

UJI EFEKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*CARICA PAPAYA L.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI LIVER MENCIT PUTIH (*MUS MUSCULUS*) YANG DIINDUKSI PEPTON

Safitri Hasta Ningrum

Stikes Bhakti Husada Mulia Madiun, safitrihasta91@gmail.com

ABSTRAK

Daun pepaya sebagai salah satu tanaman yang mengandung flavonoid dan berkhasiat sebagai penurun suhu panas/demam (antipiretik). Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas antipiretik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap mencit putih (*Mus musculus*) yang diinduksi pepton 5% serta menentukan konsentrasi yang paling baik terhadap efektivitas antipiretik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*). Hewan uji yang digunakan sebanyak 25 ekor mencit putih, yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif (suspensi parasetamol), kontrol negatif (Na CMC), dan kelompok uji ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB yang tiap kelompoknya terdiri dari 5 ekor. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA untuk mengetahui uji normalitas dan homogenitas, dan LSD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada ekstrak etanol daun pepaya dosis 800 mg/kgBB memiliki aktivitas antipiretik setara dengan suspensi parasetamol sebagai kontrol positif dengan nilai $p(>0,05)$. Dari hasil pengamatan mikroskopis histopatologi liver mencit putih (*Mus musculus*) menunjukkan bahwa terdapat beberapa perubahan maupun kerusakan yang terjadi pada sel liver di tiap kelompok perlakuan.

Kata Kunci : Antipiretik, pepton 5%, daun pepaya, Histopatologi

ABSTRACT

Papaya leaves are one of the plants that contain flavonoids and are effective in reducing heat/fever (antipyretic). This study aims to test the antipyretic effectiveness of ethanol extract of papaya leaves (*Carica papaya L.*) on white mice (*Mus musculus*) induced by 5% peptone and determine the best concentration for the antipyretic effectiveness of ethanol extract of papaya leaves (*Carica papaya L.*). The test animals used were 25 white mice, which were divided into 5 groups, namely the positive control group (paracetamol suspension), negative control (Na CMC), and the papaya leaves ethanol extract test group (*Carica papaya L.*) with a dose of 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, and 800 mg/kgBB, each group consisting of 5 animals. The data obtained were analyzed using the ANOVA test to determine normality and homogeneity tests, and LSD. The results showed that the ethanol extract of papaya leaves at a dose of 800 mg/kgBB had antipyretic activity equivalent to paracetamol suspension as a positive control with a p value ($>0,05$). From the results of microscopic histopathological observations of the livers of white mice (*Mus musculus*) it was shown that there were several changes and damage that occurred in the liver cells in each treatment group.

Keyword : Antipyretic, peptone 5%, papaya leaves, Histopathology

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam merupakan kondisi terjadinya kenaikan suhu tubuh hingga $> 37,5$ derajat celsius. Badan Kesehatan Dunia WHO (*World Health Organization*) mengemukakan bahwa jumlah kasus demam di seluruh dunia mencapai 16 - 33 juta (Anggreni et al., 2022). Suhu tubuh pada manusia dikontrol oleh hipotalamus. Hipotalamus diatur pada level suhu tubuh yang paling tinggi selama terjadinya demam (L. Novita, 2021).

Demam biasanya terjadi sebagai respon terhadap infeksi atau peradangan karena adanya cedera jaringan ataupun penyakit. Terdapat juga penyebab lain yang memungkinkan terjadinya demam, termasuk obat, racun, kanker, paparan panas, cedera atau kelainan pada otak, dan penyakit sistem endokrin (hormonal atau glandular) (R. P. Novita et al., 2020). Demam terjadi karena peningkatan sintesis prostaglandin yang bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus sehingga terjadi peningkatan produksi panas pada tubuh dan penurunan tingkat evaporasi. Akibat dari ketidakseimbangan produksi dan pengeluaran panas berdampak pada peningkatan suhu tubuh (Khodijah & Rezaldi, 2022). Demam dapat diturunkan dengan menggunakan obat penurun demam atau antipiretik. Antipiretik adalah obat yang menurunkan suhu tubuh yang tinggi (Faizah & Kundarto, 2021).

Antipiretik digunakan untuk membantu mengembalikan suhu *setpoint* ke kondisi normal dengan menghambat sintesa dan pelepasan prostaglandin E₂, yang distimulasi oleh pirogen endogen pada hipotalamus (Pratiwi et al., 2022). Mekanisme antipiretik erat kaitannya dengan mekanisme analgetik, karena bekerja pada enzim yang sama yaitu menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin sebagai mediator nyeri, penghambatan enzim (COX) ini akan menghambat timbulnya rasa nyeri (Faizah & Kundarto, 2021). Obat jenis antipiretik memiliki keunggulan yaitu dapat membantu penurunan suhu tubuh yang tinggi menjadi normal, fungsi obat ini yaitu mengganggu hipotalamus sehingga suhu tubuh kita mengalami penurunan signifikan saat terjadi demam, hipotalamus akan mencegah prostaglandin dan menghambat aktivitas enzim-enzim siklooksigenase sehingga mengurangi produksi prostaglandin yang idealnya disintesis oleh asam arakhidonat. Asam arakhidonat merupakan salah satu penanda demam akan berkurang atau mengalami penurunan (Khodijah & Rezaldi, 2022).

Pengobatan antipiretik sekarang secara rutin diresepkan untuk demam. Antipiretik yang paling umum digunakan adalah *non-steroidalantiinflammatory drugs* (NSAIDs) yang juga memiliki efek analgetik. Efek samping *non-steroidalantiinflammatory drugs* (NSAIDs) yaitu gangguan saluran cerna, gangguan fungsi ginjal, gangguan sistem kardiovaskular, gangguan sistem hati dan gangguan sistem hematologi. Frekuensi efek samping berbeda-beda tiap obat dan dosis yang diberikan serta lama penggunaannya, kecuali efeknya pada trombosit (Hadi et al., 2022).

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman berkhasiat obat. Salah satu bagian dari tanaman pepaya yang berkhasiat obat adalah daunnya. Daun pepaya sering dijadikan bahan makanan sehari-hari walaupun rasanya pahit. Khasiat daun pepaya diyakini masyarakat bisa mengatasi demam, keputihan, jerawat, menambah nafsu makan, menambah air susu ibu, dan mengobati sakit gigi. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, dan karposid. Daun pepaya mengandung suatu glukosinolat yang disebut benzil isotiosianat. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan. Selain itu, daun pepaya mengandung senyawa alkaloid karpain, karikaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, dan tannin (Qurrota & Laily, 2011).

Pada tumbuhan pepaya terdapat senyawa flavonoid dan alkaloid karpain yang terdapat pada ekstrak etanol daun pepaya yang memiliki aktifitas antipiretik. Dari penelitian yang dilakukan secara *in vivo* pada tikus putih jantan galur wistar didapat ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, serta 400 mg/kgBB memiliki aktifitas antipiretik. Pada proses penurunan demam alkaloid diketahui dapat menghambat sintesis *prostaglandin E-2* (yang merupakan mediator demam perifer lebih spesifik pada endoperoksida. Diketahui senyawa alkaloid juga memiliki efek *antiinflamasi* (Sari et al., 2023). Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti memiliki ketertarikan untuk melakukan penelitian mengenai khasiat daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap efektivitas antipiretik pada mencit putih jantan, dan untuk mengetahui konsentrasi ekstrak daun pepaya yang digunakan sebagai antipiretik. Selain itu, dikarenakan banyaknya ataupun mudahnya dalam menemukan tanaman tersebut di sekitar masyarakat dengan harapan supaya masyarakat dapat memanfaatkan dan dapat diketahui lebih pastinya mengenai manfaat suatu daun pepaya sehingga dapat bermanfaat bagi masyarakat sekitar.

METODE

Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan adalah botol maserasi, seperangkat alat *rotary evaporator*, timbangan analitik, timbangan hewan, kandang hewan, lumpang dan stamfer, sonde, jarum oral, spatel, corong, corong pisah, penangas, air, krus porselen, *beaker glass*, gelas ukur, pipet tetes, *stopwatch*, dan thermometer digital.

Bahan yang digunakan adalah daun pepaya (*Carica papaya* L.), mencit jantan putih (*Mus musculus*), makanan mencit, CMC-Na 1%, paracetamol, etanol 96%, aquadest, larutan pepton 5%.

Desain Penelitian

Penelitian uji efektivitas antipiretik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap gambaran histopatologi liver mencit putih (*Mus musculus*) yang di induksi dengan larutan pepton merupakan penelitian dengan desain eksperimental di Laboratorium

Farmakologi STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun. Uji antipiretik dilakukan secara *in vivo* dengan cara memberikan berbagai macam dosis ekstrak etanol daun pepaya.

Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 25 mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) yang sebelumnya sudah di aklimatisasi guna membiasakan hewan uji terhadap lingkungan barunya.

Populasi dan Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun pepaya (*Carica papaya* L.). Sampel mempunyai kriteria inklusi yaitu daun pepaya yang berwarna hijau dan masih segar, yang diperoleh dari desa Wonosari Kecamatan Ngadirojo Kabupaten Pacitan. Selanjutnya dilakukan tahap ekstraksi daun pepaya (*Carica papaya* L.) di Laboratorium STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun. Sampel hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang sehat (gerakan aktif), bulu tebal putih, mata jernih dan tidak cacat, berusia 2-3 bulan dengan rata-rata berat 20-30 gram yang berasal dari Laboratorium Farmakologi STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun.

Teknik Sampling

Teknik sampling yang digunakan adalah teknik random sampling dimana setiap daun pepaya dan hewan uji memiliki kesempatan yang sama untuk diseleksi menjadi sampel.

Analisis Data

Analisis data hasil penelitian menggunakan uji *one way anova* untuk mengetahui perbedaan *mean* suhu dari tiap perlakuan dan suhu tiap rentang waktu setelah mengalami perlakuan. Dari hasil perhitungan uji normalitas diketahui $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan data berdistribusi normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji *one way anova* dapat diketahui bahwa dari tiap kelompok perlakuan terdapat minimal satu kelompok mempunyai penurunan suhu rektum yang berbeda secara bermakna. Sedangkan jika dilihat antara kelompok waktu diperoleh nilai $p > 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan secara bermakna penurunan suhu yang terjadi tiap rentang waktu tertentu.

Setelah dilakukan uji *one way anova*, dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Uji ini dilakukan untuk membandingkan ada tidaknya perbedaan bermakna tiap kelompok. Uji *post hoc* yang digunakan adalah uji *LSD (Least Significant Different)*. Oleh karena kelompok perlakuan yang mempunyai perbedaan bermakna maka kelompok inilah yang akan dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD* (Yuliani et al., 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian tentang uji efektivitas antipiretik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap gambaran histopatologi liver mencit putih (*Mus musculus*) yang diinduksi pepton dilakukan beberapa parameter yang diamati. Parameter yang diamati adalah uji fitokimia, pengukuran suhu rectum, dan uji histopatologi. Adapun hasil dari penelitian tersebut adalah sebagai berikut:

1. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman bertujuan untuk mengetahui jenis tumbuhan secara spesifik yang meliputi fisik, sifat dan morfologi tumbuhan daun pepaya yang kemudian dicocokkan dengan literature yang telah ditetapkan. Determinasi daun pepaya dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO2T) Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah. Daun pepaya yang digunakan dalam penelitian ini, diperoleh dari desa Wonosari, Kecamatan Ngadirojo, Kabupaten Pacitan. Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel daun pepaya yang digunakan dalam penelitian dinyatakan benar yaitu dari suku *Caricaceae* dengan spesies *Carica papaya* Less.

2. Preparasi Sampel

Preparasi daun pepaya yang diperoleh dari daerah desa Wonosari, Kecamatan Ngadirojo, Kabupaten Pacitan, Provinsi Jawa Timur adalah sebanyak 20 kg berat basah. Kemudian dikeringkan dibawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam diatasnya, setelah kering bahan ditimbang dan dihasilkan 8 kg lalu diserbukkan. Serbuk yang didapat 500 gram di ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 5 liter selama 3 x 24 jam ditempat sejuk sambil sesekali diaduk. Kemudian dilakukan proses pengentalan ekstraksi menggunakan *waterbath*. Jumlah yang didapatkan ekstrak kental daun pepaya (*Carica papaya* L.) yaitu sebesar 54,6 gram dan hasil rendemen yang diperoleh sebanyak 10,92 %. Syarat rendemen ekstrak kental yaitu nilainya tidak kurang dari 10%, sehingga dapat dikatakan bahwa hasil rendemen memenuhi syarat.

Tabel 5.1 Hasil Ekstraksi Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Jenis Ekstrak	Pelarut	Sample (gram)	Ekstrak (gram)	Rendemen (%)
Ekstrak Kental	Etanol 96%	500	54,6	10,92

3. Uji Identifikasi Fitokimia

Suatu ekstrak tanaman mengandung berbagai jenis senyawa metabolit sekunder yang memiliki fungsi tersendiri. Senyawa-senyawa dapat diidentifikasi menggunakan pereaksi tertentu sehingga menunjukkan ciri khas masing-masing dari tiap golongan senyawa metabolit sekunder. Skrinning fitokimia pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.). Hasil dari skrinning fitokimia dapat dilihat pada tabel 5.2

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Fitokimia

Golongan Senyawa	Hasil Identifikasi
Flavonoid	+
Alkaloid reagen Mayer	+
Alkaloid reagen Dragendorff	+
Alkaloid reagen Wagner	+
Tannin	+
Saponin	+

Keterangan :

- (+) mengandung senyawa
- (-) tidak mengandung senyawa

Berdasarkan hasil skrining fitokimia seperti yang ditampilkan pada tabel, diketahui ekstrak daun pepaya mengandung senyawa metabolit sekunder antara lain flavonoid, alkaloid, tannin, dan saponin. Hasil skrining ini telah sesuai dengan literatur, bahwa senyawa yang terdapat pada daun pepaya diantaranya adalah flavonoid, alkaloid, tannin, dan saponin.

Pada uji flavonoid, ekstrak daun pepaya menghasilkan hasil positif yang ditandai dengan terbentuknya warna merah tua (magenta) setelah ditambahkan bubuk Mg dan HCl 2N pekat sebagai pereaksi. Ekstrak daun pepaya juga diketahui positif mengandung alkaloid dengan tiga pereaksi berbeda yaitu Mayer, Dragendorff, dan Wagner. Alkaloid dengan pereaksi Mayer akan terbentuk endapan putih, dengan pereaksi Dragendorff terbentuk endapan merah jingga dan dengan pereaksi wagner terbentuk endapan merah kecoklatan. Pada uji senyawa tannin didapatkan hasil positif dengan ditandai terbentuknya warna biru tua atau hitam kehijauan setelah penambahan larutan FeCl₃ 1%. Ekstrak daun pepaya juga positif mengandung saponin yang ditunjukkan dengan terbentuknya busa yang stabil.

4. Pengujian Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Pada penelitian ini, metode uji antipiretik menggunakan metode induksi pepton. Metode ini dipilih karena murah, mudah didapat, dan tidak toksik. Selain itu, pepton merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai sumber nitrogen pada media pertumbuhan mikroba. Pepton dapat menginduksi terjadinya demam pada mencit melalui reaksi tubuh sesaat setelah pemberian pepton kurang lebih 10 menit mencit mengalami berbagai perilaku seperti mengantuk, menggigil, peningkatan rasa haus dan demam. Pepton merupakan protein yang digunakan sebagai penginduksi demam, dan protein sendiri merupakan salah satu jenis pirogen yang dapat menyebabkan efek perangsangan terhadap pusat pengaturan suhu (Purwitasari et al., 2017).

Hewan uji yang dipilih dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*), dikarenakan memiliki kelebihan diantaranya siklus hidup yang relative pendek, mudah

ditangani, lebih ekonomis, dan memiliki fisiologis serta genetic yang mirip dengan manusia. Mencit (*Mus musculus*) yang digunakan dalam penelitian ini berusia 2-3 bulan dengan berat rata-rata 20-30 gram dan berjenis kelamin jantan. Mencit tersebut dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif menggunakan Na CMC 1%, kelompok 2 sebagai kontrol positif atau kelompok pembanding menggunakan parasetamol, dan kelompok 3,4,5 sebagai kelompok perlakuan ekstrak etanol daun pepaya sesuai dengan konsentrasi yang ditetapkan, yaitu 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB.

Penelitian tentang uji efek antipiretik ekstrak etanol daun pepaya ini menggunakan 25 ekor mencit putih jantan yang sebelum digunakan mencit dipuasakan selama 18 jam dengan tetap diberi minuman. Pada uji antipiretik ini, terlebih dahulu mencit diukur suhu awal melalui rectum untuk membandingkan perubahan suhu mencit terhadap suhu normalnya sebelum diinduksi pepton. Setelah diukur suhu normalnya, semua mencit diinduksikan pepton secara per oral (p.o) sebanyak 0,5ml, selang 30 menit setelah diinduksi pepton maka masing-masing kelompok diberi perlakuan, yaitu kontrol negatif menggunakan Na CMC, kontrol positif atau pembanding menggunakan parasetamol, dan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) sesuai dengan konsentrasi tiap kelompok yaitu 200 mg, 400 mg, dan 800 mg. Hasil data pengukuran suhu rata-rata rektal mencit dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.1 Hasil Pengukuran Suhu Rata-Rata Rektal Mencit

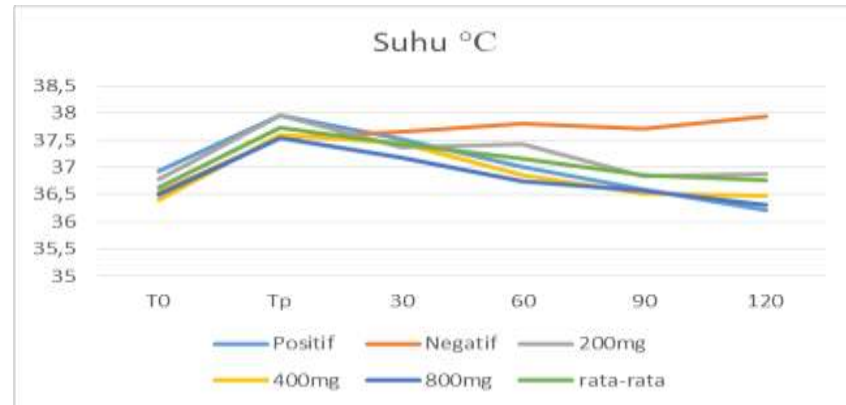
Kelompok	T0	Tp	Waktu (menit)			
			30	60	90	120
Positif (+)	36,94±0,244	37,96±0,225	37,52±0,116	37±0,122	36,6±0,105	36,22±0,097
Negatif (-)	36,54±0,250	37,54±0,264	37,66±0,157	37,8±0,210	37,7±0,270	37,94±0,287
200mg	36,78±0,188	37,96±0,229	37,36±0,093	37,42±0,278	36,84±0,172	36,88±0,073
400mg	36,4±0,202	37,6±0,130	37,44±0,068	36,86±0,248	36,52±0,139	36,48±0,146
800mg	36,5±0,281	37,54±0,214	37,18±0,049	36,74±0,175	36,58±0,193	36,3±0,179

Keterangan: T0 (waktu awal/suhu awal mencit sebelum diinduksi demam) ; Tp (suhu rektal mencit setelah diinduksi demam) ; 30-120 (waktu pengukuran suhu rektal mencit setelah diberikan perlakuan pada menit ke-30 sampai dengan menit ke-120)

Diketahui semua hewan uji mengalami peningkatan suhu sebesar atau lebih dari 0,6 derajat celcius dapat dikategorikan telah mengalami demam. Data yang diperoleh menunjukkan adanya variasi penurunan dan kenaikan suhu pada tiap kelompok perlakuan.

Tinggi atau rendahnya kenaikan suhu menunjukkan derajat demam yang dialami masing-masing mencit. Semakin tinggi kenaikan suhu berarti semakin tinggi derajat demam yang dialami oleh mencit, dan sebaliknya. Jika setelah perlakuan terjadi penurunan suhu tubuh mencit, berarti demam mulai turun atau dengan kata lain efek

antipiretiknya meningkat. Setelah selesai perlakuan, penurunan suhu pada masing-masing mencit tidak sama, meskipun dalam satu kelompok. Penurunan dan kenaikan yang bervariasi ini disebabkan oleh banyak faktor yang mempengaruhi, seperti hormone, kondisi tubuh, lingkungan, maupun faktor psikologis seperti stress akibat pengukuran suhu pada rectum secara berulang.



Gambar 1. Grafik penurunan suhu tubuh tiap mencit (*Mus musculus*)

Pada gambar 1 tersebut dapat dilihat bahwa kelompok K- (Na CMC) menunjukkan adanya peningkatan suhu sampai dengan menit ke 120. Kelompok tersebut tidak mengalami perubahan penurunan suhu dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini dikarenakan kelompok Na CMC tidak memiliki efek antipiretik. Pada kelompok parasetamol menunjukkan adanya penurunan suhu mulai dari menit ke-30 sampai dengan menit ke-120. Parasetamol digunakan sebagai kelompok kontrol positif karena salah satu obat analgetik non opioid yang bekerja untuk menghambat siklooksigenase. Parasetamol menghambat siklooksigenase pusat lebih kuat daripada aspirin, hal ini yang menyebabkan parasetamol menjadi obat antipiretik yang kuat pada pusat pengaturan panas. Obat ini menekan efek zat pirogen endogen dengan menghambat sintesa prostaglandin.

Pada kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB mencit mengalami penurunan suhu yang rata-rata terjadi pada menit ke-30, 60, 90, dan 120 menit. Dapat dilihat terjadinya penurunan suhu dimana efek yang diberikan hampir sama dengan kontrol (+) suspensi parasetamol yaitu pada perlakuan dosis 800 mg/kgBB. Terdapatnya perbedaan efek dari ketiga perlakuan ini dikarenakan pada konsentrasi terkecil metabolit sulit untuk menghambat pembentukan prostaglandin dibandingkan dengan konsentrasi lainnya.

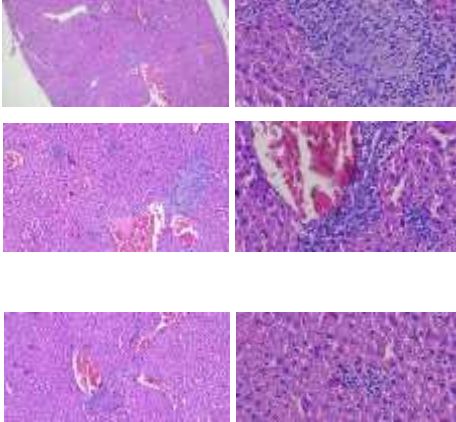
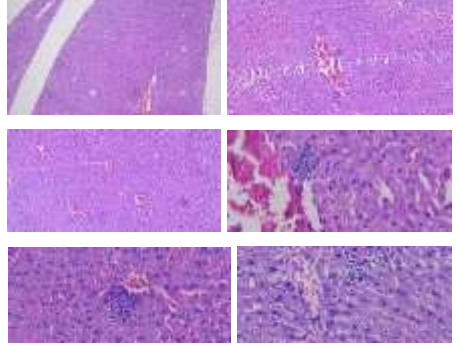
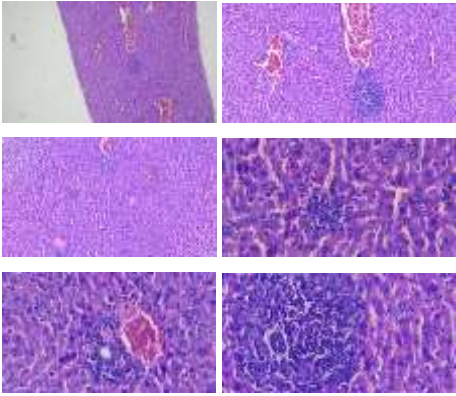
Data penelitian yang telah didapatkan dilakukan uji statistic menggunakan aplikasi SPSS untuk memperoleh data yang lebih spesifik pada efek antipiretik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*). Analisis diawali dengan tes normalitas dan homogenitas untuk menentukan data yang diperoleh merupakan data parametrik atau

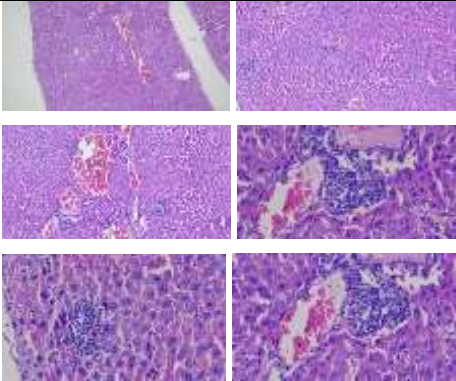
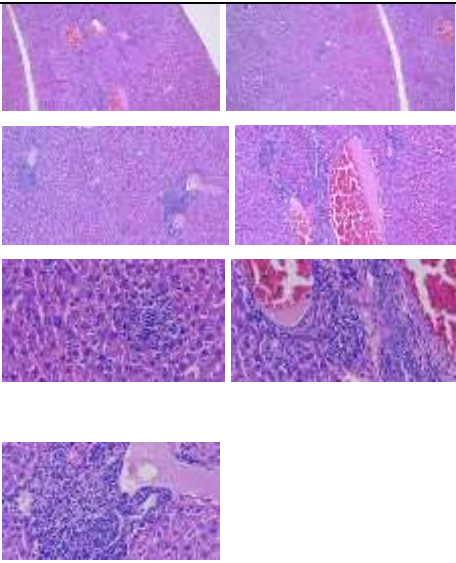
non parametrik. Jika data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan analisis one way ANOVA. Kriteria probabilitas ($\text{sig}>0,05$), maka data berasal dari populasi yang terdistribusi normal. Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah beberapa varian populasi adalah sama atau tidak, jika nilai signifikan lebih besar dari 0,05 maka dapat dikatakan bahwa varian dari dua atau lebih kelompok adalah sama. Berdasarkan hasil yang diperoleh data terdistribusi normal dan homogen, maka dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA.

Hasil dari pengujian one way ANOVA 5 kelompok yaitu kontrol negatif Na CMC, kontrol positif parasetamol, dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun pepaya dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Data yang diperoleh terdapat nilai signifikan ($\text{sig}<0,005$) yang berarti ada perbedaan yang bermakna antara kelima kelompok perlakuan. Dilihat dari data tersebut bahwa ekstrak etanol daun pepaya mampu menurunkan demam pada hewan uji. Selanjutnya dilakukan uji LSD dengan hasil analisa nilai signifikan kelompok dosis ekstrak etanol daun pepaya terhadap kontrol negatif dari 0,05 sehingga berbeda bermakna, namun nilai signifikan kelompok dosis ekstrak etanol daun pepaya terhadap kontrol positif lebih dari 0,05 yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok dosis ekstrak etanol daun pepaya memiliki aktivitas sebanding dengan kontrol positif parasetamol. Kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan untuk melihat pengaruh penurunan suhu rectal mencit terhadap pemberian ekstrak etanol daun pepaya. Hasil uji Duncan menunjukkan bahwa kontrol positif tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun pepaya dosis 800 mg/kgBB, dan berbeda signifikan dengan kelompok lainnya. Ekstrak etanol daun pepaya dosis 400 mg/kgBB tidak berbeda signifikan dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB, dan ekstrak etanol daun pepaya dosis 200 mg/kgBB tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif.

Dari ketiga dosis tersebut dosis 800 mg/kgBB yang lebih efektif dan cepat dalam menurunkan suhu demam pada menit ke-30 sampai dengan menit ke-120. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak yang efektif sebagai antipiretik adalah kelompok perlakuan dosis 800 mg/kgBB. Dosis tersebut efektif karena efek yang ditimbulkan tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif parasetamol, dan karena adanya senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol daun pepaya yang diantaranya flavonoid, alkaloid, dan tannin yang mampu menghambat enzim siklooksigenase.

5. Hasil Uji Histopatologi Liver Mencit Putih (*Mus musculus*)

Gambar	Keterangan
	<p>Kelompok Parasetamol (+)</p> <p>Didapatkan dilatasi pembuluh darah dan sinusoid, serta infiltrasi sel radang yang padat dan mengelompok di sekitar pembuluh darah, sinusoid dan di antara hepatosit. Sel radang terdiri dari neutrofil, eosinofil, limfosit, dan makrofag.</p>
	<p>Kelompok NA CMC (-)</p> <p>Jaringan hepar yang terdiri dari porta, pembuluh darah dan sinusoid dalam batas normal, dengan sebaran sangat sedikit sel radang disekitarnya.</p>
	<p>Kelompok EEDP 200mg/kgBB</p> <p>Jaringan hepar dengan dilatasi pembuluh darah dan sinusoid, serta infiltrasi sel radang yang masih padat dan mengelompok di sekitar pembuluh darah sinusoid dan di antara hepatosit. Sel radang terdiri dari neutrofil, limfosit, dan makrofag. (Tidak nampak perubahan jika dibandingkan dengan kelompok Parasetamol)</p>

	<p style="text-align: center;">Kelompok EEDP 400mg/kgBB</p> <p>Tampak dilatasi pembuluh darah dan sinusoid yang mulai berkurang, serta infiltrasi sel radang yang ringan di sekitar pembuluh darah sinusoid dan di antara hepatosit. (Tampak perubahan yang nyata jika dibandingkan dengan kelompok Parasetamol)</p>
	<p style="text-align: center;">Kelompok EEDP 800mg/kgBB</p> <p>Didapatkan dilatasi pembuluh darah dan sinusoid, serta infiltrasi sel radang yang padat dan mengelompok terutama pada sekitar pembuluh darah dan sinusoid. Namun sel radang tidak didapatkan di antara hepatosit.</p>

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB dapat menurunkan suhu rektal mencit yang demam. Pemberian variasi dosis ekstrak etanol daun pepaya yang berbeda menimbulkan efek yang berbeda dengan hasil uji Duncan diperoleh dosis 800 mg/kgBB memiliki efektivitas antipiretik paling bagus dan diikuti dengan dosis 400 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Skrining fitokimia daun pepaya didapatkan hasil senyawa yang positif terkandung didalamnya, yaitu flavonoid, alkaloid, tannin, dan saponin.

Dari hasil pengamatan mikroskopis histopatologi liver mencit putih (*Mus musculus*) menunjukkan bahwa terdapat beberapa perubahan maupun kerusakan yang terjadi pada sel liver di tiap kelompok perlakuan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggreni, T., Immawati, & Kusumadewi, T. (2022). Penerapan Pendidikan Kesehatan Pada Ibu Tentang Penatalaksanaan Demam Balita Demam (Usia 1 – 5 Tahun) Di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Rawat Inap Banjarsari Kecamatan Metro Utara. *Jurnal Cendikia Muda*, 2(4), 595–600.
- Anwar, K., Riswandi, M., & Nurely. (2019). Perbandingan Aktivitas Analgetik Infusa dan Ekstrak Etanol Umbi Akar Tawas Ut (*Ampelocissus rubiginosa* Lauterb.). *Jurnal Pharmascience*, 06(02), 40–47.
- Aryahidayani, W. (2020). *Aktivitas Bunga dan Daun Pepaya (Carica papaya L.) Varietas ' Bangkok ' dan ' California ' Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Patogen*. 5–10.
- Bhara, M. (2010). Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat per Oral 30 hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Wistar. In *Slideshare.Net*. <http://eprints.undip.ac.id/14234/>
- Fadilah, N. N., Nofriyaldi, A., & Agustine, S. (2022). Uji Aktivitas ANTIPIRETIK INFUSA BIJI RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 13(2), 116–126. <https://doi.org/10.52434/jfb.v13i2.1157>
- Faizah, A. N., & Kundarto, W. (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L.) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 275–286. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i3.49698>
- adi, F. S., Pribadi, F., Saputri, A. D., Pratiwi, N. L. S. E., & Fadika, U. (2022). 2.+JIPJISK+Supp+VOL+12+NO+4+Oktober++2022+hal+785-794+(Ni+Luh+Shalia+Eka+Pratiwi). *Jurnal Ilmiah Permas :Jural Ilmiah STIKES Kendal*, 12(4), 785–794.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2019). Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran 13th Edition. In *Elsevier* (13th ed., Vol. 13). Elsevier.
- Insani, A., Samsuri, & Berata, I. K. (2015). Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Yang Diberikan Deksametason Dan Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3), 228–237.

- Khodijah, S., & Rezaldi, F. (2022). Biogenerasi. *Jurnal Pendidikan Biologi*, 7(1), 1–16.
- Anggreni, T., Immawati, & Kusumadewi, T. (2022). Penerapan Pendidikan Kesehatan Pada Ibu Tentang Penatalaksanaan Demam Balita Demam (Usia 1 – 5 Tahun) Di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Rawat Inap Banjarsari Kecamatan Metro Utara. *Jurnal Cendikia Muda*, 2(4), 595–600.
- Anwar, K., Riswandi, M., & Nurlely. (2019). Perbandingan Aktivitas Analgetik Infusa dan Ekstrak Etanol Umbi Akar Tawas Ut (*Ampelocissus rubiginosa* Lauterb .). *Jurnal Pharmascience*, 06(02), 40–47.
- Aryahidayani, W. (2020). *Aktivitas Bunga dan Daun Pepaya (Carica papaya L .) Varietas ‘ Bangkok ’ dan ‘ California ’ Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Patogen*. 5–10.
- Bhara, M. (2010). Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat per Oral 30 hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Wistar. In *Slideshare.Net*. <http://eprints.undip.ac.id/14234/>
- Fadilah, N. N., Nofriyaldi, A., & Agustine, S. (2022). Uji AKTIVITAS ANTIPIRETIK INFUSA Biji RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 13(2), 116–126. <https://doi.org/10.52434/jfb.v13i2.1157>
- Faizah, A. N., & Kundarto, W. (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L .) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L .) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 275–286. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i3.49698>
- Hadi, F. S., Pribadi, F., Saputri, A. D., Pratiwi, N. L. S. E., & Fadika, U. (2022). 2.+JIPJISK+Supp+VOL+12+NO+4+Oktober++2022+hal+785-794+(Ni+Luh+Shalia+Eka+Pratiwi). *Jurnal Ilmiah Permas :Jural Ilmiah STIKES Kendal*, 12(4), 785–794.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2019). Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran 13th Edition. In *Elsevier* (13th ed., Vol. 13). Elsevier.
- Insani, A., Samsuri, & Berata, I. K. (2015). Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Yang Diberikan Deksametason Dan Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3), 228–237.
- Khodijah, S., & Rezaldi, F. (2022). Biogenerasi. *Jurnal Pendidikan Biologi*, 7(1), 1–16.
- Kirana Jati, N., Tri Prasetya, A., & Mursiti, S. (2019). Isolasi, Identifikasi, dan Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Alkaloid pada Daun Pepaya. *Jurnal MIPA*, 42(1), 1–6. <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/JM>
- Listiani, Y. P. (2021). *Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleivera L.) Terhadap Histopatologi Organ Hati Tikus Putih (Rattus Norvegicus)*.
- Musdalifah, irfayanti, N. A., & Pratama, A. S. (2022). Uji Efek Antiagregasi Trombosit Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. var rubrum) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Farmasi Pelamonia*, 2(2), 1–7.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), 134–145. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.10.1.134>
- Novita, L. (2021). *Uji Antipiretik Patch Ekstrak Etanol Daun Pepaya dengan Enhancer Span 80 dan Matriks HPMC Terhadap Temperatur Tikus Putih dan Jumlah Neutrofil Tikus*. مجلة

العربية. <http://repository.wima.ac.id/id/eprint/25841/>

- Novita, R. P., Herlina, & Akbari, A. (2020). Penyuluhan Tentang Penggunaan Antipiretik Balita Dan Anak Secara Rasional Di Desa Pulau Semambu Indralaya. *Jurnal Pengabdian Sriwijaya*, 8(2), 1007–1011. <https://doi.org/10.37061/jps.v8i2.12430>
- Prasetiawan, E., Sabri, E., & Ilyas, S. (2013). *Gambaran Histologis Hepar Mencit (Mus musculus L.) Strain DDW Setelah Pemberian EkstrakN-Heksan Buah Andaliman (Zanthoxylum Acanthopodium DC) Selama Masa Pra Implantasi dan Pasca Implantasi.*
- Pratiwi, N. A., Nabiilah, A., Sari, A. A., Putra, A. I., Amelia, C. C., Maghfira, H. S., Aprilliya, N., Herfadanti, R. L., Hartatiningrum, V. S., Nita, Y., & Nita, Y. (2022). Pengetahuan Mahasiswa Non-Kesehatan tentang Penggunaan Obat Antipiretik secara Swamedikasi. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 9(1), 44–50. <https://doi.org/10.20473/jfk.v9i1.24127>
- Pratomo, M. D., Wardanidan, D. W., Revonagara, N. A., Eryyah, D., Setijawati, D., Yufidasari, H. S., & Jaziri, A. A. (2020). Karakteristik Pepton dari Limbah Ikan Kurisi (Nemipterus sp.) sebagai Media Pertumbuhan Bakteri yang Terjamin Halal. *Journal of Aquaculture and Fish Health*, 9(2), 104–113. <https://doi.org/10.20473/jafh.v9i2.16126>
- Purwitasari, H., Yuliet, Y., & Ihwan, I. (2017). Efek Antipiretik Kombinasi Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata L.*) Dan Ekstrak Daun Tembelean (*Lantana camara L.*) Pers. Terhadap Marmut (*Cavia porcellus*) Dengan Demam Yang Diinduksi Pepton. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 3(1), 43–48. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2017.v3.i1.8138>
- Qurrota, A., & Laily, A. N. (2011). *Analisis Fitokimia Daun Pepaya (Carica papaya L .) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi , Kendalpayak , Malang The Phytochemical Analysis of Papaya Leaf (Carica papaya L .) at The Research Center of Various Bean and Tuber Crops Kendalpayak .* 134–137.
- Rafita, I. D., Lisdiana, & Marianti, A. (2015). Pengaruh Ekstrak Kayu Manis Terhadap Gambaran Histopatologi dan Kadar Sgot-Spgt Hepar Tikus yag Diinduksi Parasetamol. *Unnes Journal of Life Science*, 4(1), 29–37.
- Rahmi, A., Afriani, T., Sari, L. P., & Filmawati. (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Sembung (*Blumea balsamifera*) Secara In Vivo terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 25(1), 7–10. <https://doi.org/10.20956/mff.v25i1.11961>
- Sari, K. N. P., Lestyana, Anugrahni, R. P., & Zamzani, I. (2023). Aktivitas Antipiretik Pada Senyawa Berkhasiat Dari Berbagai Tanaman Obat. *Jurnal Farmasi Dan Herbal*, 5(2), 101–107.
- Syah, A. (2021). *Efektivitas Tanaman Pepaya (Carica Papaya L.) Terhadap Penyembuhan Luka : A Narrative Review.*
- Thompson, H. J. (2005). Fever : a concept analysis. *Journal of Advance Nursing*, 51(5), 484–492.
- Utomo, Y., Hidayat, A., Dafip, M., & FA, S. (2012). *Studi Histopatologi Hati Mencit (Mus Musculus L.) yang Diinduksi Pemanis Buatan.* Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences. <https://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/JM/article/view/2604>
- Wulandari, L. (2021). *Uji Aktivitas Analgetik Fraksi Etil Asetat Daun Pepaya (Carica Papaya L.) Pada Mencit Putih Jantan Dengan Induksi Asam Asetat.* Universitas dr. Soebandi.
- Yapian, S. A., Bara, R., Awaloei, H., & Wuisan, J. (2014). *Uji Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pepaya (Carica papaya L.) Pada Tikus Wistar (Rattus Norvegicus).* 2(1), 2–7.
- Yuliani, N. N., Sambara, J., & Setyarini, Y. (2016). Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Kulit

Batang Faloak (*Sterculia* sp.) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB. *Jurnal Info Kesehatan*, 14(2), 1207–1226.