiapan Mencit

Mencit diadaptasikan selama tujuh hari di Laboratorium Farmakologi Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi Universitas Jember. Setelah adaptasi, keesokan harinya dilakukan penimbangan untuk menentukan volume pemberian suspensi sari buah pepaya dan induksi parasetamol.

3.9.4 Pengelompokan dan Perlakuan

Subjek dikelompokkan menjadi lima kelompok secara acak, dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 mencit.

Kelompok 1 : Kelompok normal dengan pemberian CMC Na 1% perhari selama 7 hari tanpa diberi suspensi sari buah pepaya maupun induksi parasetamol.

Kelompok 2 : Kelompok kontrol negatif dengan pemberian CMC Na 1% perhari selama 7 hari, kemudian pada hari ke 7 diinduksi parasetamol peroral 300 mg/kgBB.

Kelompok 3 : Kelompok perlakuan I dengan pemberian suspensi sari buah pepaya 200 mg/kgBB perhari selama 7 hari, kemudian pada hari ke 7 diinduksi parasetamol peroral 300 mg/kgBB.

Kelompok 4 : Kelompok perlakuan II dengan pemberian suspensi sari buah pepaya 400 mg/kgBB perhari selama 7 hari, kemudian pada hari ke 7 diinduksi parasetamol peroral 300 mg/kgBB.

Kelompok 5 : Kelompok perlakuan III dengan pemberian suspensi sari buah pepaya 600 mg/kg BB perhari selama 7 hari, kemudian pada hari ke 7 diinduksi parasetamol peroral 300 mg/kgBB.

3.9.5 Pembedahan dan Pembuatan Preparat Hati

Pada hari ke-8 dilakukan terminasi pada seluruh hewan coba dengan cara pembiusan menggunakan larutan eter, dan dilakukan pengambilan organ hati kemudian difiksasi dalam larutan formalin 10%. Selanjutnya dibuat preparat dengan metode blok parafin dan pengecatan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Setelah ditutup dengan *cover glass*, preparat siap diamati di bawah mikroskop.

Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop dan dinilai berdasarkan model *scoring histopathology Manja Roenigk*. Setiap preparat diambil 5 lapang pandang dan dihitung 20 sel di sekitar vena sentralis dengan perbesaran 400 kali. Kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel normal, jumlah sel yang mengalami degenerasi parenkimatos, jumlah sel yang mengalami degenerasi hidropik dan jumlah sel yang mengalami nekrosis. Kriteria penilaian ditunjukkan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi hati model *Scoring Histopathology**Manja Roenigk*

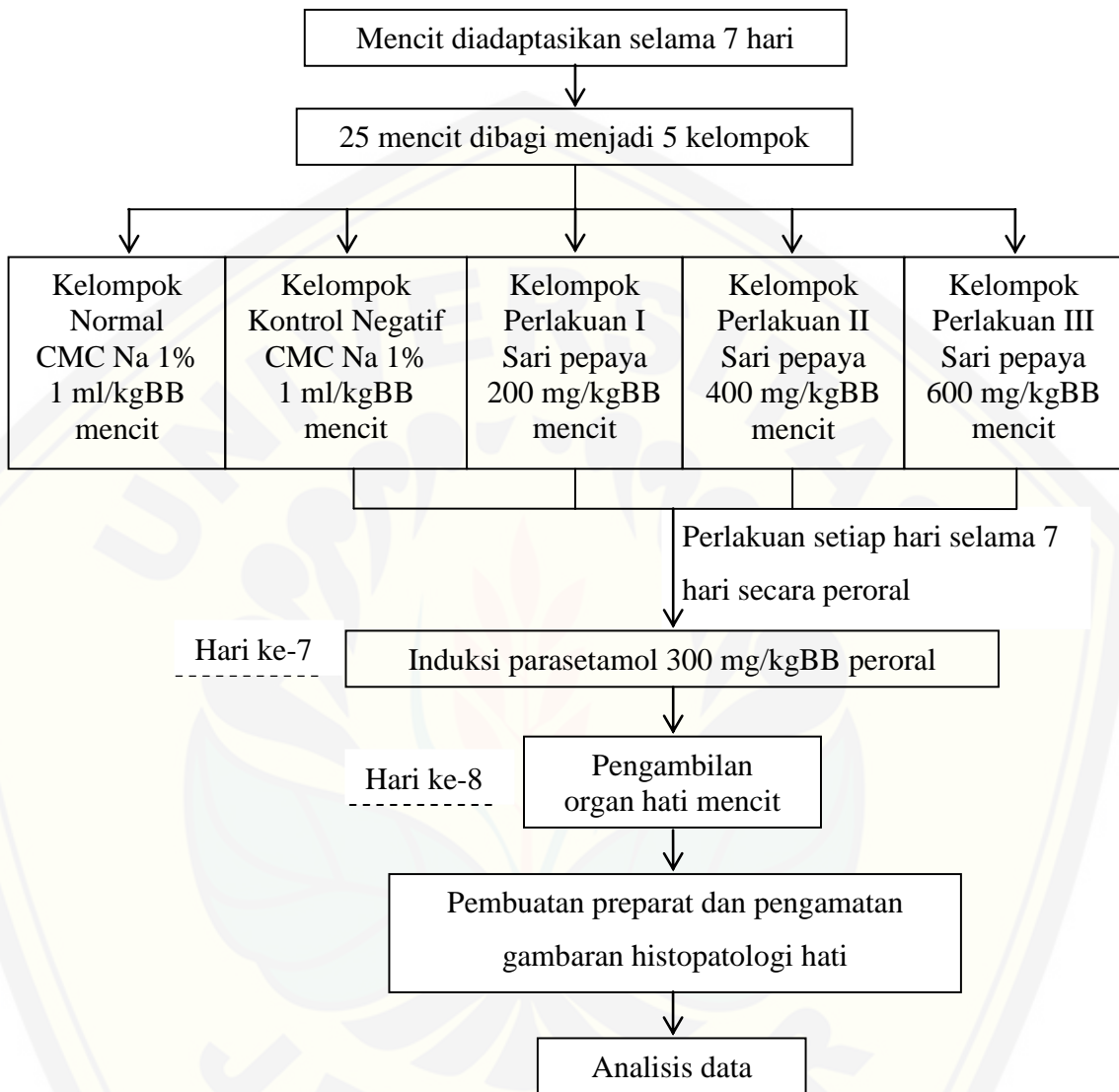
Tingkat Perubahan	Nilai
Normal	1
Degenerasi Parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Jumlah masing masing kelompok sel tersebut dikalikan dengan skor *Manja Roenigk* sesuai dalam tabel. Hasil penilaian dari 5 lapang pandang dijumlahkan untuk mendapatkan nilai kerusakan *Manja Roenigk* untuk satu ekor mencit. Pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologi hati dalam setiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

3.10 Analisis Data

Dari hasil pengamatan gambaran histopatologi hati didapatkan data tingkatan kerusakan sel hati berupa data semi kuantitatif. Data tersebut akan diuji dengan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan pada setiap kelompok. Apabila hasil yang didapat mempunyai perbedaan bermakna, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann Whitney*.

3.11 Skema Perlakuan terhadap Hewan Coba



Gambar 3.2 Diagram alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pemberian sari buah pepaya dapat mencegah terjadinya kerusakan hati mencit yang diinduksi parasetamol.
2. Sari buah pepaya dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis paling efektif untuk mencegah kerusakan hati mencit yang diinduksi parasetamol.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian saran yang diberikan oleh peneliti adalah :

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa antioksidan dalam sari buah pepaya yang paling berpengaruh terhadap aktivitas pencegahan kerusakan sel hati.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas sari buah pepaya jika dibandingkan dengan agen hepatoprotektif yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeneye, A. dan Olagunju, J., 2008. Protective effect of oral ascorbic acid (vitamin c) against acetaminophen-induced hepatic injury in rats. *African Journal of Biomedical Research*, 11(2), pp.183-190.
- Almatsier, S. 2004. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Alwi, I., Setiati, S., Setiyohadi, B., Simadibrata, M. dan Sudoyo, A.W., 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1*. Jakarta: Interna Publishing.
- Alves, C. N., Borges, R. S., dan Da Silva, A. B. F. 2006. Density functional theory study of metabolic derivatives of the oxidation of paracetamol. *International journal of quantum chemistry*, 106(13), pp.2617-2623.
- American-Lyophilizer. 2017. *General Principles of Freeze Drying*. American Lyophilizer [serial online]. <http://freezedrying.com/freeze-dryers/general-principles-of-freeze-drying/>. [diakses tanggal 1 Agustus 2017].
- Ardina, M., Rusmarilin, H., dan Nurminah, M., 2014. the effect of ratio of pineapple and greengrass extracts and dextrin concentration on quality of greengrass instant powder. *Jurnal Rekayasa Pangan dan Pertanian*, 2(1), pp.12-19.
- Awodele, O., Yemitan, O., Ise, P.U. dan Ikumawoyi, V.O., 2016. Modulatory potentials of aqueous leaf and unripe fruit extracts of *Carica papaya* Linn.(Caricaceae) against carbon tetrachloride and acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(1), pp.27-35.
- Badan POM RI. 2008. *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup*. Jakarta: Badan POM.
- Brunton L, Chabner B, dan Knollman B, 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. McGraw Hill
- Casas-Grajales, S. dan Muriel, P., 2015. Antioxidants in liver health. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 6(3), pp.59.
- Chukwuka, K.S., Iwuagwu, M. dan Uka, U.N., 2013. Evaluation of nutritional components of *Carica papaya* L. at different stages of ripening. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 6(4), pp.13-16.

- Chun, L.J., Tong, M.J., Busuttill, R.W. dan Hiatt, J.R., 2009. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(4), pp.342-349.
- Depkes RI, 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi 4. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Darsono, L., 2010. Diagnosis dan terapi intoksikasi salisilat dan parasetamol. *Jurnal Kedokteran Maranatha*, 2(1), pp.30-38.
- Dawkins, G., Hewitt, H., Wint, Y., Obiefuna, P.C. dan Wint, B., 2003. Antibacterial effects of *Carica papaya* fruit on common wound organisms. *The West Indian Medical Journal*, 52(4), pp.290-292.
- Endry, 2010. Perbandingan Antara Pengendalian Suhu Bahan dengan Suhu Lempeng Pemanas terhadap Konsumsi Energi untuk Pemanasan Pada Proses Pengeringan Beku. *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Graham, G.G., Davies, M.J., Day, R.O., Mohamudally, A. dan Scott, K.F., 2013. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21(3), pp.201-232.
- Gujral, J.S., Knight, T.R., Farhood, A., Bajt, M.L. dan Jaeschke, H., 2002. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis?. *Toxicological Sciences*, 67(2), pp.322-328.
- Gunawan, Sulistia Gan, Setiabudy, Rianto, dan Nafrialdi, 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Guyton, A. C. 2006. *Textbook of Medical Physiology : 11th edition*. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Hanifah, L., 2008. Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya*. L) terhadap Tingkat Nekrosis Epitel Glomerulus dan Tubulus Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *Skripsi*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Hariyadi, P., 2013. Freeze drying technology: for better quality and flavor of dried products. *Food Review Indonesia*, 8(2), pp.52-56.
- Harmita dan Radji, M. 2006. *Analisis Hayati*. Edisi 3. Jakarta: EGC
- Hechtman, L., 2013. *Clinical naturopathic medicine-eBook*. Sydney: Elsevier Health Sciences.

- Hinson, J.A., Roberts, D.W. dan James, L.P., 2010. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. In *Adverse Drug Reactions* (pp. 369-405). Berlin Heidelberg: Springer.
- Hodgson, E. 2010. *A Textbook of Modern Toxicology : 4th ed.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Hodgson, E. dan Michael, R. 2014. *Dictionary of Toxicology : 3rd ed.* London: Elsevier.
- ITIS report. 2017. *Carica papaya L.* <https://www.itis.gov> [serial online]. https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=22324#null [diakses tanggal 1 Agustus 2017].
- Jyotsna, S.Y., 2016. Effect of flavonoids in acetaminophen induced liver injury in danio rerio. *International Journal of Health Sciences and Research*, 6(2), pp.352-359.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. dan Trevor, A.J. 2004. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th eds. McGraw Hill.
- Khairani, C., dan Dalapati, A. 2007. *Pengolahan Buah-buahan Nomor: 01/Juknis*. Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Sulawesi Tengah: Agro Inovasi.
- Krishna, K.L., Paridhavi, M. dan Patel, J.A., 2008. Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of papaya (*Carica papaya* Linn.). *Natural Product Radiance* 7(4), pp.364-373.
- Kumar, G., Banu, G.S., Kannan, V. dan Pandian, M.R., 2005. Antihepatotoxic effect of β -carotene on paracetamol induced hepatic damage in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 43, pp.351-355.
- Lee, W.M., 2004. Acetaminophen and the US acute liver failure study group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*, 40(1), pp.6-9.
- Lestari, A. S. P., dan Mulyono, A. 2011. Analisis Citra Ginjal untuk Identifikasi Sel Piknosis dan Sel Nekrosis. *Jurnal Neutrino*. 4(7), pp.48-66.
- Maisarah, A.M., Asmah, R, dan Fauziah, O. 2014. Proximate analysis antioxidant and antiproliferative activities of different parts of *Carica papaya*. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 4, pp.267.
- Marques, L.G., Silveira, A.M. dan Freire, J.T. 2006. Freeze-drying characteristics of tropical fruits. *Drying technology*, 24(4), pp.457-463.

- Masubuchi, Y., Suda, C. dan Horie, T., 2005. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*, 42(1), pp.110-116.
- McGill, M.R., Sharpe, M.R., Williams, C.D., Taha, M., Curry, S.C. dan Jaeschke, H., 2012. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(4), pp.1574-1583.
- Mehdipour, S., Yasa, N., Dehghan, G., Khorasani, R., Mohammadirad, A., Rahimi, R., dan Abdollahi, M., 2006. Antioxidant potentials of Iranian *Carica papaya* juice in vitro and in vivo are comparable to α -tocopherol. *Phytotherapy Research* 20(7), pp.591-594.
- Mescher, A.L. 2013. *Junquiera's Basic Histology Text and Atlas 13rd Edition*. New York : The Mc Graw Hill Companies.
- Mitchell, R. N., Kumar, V., Abbas, A.K., dan Fausto, N. 2008. *Adaptasi Sel, Jejas Sel, dan Kematian Sel*. Dalam: Buku Saku Dasar Patologis Penyakit. Jakarta: EGC.
- Nanlohy, V.J., 2013. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan buah pepaya sebelum induksi aspirin. *Jurnal e-Biomedik*, 1(2), pp.972-976.
- Negi, A. S., Kumar, J. K., Luqman, S., Shanker, K., Gupta, M. M., & Khanuja, S. P. S., 2008. Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. *Medicinal research reviews*, 28(5), pp.746-772.
- Nurzali, E., Intarniati, N.R. dan Intarniati, N.R., 2013. Pengaruh Pemberian Boraks Dosis Bertingkat terhadap Perubahan Makroskopis dan Mikroskopis Hepar Tikus Wistar Selama 4 Minggu dan 2 Minggu Tanpa Boraks. *Skripsi*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Nwofia, G. E., Ojmelukwe, P., dan Eji, C., 2012. Chemical composition of leaves, fruit pulp and seeds in some *Carica papaya* (L) morphotypes. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 2(1), pp.200-206.
- Oetjen, G.W. dan Haseley, P., 2004. *Freeze Drying*. WILEY-VCH.
- Panda, S.K., 2012. Assay guided comparison for enzymatic and non-enzymatic antioxidant Activities with special reference to medicinal plants. In *Antioxidant enzyme*. InTech.

- Ramdani, F. A., Dwiyanti, G., dan Siswaningsih, W. 2013. Penentuan aktivitas antioksidan buah pepaya (*Carica papaya*. L) dan produk olahannya berupa manisan pepaya. *Jurnal Sains dan Teknologi Kimia*, 4(2), pp.115-124.
- Reuben, A., Koch, D.G. dan Lee, W.M., 2010. Drug-induced acute liver failure: results of a us multicenter, prospective study. *Hepatology*, 52(6), pp.2065-2076.
- Rivera-Pastrana, D.M., Yahia, E.M. dan González-Aguilar, G.A., 2010. Phenolic and carotenoid profiles of papaya fruit (*Carica papaya* L.) and their contents under low temperature storage. *Journal of The Science of Food and Agriculture*, 90(14), pp.2358-2365.
- Rukmana, I.H.R., 2003. *Pepaya, Budidaya & Pasca Panen*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sadek, K.M., 2012. Antioxidant and immunostimulant effect of *Carica papaya* Linn. aqueous extract in acrylamide intoxicated rats. *Acta Informatica Medica*, 20(3), pp.180-185.
- Sadeque, M.Z. dan Begum, Z.A., 2010. Protective effect of dried fruits of *Carica papaya* on hepatotoxicity in rat. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 5(1), pp.48-50.
- Sadeque, M.Z., Begum, Z.A., Umar, B.U., Ferdous, A.H., Sultana, S. dan Uddin, M.K., 2012. Comparative efficacy of dried fruits of *Carica papaya* Linn. and Vitamin-E on preventing hepatotoxicity in rats. *Faridpur Medical College Journal*, 7(1), pp.29-32.
- Sancho, L.E.G.G., Yahia, E.M. dan González-Aguilar, G.A., 2011. Identification and quantification of phenols, carotenoids, and vitamin C from papaya (*Carica papaya* L., cv. Maradol) fruit determined by HPLC-DAD-MS/MS-ESI. *Food Research International*, 44(5), pp.1284-1291.
- Santoso, A. 2014. Pembuatan yoghurt fruit dari buah pepaya (*Carica papaya* L.) (kajian konsentrasi sari buah dan jenis starter). *Jurnal Agrina*, 1(1), pp.31-39.
- Schmitz, G., Lepper, H. dan Heidrich, M., 2008. *Farmakologi dan toksikologi*. Jakarta: EGC.
- Setiawan, B., Sulaeman, A., Giraud, D.W. dan Driskell, J.A., 2001. Carotenoid content of selected Indonesian fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 14(2), pp.169-176.

- Siregar, I.Z., Nurul, K., Deni, N., Wibowo, M.H., dan Azizah. 2013. *Varietas Unggul Tanaman Institut Pertanian Bogor*. Bogor : IPB.
- Sulaiman, A., Akbar, N., Lesmana, L. A., dan Noer, M. S., 2007. Buku ajar ilmu penyakit hati. *Edisi ke-1*. Jakarta: JB
- Sujiprihati, S. dan Suketi, K., 2009. *Budidaya Pepaya Unggul*. Bogor: Penebar Swadaya Grup.
- Underwood, J. C. E. 2000. Sarjadi, editor. *Patologi Umum dan Sistemik Ed, 2*. Semarang: Badan Penerbit UNDIP
- Wall, M.M., 2006. Ascorbic acid, vitamin A, and mineral composition of banana (*Musa sp.*) and papaya (*Carica papaya*) cultivars grown in Hawaii. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(5), pp.434-445.
- WHO, 2000. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine* (Document WHO/EDM/TRM/2000.1). Geneva.
- Winarsi, H., 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal*. Yogyakarta: Kanisius.
- Wirakusumah, Emma S. 2013. *Jus sehat Buah & Sayuran*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Wulandari, S., 2008. Pengaruh Pemberian *Curcuma domestica* terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit Balb/C yang Diberi Parasetamol. *Skripsi*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Yogiraj, V., Goyal, P.K., Chauhan, C.S., Goyal, A. dan Vyas, B., 2014. *Carica papaya* Linn: an overview. *International Journal of Herbal Medicine*, 2(5), pp.01-08.

LAMPIRAN 1. Hasil Perhitungan Dosis Uji**1.1 Pembuatan CMC Na 1%**

CMC Na 1% → 1 g/100 ml

Jadi untuk membuat CMC Na 1%, larutkan 1 gram CMC Na dalam 100 ml aquadest.

1.2 Dosis Kelompok Normal (CMC Na 1%)

Berat mencit secara umum = 20 g

Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 ml

Untuk 5 mencit selama 7 hari maka $5 \times 7 = 35$ kali penyondean

Total volume sediaan uji yang dibuat $35 \times 0,2 \text{ ml} = 7 \text{ ml}$

Jadi jumlah sediaan uji untuk kelompok normal sebesar 7 ml CMC Na 1%.

1.3 Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 200 mg/kgBB

Dosis 200 mg/kgBB → 200 mg/1000 g

Berat mencit secara umum = 20 g

Berat sari buah pepaya yang diberikan = $\frac{20 \text{ g} \times 200 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} = 4 \text{ mg}$

Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 ml

Maka sediaan uji yang dibuat yaitu 4 mg dalam 0,2 ml

Untuk 5 mencit selama 7 hari maka $5 \times 7 = 35$ kali penyondean

Total volume sediaan uji yang dibuat $35 \times 0,2 \text{ ml} = 7 \text{ ml}$ (dibuat sediaan uji sebanyak 10 ml)

Untuk membuat sediaan uji sebanyak 10 ml maka dibutuhkan sari buah pepaya

seberat = $\frac{4 \text{ mg} \times 10 \text{ ml}}{0,2 \text{ mL}} = 200 \text{ mg}$

Jadi untuk membuat sediaan uji, suspensikan 200 mg sari buah pepaya dalam 10 ml CMC Na 1%.

1.4 Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 400 mg/kgBB

Dosis 400 mg/kgBB → 400 mg/1000 g

Berat mencit secara umum = 20 g

$$\text{Berat sari buah pepaya yang diberikan} = \frac{20 \text{ g} \times 400 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} = 8 \text{ mg}$$

Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 ml

Maka sediaan uji yang dibuat yaitu 8 mg dalam 0,2 ml

Untuk 5 mencit selama 7 hari maka $5 \times 7 = 35$ kali penyondean

Total volume sediaan uji yang dibuat $35 \times 0,2 \text{ ml} = 7 \text{ ml}$ (dibuat sediaan uji sebanyak 10 ml)

Untuk membuat sediaan uji sebanyak 10 ml maka dibutuhkan sari buah pepaya

$$\text{seberat} = \frac{8 \text{ mg} \times 10 \text{ ml}}{0,2 \text{ mL}} = 400 \text{ mg}$$

Jadi untuk membuat sediaan uji, suspensikan 400 mg sari buah pepaya dalam 10 ml CMC Na 1%.

1.5 Suspensi Sari Buah Pepaya Dosis 600 mg/kgBB

Dosis 600 mg/kgBB → 600 mg/1000 g

Berat mencit secara umum = 20 g

$$\text{Berat sari buah pepaya yang diberikan} = \frac{20 \text{ g} \times 600 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} = 12 \text{ mg}$$

Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 ml

Maka sediaan uji yang dibuat yaitu 12 mg dalam 0,2 ml

Untuk 5 mencit selama 7 hari maka $5 \times 7 = 35$ kali penyondean

Total volume sediaan uji yang dibuat $35 \times 0,2 \text{ mL} = 7 \text{ ml}$ (dibuat sediaan uji sebanyak 10 ml)

Untuk membuat sediaan uji sebanyak 10 ml maka dibutuhkan sari buah pepaya

$$\text{seberat} = \frac{12 \text{ mg} \times 10 \text{ ml}}{0,2 \text{ mL}} = 600 \text{ mg}$$

Jadi untuk membuat sediaan uji, suspensikan 600 mg sari buah pepaya dalam 10 ml CMC Na 1%.

1.6 Suspensi Parasetamol Dosis 300 mg/kgBB

Dosis 300 mg/kgBB → 300 mg/1000 g

Berat mencit secara umum = 20 g

$$\text{Berat parasetamol yang diberikan} = \frac{20 \text{ g} \times 300 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} = 6 \text{ mg}$$

Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 ml

Maka sediaan uji yang dibuat yaitu 6 mg dalam 0,2 ml

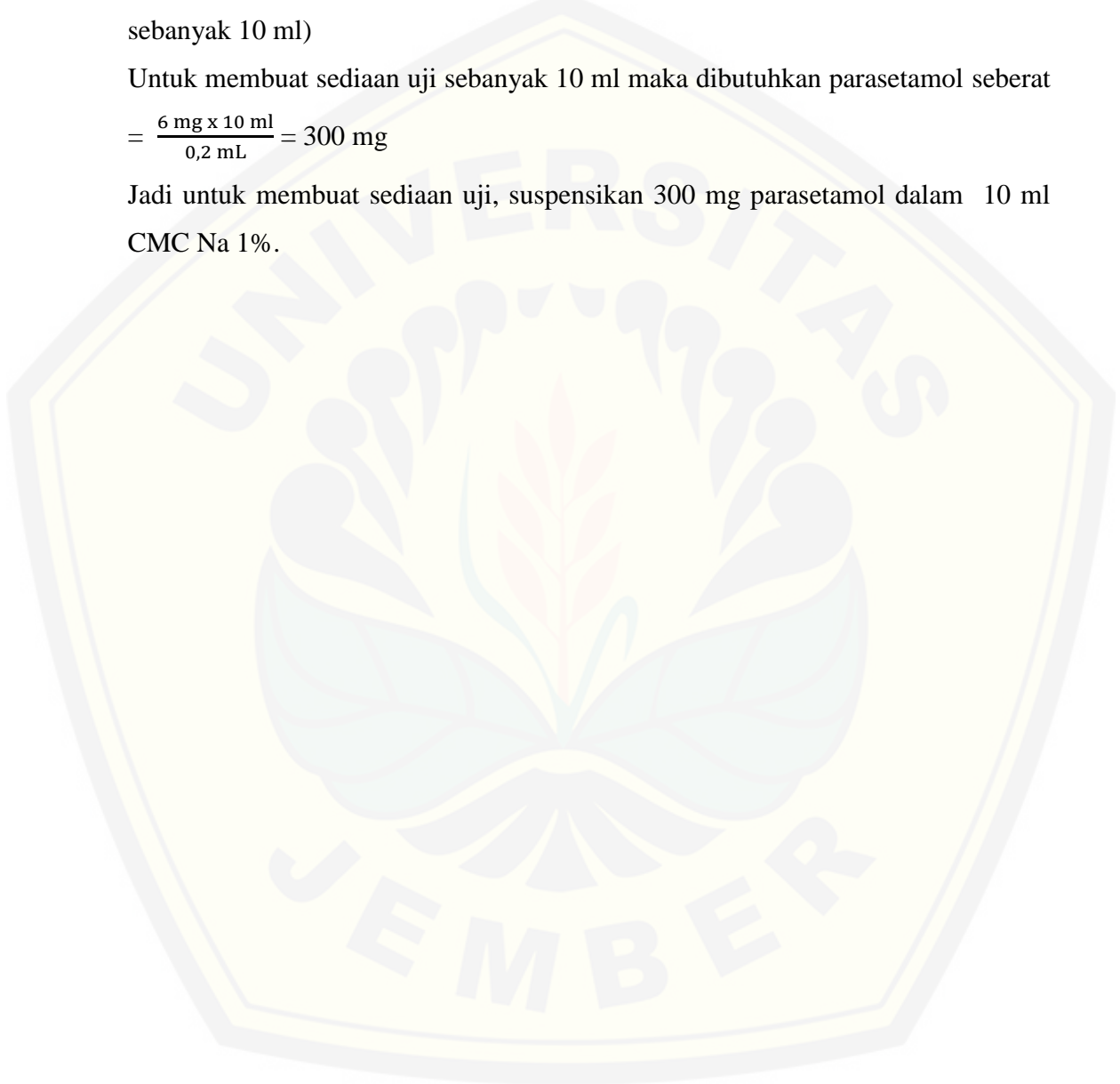
Untuk 20 mencit selama 1 hari maka $20 \times 1 = 20$ kali penyondean

Total volume sediaan uji yang dibuat $20 \times 0,2 \text{ ml} = 4 \text{ ml}$ (dibuat sediaan uji sebanyak 10 ml)

Untuk membuat sediaan uji sebanyak 10 ml maka dibutuhkan parasetamol seberat

$$= \frac{6 \text{ mg} \times 10 \text{ ml}}{0,2 \text{ mL}} = 300 \text{ mg}$$

Jadi untuk membuat sediaan uji, suspensikan 300 mg parasetamol dalam 10 ml CMC Na 1%.



LAMPIRAN 2. Hasil Rendemen Sari Buah Pepaya Kering

$$\begin{aligned} \text{Berat daging buah pepaya segar} &= 775 \text{ gram} \\ \text{Rendemen sari buah pepaya hasil } \textit{freeze drying} &= \frac{\text{berat sari pepaya}}{\text{berat pepaya segar}} \times 100 \\ &= \frac{200 \text{ gram}}{775 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 25,8\% \end{aligned}$$



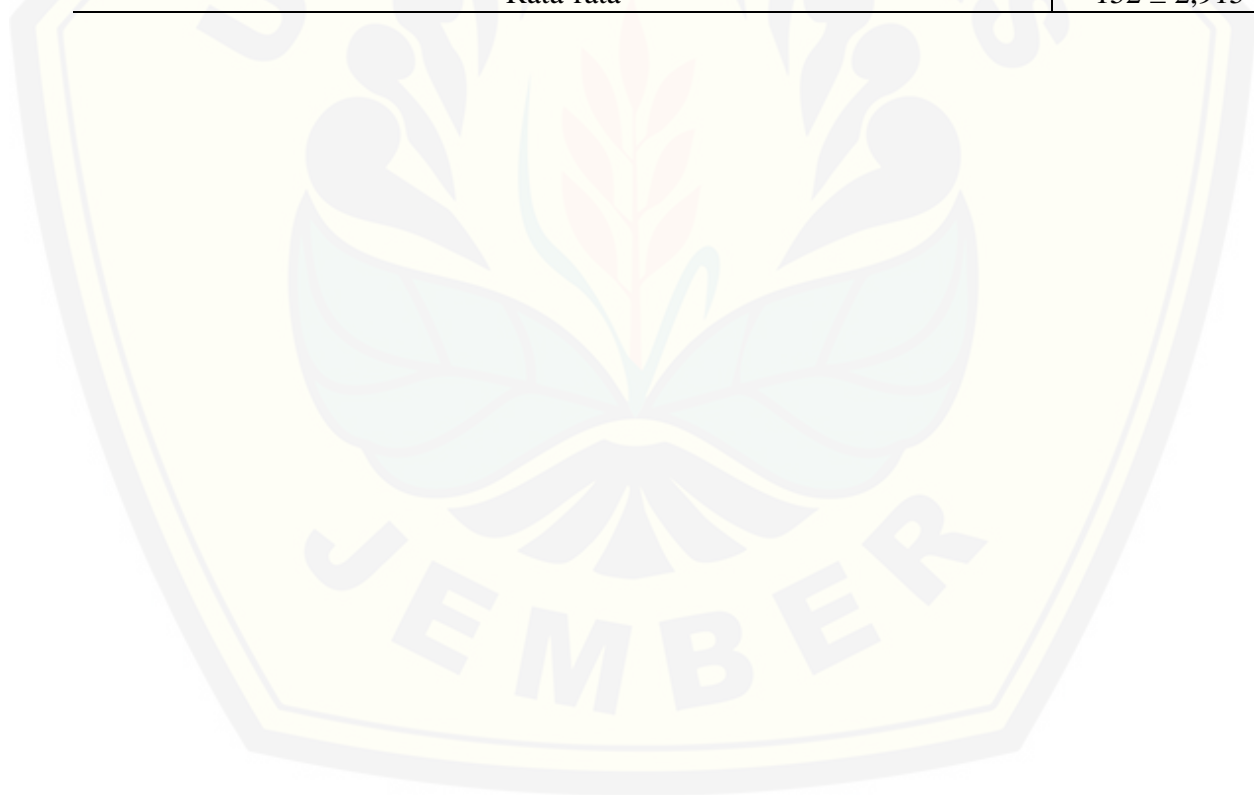
LAMPIRAN 3. Hasil Nilai Histopatologi Hati dengan Kriteria *Manja Roenigk*

Kelompok	N	Normal		Degenerasi Parenkimatososa		Degenerasi Hidropik		Nekrosis		Jumlah	Total
		Σ_a	$\Sigma_{a \times 1}$	Σ_b	$\Sigma_{b \times 2}$	Σ_c	$\Sigma_{c \times 3}$	Σ_d	$\Sigma_{d \times 4}$		
Normal	1	19	19	0	0	0	0	1	4	23	145
		16	16	0	0	0	0	4	16	32	
		17	17	0	0	0	0	3	12	29	
		16	16	0	0	0	0	4	16	32	
		17	17	0	0	0	0	3	12	29	
	2	15	15	0	0	0	0	5	20	35	162
		17	17	0	0	0	0	3	12	29	
		14	14	0	0	0	0	6	24	38	
		16	16	0	0	0	0	4	16	32	
		16	16	2	4	0	0	3	12	28	
	3	11	11	4	8	0	0	5	20	39	172
		13	13	3	6	0	0	4	16	35	
		17	17	0	0	0	0	4	16	33	
		14	14	1	2	0	0	5	20	36	
		17	17	0	0	0	0	3	12	29	
	4	15	15	2	4	0	0	5	20	39	172
		16	16	0	0	2	6	2	8	30	
		14	14	0	0	2	6	4	16	36	
		13	13	0	0	4	12	5	20	45	
		14	14	0	0	0	0	2	8	22	
5	15	15	1	2	2	6	2	8	31	174	
	16	16	0	0	2	6	2	8	30		
	11	11	0	0	5	15	4	16	42		
	12	12	1	2	3	9	4	16	39		
	14	14	3	6	0	0	3	12	32		
Rata-rata										$165 \pm 12,124$	
Negatif	1	12	12	3	6	0	0	5	20	38	201
		11	11	3	6	2	6	4	16	39	
		7	7	2	4	7	21	4	16	48	
		11	11	4	8	0	0	2	8	27	
		11	11	2	4	6	18	4	16	49	
	2	10	10	2	4	4	12	4	16	35	210
		10	10	4	8	1	3	5	20	29	
		12	12	3	6	0	0	5	20	38	
		5	5	4	8	5	15	6	24	32	
		11	11	2	4	6	18	1	4	28	

	3	10 9 14 10 12	10 9 14 10 12	3 3 3 1 1	6 6 6 2 2	3 5 0 5 4	9 15 0 15 12	4 3 3 4 3	16 12 12 16 12	41 42 32 43 38	196	
	4	12 12 11 11 10	12 12 11 11 10	2 4 4 3 4	4 8 8 6 8	2 0 2 0 1	6 0 6 0 3	4 4 3 6 5	16 16 12 24 20	38 36 37 41 41	193	
	5	10 10 10 11 12	10 10 10 11 12	4 4 2 4 4	8 8 4 8 8	1 2 4 3 1	3 6 12 9 3	5 4 4 4 3	20 16 16 16 12	41 40 42 44 35	202	
Rata-rata										200,4 ± 6,504		
Dosis 200 mg/kgBB	1	7 6 14 12 9	7 6 14 12 9	0 2 0 2 3	0 4 0 4 6	7 4 0 2 0	21 12 0 0 0	6 8 6 4 9	24 32 24 16 36	52 54 38 38 51	233	
	2	10 13 16 7 12	10 13 16 7 12	0 3 1 1 1	0 6 2 2 2	2 0 0 3 0	6 0 0 9 0	8 4 3 9 7	32 16 12 36 28	48 35 30 54 42	209	
	3	14 15 12 15 10	14 15 12 15 10	0 0 1 2 0	0 0 2 4 0	2 2 4 0 2	6 6 12 0 6	4 3 3 3 8	16 12 12 12 32	36 33 38 31 48	186	
	4	6 4 7 6 6	6 4 7 6 6	4 3 3 3 3	8 6 6 6 6	1 0 5 0 0	3 0 15 0 0	9 13 5 11 11	36 52 20 44 44	53 62 48 56 56	275	
	5	11 10 8 8 12	11 10 8 8 12	5 4 5 6 4	10 8 10 12 8	0 0 2 1 2	0 0 6 3 6	4 6 5 5 2	16 24 20 20 8	37 42 44 43 34	200	
	Rata-rata										220,6 ± 34,890	

Dosis 400 mg/kgBB	1	12 10 15 11 16	12 10 15 11 16	3 4 2 3 1	6 8 4 6 2	0 3 1 2 1	0 9 3 6 3	4 3 3 4 2	16 12 12 16 8 34 39 34 39 29	175	
	2	15 12 14 10 13	15 12 14 10 13	2 4 3 4 4	4 8 6 8 8	0 2 0 3 1	0 6 0 9 3	3 2 3 3 2	12 8 12 12 8	31 34 32 39 32	168
	3	13 12 12 13 16	13 12 12 13 16	1 1 3 2 0	2 2 6 4 0	3 3 4 2 1	9 9 12 6 3	3 4 1 3 3	12 16 4 12 12	36 39 34 35 31	175
	4	9 13 8 13 10	9 13 8 13 10	4 1 2 2 2	8 2 4 4 4	4 6 6 1 2	12 18 18 3 6	3 3 2 3 6	12 12 8 12 24	41 45 38 32 44	200
	5	17 11 8 11 10	17 11 8 11 10	1 3 3 1 2	2 6 6 2 4	0 2 3 3 4	0 6 9 9 12	2 5 6 5 4	8 20 24 20 16	27 43 47 42 42	201
	Rata-rata									183,8 ± 15,514	
Dosis 600 mg/kgBB	1	15 17 15 15 13	15 17 15 15 13	4 2 2 1 3	8 4 4 2 6	0 0 2 1 0	0 0 6 3 0	0 1 1 3 5	0 4 4 12 20	23 25 29 32 39	148
	2	18 16 16 17 12	18 16 16 17 12	0 0 0 2 0	0 0 0 4 0	0 0 0 0 4	0 0 0 0 12	2 4 2 3 4	8 16 8 12 16	26 32 24 33 40	155

	3	16 18 12 16 17	16 18 12 16 17	0 0 0 2 0	0 0 0 4 0	3 0 2 0 0	9 0 6 0 0	1 2 6 2 3	4 8 24 8 12	29 26 42 28 29	154
	4	16 15 18 17 16	16 15 18 17 16	0 1 1 0 0	0 2 2 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	4 4 1 3 4	16 16 4 12 16	32 33 24 29 32	150
	5	16 17 18 16 15	16 17 18 16 15	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 1 0 0 0	0 3 0 0 0	4 2 2 4 5	16 8 8 16 20	32 28 26 32 35	153
Rata-rata										152 ± 2,915	



LAMPIRAN 4. Analisa Data Nilai Histopatologi Manja Roenigk

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank
score	Normal	5	7.60
	Negatif	5	18.90
	200mg	5	20.50
	400mg	5	14.00
	600mg	5	4.00
	Total	25	

Test Statistics^{a,b}

	score
Chi-Square	18.695
Df	4
Asymp. Sig.	.001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok

Mann-Whitney Test

1. Kelompok Normal vs Negatif

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	Normal	5	3.00	15.00
	Negatif	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

2. Kelompok Normal vs Dosis 200 mg/kgBB

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	Normal	5	3.00	15.00
	200mg	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

3. Kelompok Normal vs Dosis 400 mg/kgBB

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	Normal	5	3.60	18.00
	400mg	5	7.40	37.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	18.000
Z	-1.997
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.056 ^a

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping variable: kelompok

4. Kelompok Kontrol Negatif vs Dosis 200 mg/kgBB

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	Negatif	5	4.80	24.00
	200mg	5	6.20	31.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-.731
Asymp. Sig. (2-tailed)	.465
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.548 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

5. Kelompok Kontrol Negatif vs Dosis 400 mg/kgBB

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	Negatif	5	7.10	35.50
	400mg	5	3.90	19.50
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	4.500
Wilcoxon W	19.500
Z	-1.681
Asymp. Sig. (2-tailed)	.093
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.095 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

6. Kelompok Kontrol Negatif vs Dosis 600 mg/kgBB

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	Negatif	5	8.00	40.00
	600mg	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

7. Kelompok Dosis 200 mg/kgBB vs Dosis 400 mg/kgBB

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	200mg	5	7.30	36.50
	400mg	5	3.70	18.50
	Total	10		

Test Statistics^b

	Score
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	18.500
Z	-1.892
Asymp. Sig. (2-tailed)	.059
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.056 ^a

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: kelompok

8. Kelompok Dosis 200 mg/kgBB vs Dosis 600 mg/kgBB

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	200mg	5	8.00	40.00
	600mg	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: kelompok

9. Kelompok Dosis 400 mg/kgBB vs Dosis 600 mg/kgBB

Ranks

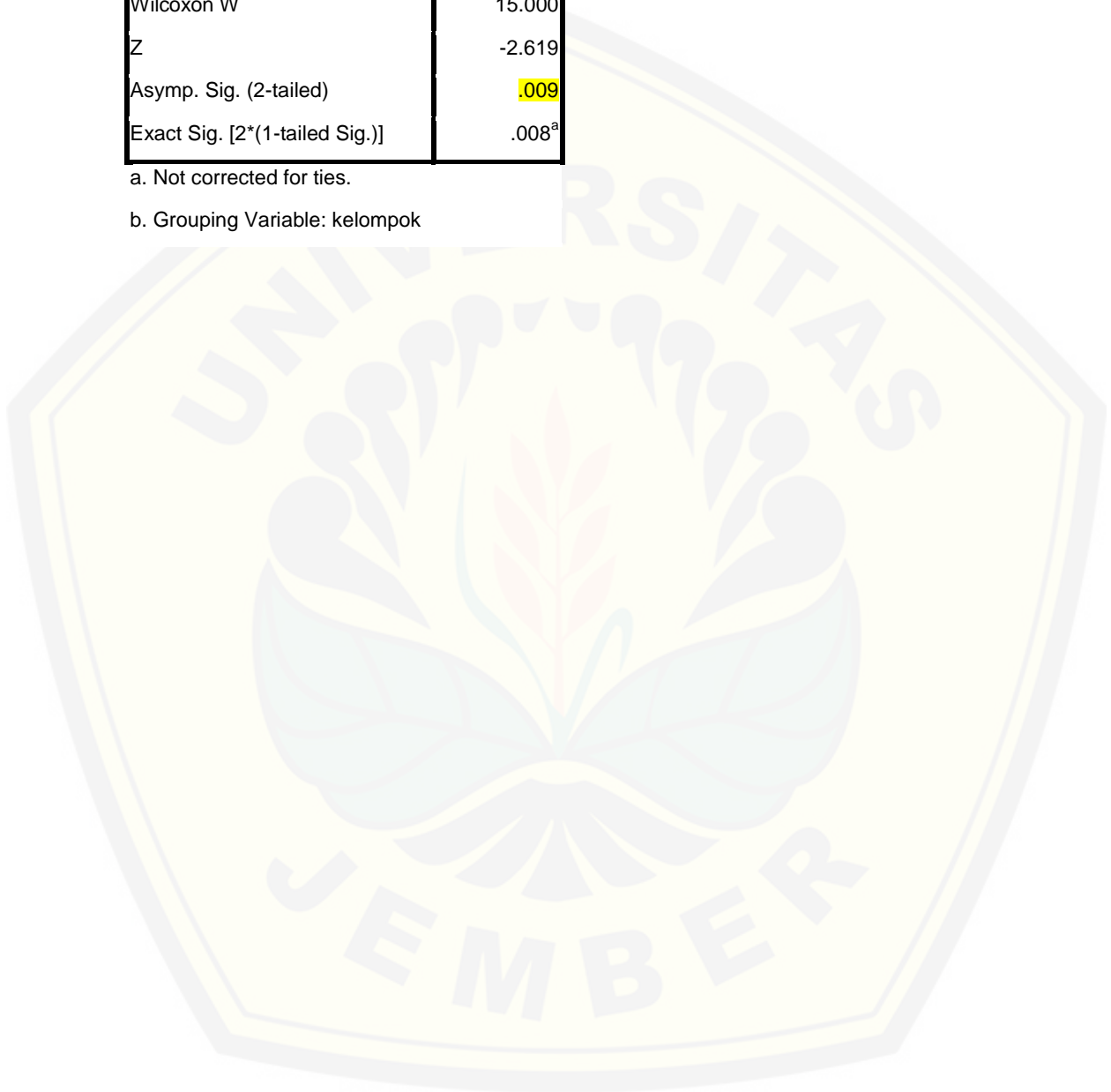
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
score	400mg	5	8.00	40.00
	600mg	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

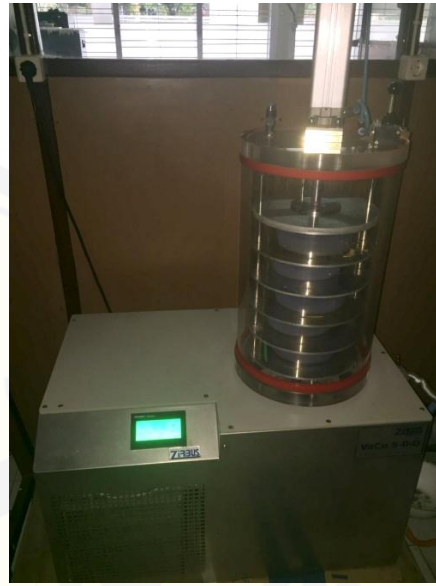
b. Grouping Variable: kelompok



LAMPIRAN 5. Dokumentasi



Penimbangan hasil blender
buah pepaya



Proses pengeringan sari buah
pepaya menggunakan *freeze dryer*



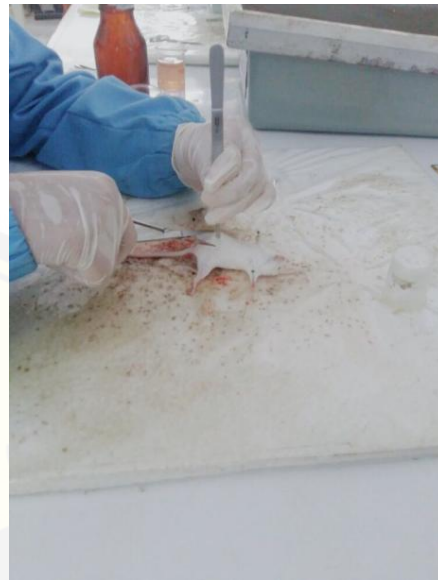
Penimbangan hewan uji



Penyondean hewan uji



Proses anestesi hewan uji



Proses pembedahan hewan uji



Proses pengambilan organ hati



Penimbangan organ hati

LAMPIRAN 6. Identifikasi Tanaman



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER FAKULTAS PERTANIAN
JURUSAN BUDIDAYA PERTANIAN
Jl. Kalimantan Kampus Tegalboto, Jember 68121;
Telp.: (0331) 334054, Fax.: (0331) 338422, e-mail: soedradjad.faperta@unj.ac.id
www.unj.ac.id

Nomor : 049/UN25.1.3/BP/PS.8/2017
Lampiran : 1 (satu) lembar
Hal : Hasil Identifikasi Tumbuhan

30 Agustus 2017

Yth. : **Sdri. Putri Efina Tsamrotul**
Fakultas Farmasi
Universitas Jember

Menindaklanjuti permintaan saudara pada tanggal 7 Agustus 2017 tentang permintaan Determinasi tanaman, maka bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi morfologis 1 (satu) set contoh tanaman yang terdiri dari daun dan buah beserta isinya (terlampir) dalam rangka penyusunan skripsi, atas nama:

1. Putri Efina Tsamrotul Rizqi (NIM. 132210101027)
2. Laili Nurul Didik Saputri (NIM. 132210101103)

Atas kepercayaannya disampaikan terimakasih.



Ketua

Ir. B. Soedradjad, M.T.
NIP. 195707181984031001

HASIL IDENTIFIKASI MORFOLOGIS CONTOH TUMBUHAN

1.	MORFOLOGI DAUN	
a.	Bangun Daun	Bulat (<i>orbicularis</i>)
b.	Tepi Daun	Bercangap menjari (<i>palmatifidus</i>)
c.	Pangkal Daun	Berlekuk (<i>emarginatus</i>)
d.	Ujung Daun	Meruncing (<i>acuminatus</i>)
e.	Tulang Daun	Menjari (<i>palminervis</i>)
f.	Permukaan Atas	Licin (<i>laevis</i>) sedikit mengkilat (<i>nitidus</i>)
g.	Permukaan Bawah	Kasap
h.	Warna Daun	Hijau
i.	Duduk Daun	Menyebar
j.	Rumus Daun	-----
k.	Jenis Daun	Tunggal
2.	MORFOLOGI BATANG	
a.	Bentuk Batang	
b.	Permukaan Batang	Batang tanaman tidak disertakan sehingga tidak teridentifikasi
c.	Arah Tumbuh	
d.	Percabangan	
3.	MORFOLOGI AKAR	
	Sistem perakaran	Akar tanaman tidak disertakan sehingga tidak teridentifikasi.
4.	MORFOLOGI BUNGA	Bunga tanaman tidak disertakan sehingga tidak teridentifikasi.
5.	MORFOLOGI BUAH	
	a.	Buah sejati tunggal berbentuk bulat lonjong yang berisi banyak biji pada bagian yang lunak secara bebas.
	b.	Buah buni (dimana lapisan luar tipis dan agak kaku sedangkan lapisan dalam tebal, lunak dan berair).
6.	MORFOLOGI BIJI	Biji berbentuk bulat kecil dan berwarna hitam.
7.	MODIFIKASI ORGAN	
a.	Jenis Modifikasi	Tidak ada
b.	Lain-Lain	Tidak ada

Catatan:

1. Tumbuhan yang diidentifikasi hanya berupa 1 lembar daun dan 1 buah lengkap dengan bijinya.
2. Berdasar ciri morfologis yang ada, khususnya pada karakter daun, buah dan biji, tumbuhan tersebut benar tumbuhan Pepaya (*Carica papaya* L. var *Callina*) yang telah terdomestikasi.

Jember, 28 Agustus 2017
Pelaksana Identifikasi
PLP Laboratorium Agronomi,



M. Sugiono
NIP. 196712182001121001

Tanaman yang di Indentifikasi



Daun Tanaman



Buah yang Diidentifikasi

Jember, 28 Agustus 2017
Pelaksana Identifikasi
PLP Laboratorium Agronomi,

Muhammad Sugiono
NIP. 196712182001121001

LAMPIRAN 7. Hasil Pembacaan Preparat

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sri Wahyuningsih, Amd.

Jabatan : Analis Histologi Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Telah melakukan pembacaan preparat histopatologi hati pada penelitian yang berjudul
"Pengaruh Pemberian Sari Buah Pepaya (*Carica Papaya* L.) terhadap Gambaran
Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol".

Mengetahui,
Pembaca Preparat



Sri Wahyuningsih, Amd.

HASIL PEMBACAAN PREPARAT HISTOPATOLOGI HATI MENCIT

NO	KODE	SEL NORMAL	D. PARENKIMATOSA	D. HIDROPIK	NEKROSIS
1	PCT 1.a	12	3		5
	PCT 1.b	11	3	2	4
	PCT 1.c	7	2	7	4
	PCT 1.d	11	4		2
	PCT 1.e	11	2	6	4
2	PCT 2.a	10	2	4	4
	PCT 2.b	10	4	1	5
	PCT 2.c	12	3		5
	PCT 2.d	5	4	5	6
	PCT 2.e	11	2	6	1
3	PCT 3.a	10	3	3	4
	PCT 3.b	9	3	5	3
	PCT 3.c	14	3		3
	PCT 3.d	10	1	5	4
	PCT 3.e	12	1	4	3
4	PCT 5. a	12	2	2	4
	PCT 5. b	12	4		4
	PCT 5. c	11	4	2	3
	PCT 5. d	11	3		6
	PCT 5. e	10	4	1	5
5	PCT 6. a	10	4	1	5
	PCT 6. b	10	4	2	4
	PCT 6. c	10	2	4	4
	PCT 6. d	11	4	3	4
	PCT 6. e	12	4	1	3
6	Pn1 a	19			1
	Pn1 b	16			4
	Pn1 c	17			3
	Pn1 d	16			4
	Pn1 e	17			3
7	Pn2 a	15			5
	Pn2 b	17			3
	Pn2 c	14			6
	Pn2 d	16			4
	Pn2 e	16	2		2
8	Pn3 a	11	4		5
	Pn3 b	13	3		4

	Pn3 c	17			4
	Pn3 d	14	1		5
	Pn3 e	17			3
9	Pn5 a	15	2		5
	Pn5 b	16		2	2
	Pn5 c	14		2	4
	Pn5 d	13		4	5
	Pn5 e	14			2
10	Pn6 a	15	1	2	2
	Pn6 b	16		2	2
	Pn6 c	11		5	4
	Pn6 d	12	1	3	4
	Pn6 e	14	3		3
11	Pa1 a	7		7	6
	Pa1 b	6	2	4	8
	Pa1 c	14			6
	Pa1 d	12	2	2	4
	Pa1 e	9	3		9
12	Pa3 a	10		2	8
	Pa3 b	13	3		4
	Pa3 c	16	1		3
	Pa3 d	7	1	3	9
	Pa3 e	12	1		7
13	Pa6 a	14		2	4
	Pa6 b	15		2	3
	Pa6 c	12	1	4	3
	Pa6 d	15	2		3
	Pa6 e	10		2	8
14	Pa2 a	6	4	1	9
	Pa2 b	4	3		13
	Pa2 c	7	3	5	5
	Pa2 d	6	3		11
	Pa2 e	6	3		11
15	Pa4 a	11	5		4
	Pa4 b	10	4		6
	Pa4 c	8	5	2	5
	Pa4 d	8	6	1	5
	Pa4 e	12	4	2	2
16	Pb1 a	12	3		4
	Pb1 b	10	4	3	3
	Pb1 c	15	2	1	3

	Pb1 d	11	3	2	4
	Pb1 e	16	1	1	2
17	Pb6 a	15	2		3
	Pb6 b	12	4	2	2
	Pb6 c	14	3		3
	Pb6 d	10	4	3	3
	Pb6 e	13	4	1	2
18	Pb2 a	13	1	3	3
	Pb2 b	12	1	3	4
	Pb2 c	12	3	4	1
	Pb2 d	13	2	2	3
	Pb2 e	16		1	3
19	Pb3 a	9	4	4	3
	Pb3 b	13	1	6	3
	Pb3 c	8	2	6	2
	Pb3 d	13	2	1	3
	Pb3 e	10	2	2	6
20	Pb4 a	17	1		2
	Pb4 b	11	3	2	5
	Pb4 c	8	3	3	6
	Pb4 d	11	1	3	5
	Pb4 e	10	2	4	4
21	PC1 a	15	4		
	PC1 b	17	2		1
	PC1 c	15	2	2	1
	PC1 d	15	1	1	3
	PC1 e	13	3		5
22	PC2 a	18			2
	PC2 b	16			4
	PC2 c	16			2
	PC2 d	17	2		3
	PC2 e	12		4	4
23	PC4 a	16		3	1
	PC4 b	18			2
	PC4 c	12		2	6
	PC4 d	16	2		2
	PC4 e	17			3
24	PC5 a	16			4
	PC5 b	15	1		4
	PC5 c	18	1		1
	PC5 d	17			3

	PC5 e.	16			4
25	PC6 a	16			4
	PC6 b	17		1	2
	PC6 c	18			2
	PC6 d	16			4
	PC6 e	15			5

Mengetahui,
Pembaca Preparat



Sri Wahyuningsih, Amd.