

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUNGA PEPAYA (*Carica papaya* L)
TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*)
GALUR BALB/ C YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

(Skripsi)

**Oleh
Nanda Nurrohim Akuba
2118011076**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUNGA PEPAYA (*Carica papaya* L)
TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*)
GALUR BALB/ C YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh

NANDA NURROHIM AKUBA

(Skripsi)

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

Pada

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



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUNGA PEPAYA (*Carica papaya* L) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) GALUR BALB/ C YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa : **Nanda Nurrohim Akuba**

No. Pokok Mahasiswa : **21180110076**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




Dr. dr. Suslanti, M.Sc.
NIP. 197808052005012003


Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb, M.K.M.
NIP. 199408252023212037

MENGETAHUI

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Surniawaty, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. dr. Susianti, M.Sc.



**Sekretaris : Suryani Agustina Daulay,
S.Tr.Keb, M.K.M.**



**Penguji
Bukan Pembimbing : Dr. dr. Khairun Nisa Berawi,
M.Kes., AIFO-K.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 17 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **"Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica papaya* L) terhadap Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) galur BALB/ C yang Diinduksi Parasetamol"** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 8 Februari 2025

Pembuat pernyataan,



Nanda Nurrohim Akuba

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Pandeglang, Banten tanggal 23 Januari 2003 dari pasangan Ibu Rosta Seriyati, S.Tr.Keb. dan Bapak Yunus Hasan Akuba, S.K.M. Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara. Penulis memulai pendidikan dasarnya di SDN Saruni 1, lalu melanjutkan pendidikan di MTsN 1 Pandeglang. Penulis kemudian menempuh pendidikan menengah atas di SMAN CMBBS Provinsi Banten dan melanjutkan kuliah di Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sejak tahun 2021 melalui jalur SBMPTN.

Selama berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penulis aktif dalam kegiatan kemahasiswaan. Penulis merupakan Wakil Ketua Asisten Dosen Fisiologi tahun 2023-2024 dan menjadi Kepala Departemen Akademik FSI Ibnu Sina Kabinet Lakara Wiyata tahun 2023.

*A little gift for our family: Mama,
Bapak, Mas Yogo, Kakak Manda, whose
love and support have been the wind
beneath my wings.*

*All support and motivation have been
invaluable to me.*

SANWACANA

Bismillahirrahmanirrahim, Alhamdulillah Rabbil Alamin, puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica Papaya L*) terhadap Histopatologi Hepar Mencit (*Mus Musculus*) Galur Balb/ C yang Diinduksi Parasetamol**. Dalam penulisan skripsi ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Susianti, M.Sc. sebagai Dosen Pembimbing I, yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan, nasihat dan kesempatan untuk berdiskusi dengan tulus kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
4. Ibu Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb., M.K.M. sebagai Dosen Pembimbing II, yang telah memberikan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dengan sebaik-baiknya kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
5. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO-K. sebagai Dosen Pembahas, yang telah memberikan masukan dan arahan untuk menyempurnakan penulisan skripsi penulis.
6. dr. Anisa Nuraisa Djausal, M.K.M. sebagai Dosen Pembimbing Akademik, yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

7. Mas Bayu Putra Danan Jaya, Mas Anggi Suryana, dan Bu Dhiny Suntya Putri yang telah membantu penulis selama menjalankan penelitian.
8. Seluruh dosen dan sivitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah memberikan dukungan dan ilmu yang bermanfaat.
9. Mama Rosta Seriyati, Bapak Yunus Hasan Akuba, Mas Ardy Prayogo Akuba, dan Kakak Manda Nurrohman Akuba, yang terus memberikan semangat dan dukungan tak ternilai selama penulis berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
10. Soraya Farhati, yang telah bersedia untuk menjadi sahabat terbaik untuk bercerita, berkeluh kesah, dan berdiskusi selama penulis menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Teman-teman CSLAY : Dafa, Cahya, Mabhruka, Nabila, Farin, Ariq, Arlin, Kamila, Karina, Soraya, dan Rifqi yang telah bersedia menjadi teman terbaik penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
12. Teman-teman Kost 2 Mei, yang telah menjadi sahabat yang baik dan penuh canda tawa.
13. Teman-teman Syzigium x Carica : Ariq, Arlin, Adilla, dan Ara, terima kasih sudah menjadi *partner* terbaik selama menjalankan penelitian.
14. Adin Rizky Agung Purnomo dan Yunda Sahanaz Zaqiyah Darozah, yang bersedia menjadi kakak yang baik dan mengarahkan dengan penuh kasih sayang saat penulis mulai berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu oleh penulis.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, segala bentuk kritik dan saran akan penulis terima dengan tangan terbuka.

Bandar Lampung, 8 Februari 2025

Penulis

Nanda Nurrohim Akuba

ABSTRACT

THE EFFECT OF PAPAYA FLOWER EXTRACT (*Carica papaya* L) ON LIVER HISTOPATHOLOGY OF PARACETAMOL INDUCED BALB/C MICE (*Mus musculus*)

By

NANDA NURROHIM AKUBA

Background: Paracetamol is a drug that can cause drug-induced liver injury (DILI), natural antioxidants found in papaya flowers (*Carica papaya* L) is potential to prevent it. The aims of this study is to determine the effect of papaya flower extract on liver histopathology of paracetamol induced mice

Methods: This is a quantitative true experimental study with post-test-only control group design. Thirty mice were divided into five groups as follows: the KN group received standard feed and water; the K- group received paracetamol at 0.52 mg/g body weight (BW); and the P1, P2, and P3 groups received papaya flower extract at 250 mg/kg BW, 500 mg/kg BW, and 1000 mg/kg BW. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney post hoc test.

Results: The 96% ethanol extract of papaya flowers contains flavonoids, terpenoids, phenols, tannins, saponins, alkaloids, and steroids. The mean liver damage scores for each group were: KN 160.17, K- 270.17, P1 131.5, P2 201.67, and P3 226.17.

Conclusion: There's an effect of papaya flower extract (*Carica Papaya* L) on liver histopathology of paracetamol induced balb/c mice (*Mus musculus*).

Keyword: Drug-Induced Liver Injury (DILI), paracetamol, papaya flower, *Carica papaya* L, hepatoprotector

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUNGA PEPAYA (*Carica papaya* L) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) GALUR BALB/ C YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

NANDA NURROHIM AKUBA

Latar Belakang: Parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat menyebabkan *Drug-Induced Liver Injury* (DILI). Antioksidan alami yang terdapat di bunga pepaya (*Carica papaya* L) berpotensi untuk mencegah kerusakan hepar akibat penggunaan obat-obatan, termasuk parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica Papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus Musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test only control group design*. Sampel pada penelitian ini adalah 30 ekor mencit dengan kelompok sebagai berikut: Kelompok KN diberi pakan dan minum standar, Kelompok K- diberi parasetamol 0,52mg/gBB, dan kelompok P1, P2, P3 diberi ekstrak bunga pepaya masing-masing 250mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB. Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *post hoc Mann-Whitney*

Hasil: Ekstrak etanol 96% bunga pepaya mengandung senyawa flavonoid, terpenoid, fenol, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid. Rerata skor kerusakan hepar untuk masing-masing kelompok adalah: KN 160.17, K- 270.17, P1 131.5, P2 201.67, P3 226.17.

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: *Drug-Induced Liver Injury* (DILI), parasetamol, bunga pepaya, *Carica papaya* L, hepatoprotektor

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat.....	5
1.4.1 Bagi Peneliti atau Mahasiswa.....	5
1.4.2 Bagi Institusi	5
1.4.3 Bagi Masyarakat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hepar	6
2.1.1 Anatomi	6
2.1.2 Histologi	8
2.1.3 Fisiologi.....	12
2.2 Parasetamol.....	17
2.2.1 Definisi	17
2.2.2 Farmakokinetik.....	19
2.2.3 Farmakodinamik.....	20
2.3 Jejas Hati Imbas Obat (<i>Drug-Induced Liver Injury</i>)	20
2.4 Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>).....	23

2.4.1 Taksonomi	23
2.4.2 Morfologi	23
2.4.3 Manfaat.....	25
2.5 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	26
2.6 Radikal Bebas dan Antioksidan.....	27
2.7 Kerangka Teori	30
2.8 Kerangka Konsep	31
2.9 Hipotesis	31

BAB III METODE PENELITIAN 32

3.1 Desain Penelitian	32
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.3 Populasi dan Sampel.....	32
3.3.1 Populasi	32
3.3.2 Sampel	33
3.4 Kelompok Perlakuan	35
3.5 Identifikasi Variabel.....	35
3.5.1 Identifikasi Variabel.....	35
3.5.2 Definisi Operasional.....	36
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	37
3.6.1 Alat Penelitian	37
3.6.2 Bahan Penelitian.....	37
3.6.3 Alat dalam Pembuatan Preparat Histologi	37
3.6.4 Bahan dalam Pembuatan Preparat Histologi.....	38
3.7 Prosedur Penelitian.....	38
3.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba	38
3.7.2 Penghitungan Dosis dan Pemberian Parasetamol.....	39
3.7.3 Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Bunga Pepaya	39
3.7.4 Terminasi dan Pengambilan Hepar Hewan Coba.....	40
3.7.5 Pembuatan dan Pengamatan Preparat Histologi.....	41
3.8 Alur Penelitian.....	43
3.9 Pengolahan dan Analisis Data	44
3.10 Etika Penelitian.....	44

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1 Hasil Penelitian.....	45
4.1.1 Hasil Uji Fitokimia	45
4.1.2 Gambaran Histopatologi Hepar	46
4.1.3 Analisis Histopatologi	51
4.2 Pembahasan	53
4.3 Keterbatasan Penelitian	60
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan.....	61
5.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Taksonomi <i>Carica papaya</i> L.....	23
2. Taksonomi <i>Mus musculus</i>	27
3. Definisi Operasional	36
4. Hasil Uji Fitokimia pada Ekstrak Bunga Pepaya (<i>Carica papaya</i> L).....	45
5. Skor Kerusakan Hepar	51
6. Uji <i>Post Hoc</i> setiap Kelompok Perlakuan.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Organ Hepar	6
2. Histologi Hepar	8
3. Struktur kimia parasetamol	17
4. Tanaman pepaya	23
5. Mencit (<i>Mus musculus</i>)	26
6. Kerangka teori	30
7. Kerangka konsep	31
8. Alur penelitian	43
9. Struktur histologi hepar mencit kelompok KN	46
10. Struktur histologi hepar mencit kelompok K-	47
11. Struktur histologi hepar mencit kelompok P1	48
12. Struktur histologi hepar mencit kelompok P2	49
13. Struktur histologi hepar mencit kelompok P3	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Etik Penelitian	73
Lampiran 2. Surat Keterangan Hasil Determinasi Tumbuhan	74
Lampiran 3. Surat Keterangan Hasil Uji Fitokimia Kualitatif.....	76
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian	77
Lampiran 5. Hasil Uji Statistika.....	81

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kekayaan alam Indonesia merupakan anugerah dari Tuhan Yang Maha Esa yang perlu dijaga dan dilestarikan sebaik mungkin dalam rangka meningkatkan kualitas hidup masyarakat Indonesia. Kekayaan tersebut perlu dimanfaatkan sesuai dengan nilai gunanya masing-masing. Salah satu bentuk pemanfaatan kekayaan alam Indonesia adalah penggunaan bahan-bahan alami di bidang kesehatan, tidak hanya menjadi obat untuk berbagai macam penyakit, tetapi juga digunakan sebagai pencegah timbulnya penyakit karena kemampuannya dalam modulasi sistem imunitas tubuh (Nugroho, 2017). Obat-obatan herbal dipercaya lebih aman dibandingkan dengan obat modern (Kumontoy *et al.*, 2023). Pemanfaatan bahan alam di bidang kesehatan telah dilakukan oleh masyarakat Indonesia sejak lama. Masyarakat Indonesia menggunakannya sebagai bagian dari pengobatan tradisional, yang dipercaya lebih alami dibandingkan dengan jenis pengobatan lainnya. Tanaman berkhasiat obat telah dikenal dan digunakan oleh nenek moyang dan diwariskan secara turun-temurun sejak lama (Khairunnisa *et al.*, 2022). Tingginya kandungan senyawa aktif dalam bahan alami memberikan efek terapeutik yang baik bila digunakan dengan cara dan dalam dosis yang tepat (Yuslianti *et al.*, 2022). Senyawa aktif tersebut terbukti dapat menjaga kesehatan organ, termasuk organ hepar (Kristanti, 2024).

Hepar merupakan salah satu organ yang memiliki fungsi yang vital untuk tubuh manusia. Hepar memiliki bobot sebesar 1-1,5 kg dan berkontribusi pada 1,5-2,5% dari berat badan manusia. Organ ini terletak di regio abdomen hipokondria

dekstra, di bawah tulang rusuk terakhir dan menjorok hingga regio epigastrium. Hepar tersusun atas lobus-lobus yang mengandung unit fungsional dasar dari hepar yaitu lobulus, sebuah struktur berbentuk silinder berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter. Setiap lobulus tersusun mengelilingi vena sentralis yang akan berlanjut menjadi vena hepatica dan seterusnya hingga menjadi vena cava inferior. Lobulus hepar berisi struktur kecil yang merupakan sel utama penyusun organ hati, yaitu hepatosit (Jameson *et al.*, 2018).

Salah satu keadaan yang dapat menyebabkan kerusakan hepar adalah jejas hati imbas obat/ *Drug-Induced Liver Injury* (DILI). Terminologi jejas hati imbas obat merujuk pada spektrum dari respon-respon patologis pada hepar setelah paparan bahan kimia obat yang berpotensi meracuni hepar/hepatotoksik. Di belahan dunia barat, jejas hati imbas obat merupakan penyebab tersering dari gagal hati akut dengan *fatality rate* hingga 50% (Hosack *et al.*, 2023), sedangkan Andrade *et al.* (2019) menyatakan bahwa terdapat 19 kasus baru dari setiap 100.000 pengguna obat-obatan di setiap tahunnya. Jejas hati imbas obat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu jejas hati imbas obat intrinsik/ *direct* dan idiosinkratik. Jejas hati imbas obat tipe intrinsik umumnya berkaitan dengan dosis, dapat diprediksi, dan onsetnya sangat cepat dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Jejas hati imbas obat tipe idiosinkratik tidak berkaitan dengan dosis, tidak dapat diprediksi dan onsetnya lebih bervariasi dari beberapa hari hingga beberapa minggu (Villanueva-Paz *et al.*, 2021). Kerusakan yang muncul berkaitan dengan adanya paparan metabolit reaktif yang dapat membentuk ikatan kovalen dengan protein yang ada di hepar, yang selanjutnya dapat memicu stres oksidatif dan mengaktifasi jalur transduksi sinyal *Mitogen-Activated Protein* (MAP) kinase sehingga menimbulkan gangguan di tingkat organel dan mengganggu proses fisiologi hepar hingga mengakibatkan nekrosis pada sel-sel hepar (Andrade *et al.*, 2019). Parasetamol menjadi penyebab tersering jejas hati imbas obat, sekaligus menjadi penyebab tersering gagal hati akut (Chidiac *et al.*, 2023).

Parasetamol atau *acetaminophen* merupakan derivat para-amino fenol yang memiliki kemampuan sebagai antipiretik dan analgesik (Rotundo & Pirsopoulos, 2020). Mekanisme kerja utamanya menghambat sintesis prostaglandin dari jalur tromboksan A2 sehingga mengurangi rasa nyeri dan peningkatan suhu yang dirasakan oleh penggunaannya. Parasetamol merupakan obat yang sering digunakan karena efektivitas yang baik dan harga yang terjangkau serta dijual bebas di pasaran. Parasetamol juga dilaporkan lebih aman dibandingkan dengan obat-obatan *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID), serta tidak bersifat teratogenik sehingga aman digunakan oleh ibu hamil dan ibu menyusui karena tidak dapat menembus sawar darah plasenta dan tidak ditemukan kandungannya di dalam Air Susu Ibu (ASI). Penggunaan parasetamol dengan dosis lebih dari 4000 mg per hari menyebabkan metabolit parasetamol yaitu *N-Acetyl-P-Benzoquinoneimine* (NAPQI) yang bersifat radikal bebas tidak dapat didegradasi sempurna dan terdeposisi di sel hepar serta berikatan dengan makromolekul sel hepar sehingga menimbulkan kerusakan sel yang pada akhirnya menimbulkan penyakit jejas hati imbas obat (Anindyaguna *et al.*, 2022). Ketika keadaan ini terjadi, diperlukan agen-agen yang dapat menekan kerusakan sel sehingga kerusakan hepar dapat dicegah.

Agen-agen yang dapat diekstraksi dari bahan alam terbukti dapat menekan kerusakan di tingkat selular, yang berarti dapat menekan munculnya proses kerusakan termasuk di hepar. Zat tersebut bertindak sebagai antioksidan, zat yang dapat mengeradikasi radikal bebas dengan menyumbangkan elektron sehingga radikal bebas menjadi lebih stabil (Rahmadi & Bohari, 2018). Agen-agen tersebut di antaranya adalah flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, saponin, polifenol, tripenoid dan triterpenoid. Golongan senyawa tersebut merupakan zat aktif yang terdapat di tumbuhan atau bahan alam sebagai mekanisme pertahanan dirinya. Flavonoid dan tanin contohnya, sebagai turunan senyawa fenolik, menunjukkan aktivitas antioksidan karena keduanya memiliki gugus OH. Gugus ini memungkinkan senyawa-senyawa tersebut untuk menyumbangkan atom hidrogen, menghasilkan reduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil. Aktivitas antioksidan sebagai pelindung bagi tubuh

terhadap radikal bebas merupakan komponen penting untuk mencegah adanya penurunan sistem imun yang dapat bermanifestasi menjadi berbagai macam penyakit (Sukohar *et al.*, 2022). Aktivitas inilah yang dapat mendegradasi radikal bebas hasil metabolisme hepar terhadap zat toksik sehingga kerusakan hepar dapat dicegah (Iskandar *et al.*, 2020). Bahan alami tersebut selanjutnya dapat disebut dengan hepatoprotektor.

Bunga pepaya (*Carica papaya* L) adalah contoh bahan pangan yang mengandung zat-zat aktif antioksidan yang bersifat hepatoprotektor. Pongoh *et al.* (2020) menemukan kandungan flavonoid, tanin, steroid-triterpenoid, serta karbohidrat pada bunga pepaya. Penelitian yang dilakukan oleh Wahyuni *et al.* (2018) menyebutkan adanya kandungan flavonoid, tanin, dan steroid-triterpenoid di dalam bunga pepaya. Studi lain menyatakan bunga pepaya memiliki kandungan saponin, alkaloid, tanin dan flavonoid (Tangkumahat *et al.*, 2017). Senyawa alkaloid dan golongan senyawa aktif lainnya pada bunga pepaya memiliki sifat farmakologis dan kegiatan fisiologis yang signifikan sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan atau terapi *adjuvant* (Mukhaimin *et al.*, 2018). Ekstrak etanol bunga pepaya yang diteliti oleh Lusyaningrum (2021) menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Pengujian ekstrak bunga pepaya dengan metode DPPH juga menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 70 $\mu\text{g/ml}$ (Wati, 2022). Belum ada penelitian mengenai efektivitas ekstrak bunga pepaya terhadap histopatologi hepar mencit. Penelitian ini dilakukan dengan memberikan ekstrak etanol bunga pepaya kepada mencit yang diinduksi parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian ini, dapat ditentukan rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga pepaya (*Carica papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga pepaya (*Carica papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran histologi mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang tidak diinduksi parasetamol
- b. Mengetahui gambaran histologi mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol

1.4 Manfaat

1.4.1 Bagi Peneliti atau Mahasiswa

Sebagai sarana untuk mempelajari dinamika penelitian di bidang kesehatan dan kontribusi dalam pengembangan tanaman herbal sebagai komoditas unggulan di Indonesia.

1.4.2 Bagi Institusi

Penelitian ini dapat memperbanyak referensi yang berasal institusi tempat penelitian dilakukan dan dapat digunakan pula sebagai rujukan untuk penelitian yang akan dilaksanakan di masa yang akan datang.

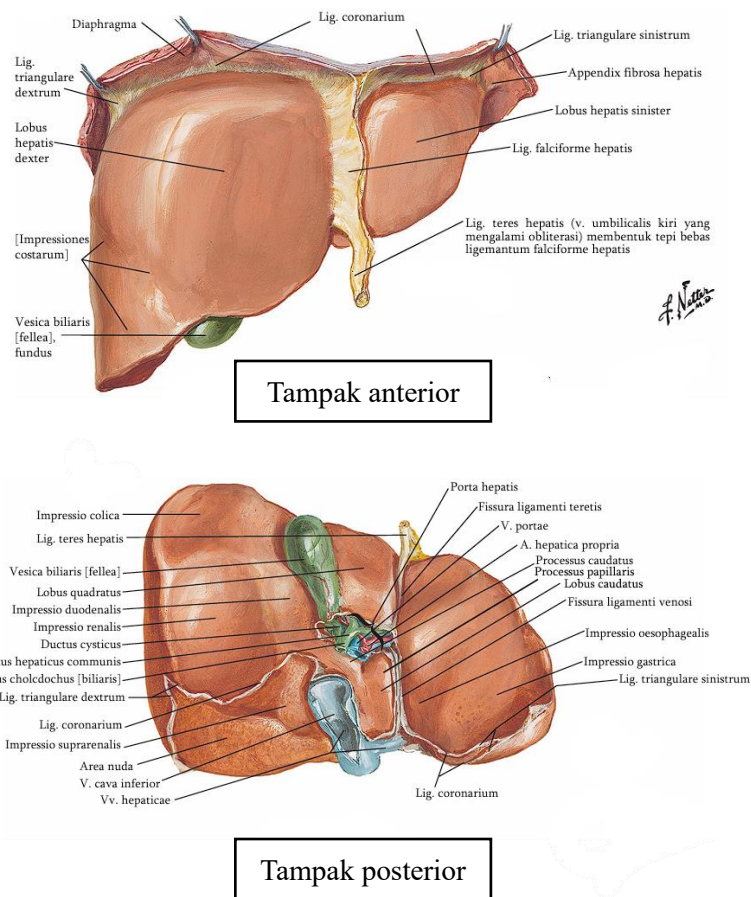
1.4.3 Bagi Masyarakat

Masyarakat dapat memiliki wawasan yang lebih luas mengenai efek yang didapatkan dari bunga pepaya dan mempertimbangkan hasil penelitian ini sebagai acuan untuk rutin mengonsumsi bunga pepaya untuk menjaga kesehatan terutama organ hepar.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi



Gambar 1. Organ Hepar (Netter, 2019)

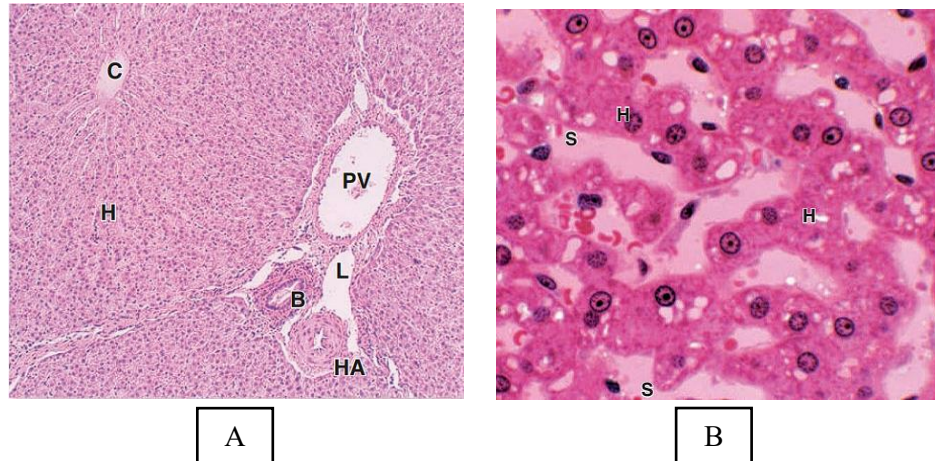
Hepar merupakan salah satu organ terbesar di tubuh manusia, dengan bobot rata-rata 1800 gram pada pria dan 1500 gram pada wanita, hepar menyumbang sekitar 2-3 % dari berat badan manusia. Organ ini terletak

di kuadran kanan atas dan regio hipokondrium serta sedikit bagian atas epigastrium abdomen. Batas atas hepar setinggi *Spatium Inter Costale* (SIC) V dekstra dengan batas bawahnya sedikit menyerong ke arah atas mulai dari tulang iga IX dekstra ke tulang costae VIII sinistra. Oleh ligamentum falsiformis, hepar terbagi menjadi dua lobus utama; sebuah lobus masing-masing di dekstra dan sinistra, dengan lobus dekstra lebih besar dari pada sinistra. Ligamentum falsiformis memisahkan lobus dekstra dan sinistra sekaligus melekatkan hepar ke dinding abdomen. Ligamentum teres hepatis berada di bagian basal hepar dan merupakan struktur vena umbilikalisis saat masa janin yang terobliterasi. Secara anatomis, hepar lebih tepat jika dibagi menjadi empat lobus, yaitu lobus dekstra, sinistra, kaudatus, dan kuadratus. Walaupun demikian, pembagian menjadi dua lobus yang telah dijelaskan sebelumnya lebih umum karena merujuk pada suplai darah dan sekresi kelenjarnya (Moore *et al.*, 2015).

Suplai darah terbesar yang masuk ke hepar berasal dari vena porta. Vena porta mengalirkan darah dari limpa dan saluran pencernaan, kecuali dari setengah bagian distal usus besar. Dengan demikian, vena ini menerima dan memproses hampir semua produk dari pencernaan dan penyerapan terutama dari usus halus untuk diproses di sel-sel hepar yang disebut hepatosit. Total aliran darah yang melewati hepar/ *hepatic blood flow* pada saat istirahat sekitar 1500 ml/menit (25-30% dari curah jantung) dan 70% berasal dari vena porta, sedangkan sisanya berasal dari arteri hepatica. Dengan asumsi berat hepar manusia sebesar 1500 gram, maka *total liver flow* pada manusia sebesar 100 ml/menit per 100 gram hepar. Arteri hepatica merupakan cabang dari trunkus aortikus, terusan dari aorta desendens yang dilewati oleh darah kaya oksigen. Jumlah darah ke hepar oleh arteri hepatica lebih sedikit dibandingkan dengan vena porta, tetapi arteri hepatica tetap merupakan struktur yang penting karena 65% suplai oksigen yang dibutuhkan oleh hepar berasal dari arteri hepatica. Darah yang berasal dari vena porta dan arteri hepatica bercampur di struktur

sinusoid hepar, dan berjalan menuju cabang kolektif dari vena sentralis dan meninggalkan hepar melalui vena hepatica (López, 2019).

2.1.2 Histologi



Gambar 2. Histologi Hepar. **A:** Terlihat struktur vena sentralis (C), sel hepar (H), saluran limfatik (L), serta trias porta; sebuah venula porta (PV), arteriol hepar (HA) dan saluran bilier (B) (Perbesaran 220, pewarnaan HE). **B:** Hepatosit (H) adalah sel epitel poligonal yang membentuk pelat bercabang dan tidak beraturan yang dipisahkan oleh sinusoid (S) (Perbesaran 400, pewarnaan HE) (Mescher, 2016)

Hepar dibentuk oleh unit fungsionalnya yang bernama lobulus hepar. Sekitar 50.000-100.000 lobulus dapat ditemukan pada hepar manusia. Lobulus hepar tersusun secara radial dan masing-masing berukuran sekitar 1 mm atau hanya sebesar biji wijen. Penyusun dari lobulus hepar adalah sel hepar atau hepatosit. Hepatosit memiliki karakteristik berupa sel besar dengan satu sampai dua inti di dalam sitoplasma granular yang halus. Lobulus hepar inilah yang nanti akan mengelilingi sebuah struktur pembuluh yang disebut vena sentralis. Lobulus hepar diklasifikasikan menjadi tiga jenis, yaitu lobulus klasik yang sederhananya adalah bangunan segi enam yang pusat bangunannya adalah vena sentralis, saluran portal dengan bentuk segitiga dan vena sentralis di setiap sudutnya dengan saluran portal sebagai pusatnya, dan asinus hepar. Di tepi-tepi lobulus hepar terdapat struktur trias porta, yang komponennya tersusun

atas satu cabang arteri hepatica, vena porta, dan duktus biliaris (Gasmi & Kleiner, 2020).

Berbeda dengan struktur kapiler di jaringan lain yang tersusun rapat, sel-sel endotel hepar menyusun struktur kapiler dengan celah yang lebar dan disebut kapiler sinusoid. Susunan yang unik ini membantu mengurangi resistensi antara hepatosit dan darah ketika melintasi sinusoid. Di sinusoid, darah kaya oksigen yang berasal dari arteri hepatica dan darah kaya nutrisi dari sirkulasi porta bercampur sehingga cairan yang keluar dari lobulus akan menunjukkan komposisi yang berbeda dibandingkan dengan darah yang masuk ke lobulus. Selama sirkulasi darah di dalam lobulus, hepatosit menggunakan oksigen dan memproses nutrisi serta secara bersamaan menghasilkan metabolit dan zat limbah. Deoksigenasi dan pembuangan limbah metabolik lalu terjadi di sepanjang sinusoid (Eroschenko, 2016).

Hepar terdiri dari lima jenis sel yang berbeda: hepatosit, sel kapiler sinusoid, sel kupffer, sel stelat dan kolangiosit. Hepatosit, sebagai konstituen seluler utama dari hepar, mengelilingi kapiler sinusoid dalam jumlah yang masif. Hepatosit bertanggung jawab atas sebagian besar fungsi hati, termasuk sintesis dan penyimpanan serta penyaringan darah dari vena porta. Endotel sinusoid hepar membentuk pori-pori di dalam lumen sinusoid dengan rentang 50-180 nm, menyerupai struktur seperti saringan. Sinusoid berperan penting dalam memfasilitasi transportasi protein dan konstituen antara plasma dan hepatosit. Di sinusoid inilah terdapat makrofag jaringan khusus sel hepar yang disebut sel kupffer, tepatnya di sisi luminal dari sel endotel. Sel kupffer adalah populasi sel di hepar yang memiliki fungsi terkait dengan respons imun dan aktivitas fagositik, sehingga sering kali disebut dengan makrofag residen hepar. Sel ini adalah monosit yang berdiferensiasi di jaringan hepar dengan fungsi utama memetabolisme eritrosit yang sudah tua, mencerna hemoglobin, pengeluaran protein yang terkait dengan proses imunologis, dan

menghancurkan bakteri yang masuk ke sirkulasi hepar. Kolangiosit, yang berfungsi melapisi lumen saluran empedu, dinyatakan sebagai sel kedua yang paling umum di hepar. Sel stelat disebut juga sel perisinusoid atau sel Ito, dan merupakan komponen penting yang terlibat dalam proses terbentuknya fibrosis pada hepar karena perannya dalam regulasi kolagen pada hepar yang mengalami kelainan. Uniknya, sel stelat menunjukkan karakteristik yang dinamis, dengan kemampuan untuk berada dalam keadaan aktif atau tidak aktif (*quiescent*). Pada saat fase tidak aktif, sel stelat dapat menyimpan vitamin A di dalam droplet lipid (Sumadewi, 2023).

Hepatosit umumnya memiliki satu buah inti berbentuk bulat dan terletak sentral; beberapa di antaranya memiliki dua inti (25%). Terkadang inti hepatosit bersifat poliploid atau memiliki lebih dari satu set kromosom. Sitoplasma hepatosit umumnya asidofilik (banyak mitokondria dan beberapa retikulum endoplasma halus), dengan area basofilik (retikulum endoplasma kasar). Hepatosit adalah sel yang unik karena memiliki banyak retikulum endoplasma kasar dan halus dalam satu sel yang sama. Retikulum endoplasma kasar terkait dengan sintesis protein seperti albumin, fibrinogen, dan protein lainnya, sedangkan retikulum endoplasma halus bertanggung jawab dalam proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi yang diperlukan untuk menginaktivasi atau mendetoksifikasi berbagai zat sebelum zat tersebut diekskresikan dari dalam tubuh. Salah satu proses utama yang terjadi di retikulum endoplasma halus adalah konjugasi dari bilirubin toksik yang tidak larut air oleh enzim *glucuronyl-transferase* untuk membentuk bilirubin glukuronida yang larut air dan tidak bersifat toksik. Konjugat ini diekskresikan oleh hepatosit ke dalam empedu (Schulze *et al.*, 2019).

Setiap hepatosit memiliki sekitar 2000 mitokondria dengan jumlah aparatus golgi hingga 50 per sel. Organel ini berperan dalam pembentukan lisosom dan sekresi protein plasma seperti albumin, glikoprotein seperti

transferrin, dan lipoprotein seperti *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). Hepatosit memiliki lisosom yang diperlukan dalam proses penggantian dan degradasi organel di dalam sel. Hepatosit mungkin adalah sel yang paling serbaguna di dalam tubuh. Sel ini adalah sel yang memiliki fungsi endokrin dan eksokrin, dengan sekresi endokrin melibatkan produksi dan pelepasan beberapa protein plasma dan sekresi eksokrin melibatkan produksi dan pelepasan empedu (Lu *et al.*, 2023). Hepatosit akan mengeluarkan cairan empedu ke dalam kanalikulus biliaris, sebuah saluran halus yang terdapat di antara hepatosit. Kanalikulus akan menyatu di tepi lobulus hepar sebagai duktus biliaris. Duktus biliaris menyalurkan empedu ke duktus hepaticus untuk dibawa keluar dari hati. Proses tersebut terjadi di daerah porta, berbeda dengan aliran darah di dalam sinusoid yang mengalir di vena sentralis. Oleh karena itu, tidak terjadi pencampuran antara empedu dan darah (Mescher, 2016).

Kerusakan pada susunan histologi hepar dapat dinilai dengan menggunakan metode skoring oleh Roenigk *et al.* (1973) dengan karakteristik sebagai berikut: skor 1 untuk setiap sel normal, hepatosit tersusun radial mengelilingi vena sentralis, dinding sel berbatas tegas. Skor 2 untuk sel yang mengalami degenerasi parenkimatosa akibat kegagalan proses eliminasi air di dalam sel dan ditandai adanya penimbunan air di dalam hepatosit dan membuat hepatosis membengkak. Skor 3 untuk sel yang mengalami degenerasi hidropik, merupakan bentuk yang lebih berat dari degenerasi parenkimatosa dengan karakteristik sel memiliki vakuola berisi air pada sitoplasmanya akibat akumulasi cairan yang masif. Skor 4 untuk sel yang mengalami nekrosis, kematian sel permanen yang tidak terprogram dan ditandai dengan sel yang mengecil dan mengerut akibat pecahnya membran sel diikuti dengan inti sel yang menghitam atau terbagi menjadi beberapa fragmen serta hilangnya gambaran kromatin.

2.1.3 Fisiologi

Hepar memainkan peran penting sentral dalam metabolisme dan distribusi nutrisi serta detoksifikasi metabolit toksik dan xenobiotik. Hepar adalah organ yang sangat aktif secara metabolik dan memanfaatkan karbohidrat untuk sintesis kolesterol dan asam lemak, menyimpan glukosa sebagai glikogen dan asam lemak bebas sebagai trigliserida. Hepar mengabsorpsi lemak dan kolesterol yang berasal dari diet dan menyintesis asam lemak dan kolesterol dari asetil-KoA yang berasal dari glukosa. Hepar juga mendapatkan asam lemak bebas dari jaringan adiposa ketika kadar glukagon meningkat untuk mengaktifkan lipase yang mencerna trigliserida. Hepar mengumpulkan trigliserida dan membentuknya menjadi VLDL lalu mengeluarkannya ke sirkulasi darah. VLDL mengangkut trigliserida ke jaringan adiposa untuk disimpan dan ke jaringan otot serta jaringan lainnya untuk metabolisme energi. Hepar adalah organ utama yang dapat mengonversi asam lemak menjadi badan keton, yang menyediakan energi untuk otak dan otot selama tubuh berada dalam keadaan sangat lapar. Oleh karena itu, hepar memerankan peran penting dalam memelihara metabolisme lipid, glukosa dan energi lainnya (Duwaerts & Maher, 2019).

Makanan akan memasuki sirkulasi ketika diabsorpsi oleh usus halus dan ditranspor ke hepar, lalu hepar mulai melakukan tugasnya. Glukosa berpindah dari pembuluh darah ke hepatosit melalui sebuah kanal yang bernama *Glucose Transporter Type 2* (GLUT2). Hepar mengubah sejumlah glukosa yang masuk menjadi glikogen, proses ini disebut glikogenesis dan distimulasi oleh insulin yang mengaktifasi dan mendefosforilasi *glycogen synthase*. Dua sampai tiga jam setelah makan (periode *post-prandial*) glukosa darah telah kembali ke angka yang normal dan pemecahan glikogen diinisiasi dengan penurunan rasio hormon insulin/glukagon, lalu glukagon yang meningkat kadarnya akan meningkatkan pemecahan glikogen untuk digunakan sebagai energi. Glikolisis, yang mengoksidasi glukosa untuk menghasilkan ATP sebagai

energi, hanya menggunakan 20-30% glukosa yang berasal dari hati untuk menghasilkan energi. Glukosa yang tersisa digunakan untuk sintesis glikogen, asam lemak, dan badan keton. Kondisi ketika tubuh berpuasa dalam jangka waktu yang 'normal' menstimulasi pemecahan glikogen menjadi molekul glukosa yang akan dipindahkan ke jaringan lainnya untuk menghasilkan energi, proses ini disebut glikogenolisis. Pada keadaan di mana tubuh mengalami kelaparan yang panjang, akan dilakukan pembentukan glukosa dari bahan-bahan non-glukosa seperti asam amino terutama alanin yang disimpan di otot, laktat, dan gliserol. Proses ini disebut glukoneogenesis, yang diaktifkan oleh glukagon dan dihambat oleh insulin. *Phosphoenolpyruvate carboxy kinase* berperan penting dalam mengubah oksaloasetat menjadi *phosphoenolpyruvate* lalu menjadi G-6-P yang oleh G6P-ase akan diubah menjadi glukosa (Parker, 2020).

Asam amino, yang merupakan bentuk sederhana dari molekul protein yang kompleks yang dicerna di lumen saluran pencernaan mengalami degradasi lebih lanjut di dalam sel. Proses ini terjadi melalui penghilangan gugus alfa-amino yang diubah menjadi amonia dan menjadi urea yang siap diekskresikan. Siklus urea ini terjadi di hepar, ketika dua molekul amonia dan satu molekul karbon dioksida digunakan untuk menghasilkan urea guna menyingkirkan amonia yang bersifat toksik. Sebagian besar urea yang diproduksi di hepar (sekitar 80%) diekskresikan ke urin melalui ginjal, 10% dibuang ke dalam feses, dan sisanya diubah oleh bakteri kolon. Jika tubuh berada dalam kondisi stres, asam amino digunakan untuk glukoneogenesis serta menyediakan produksi protein fase akut di hepar di mana asam amino glukogenik diubah menjadi prekursor glukosa piruvat, alfa-ketoglutarat, fumarat, oksaloasetat, atau suksinil-CoA (Alamri, 2018).

Hepar mengatalisis kolesterol menjadi garam empedu, cairan yang memfasilitasi absorpsi lemak dan kolesterol yang berasal dari makanan. Garam empedu bersama konstituen lain berupa kolesterol, bilirubin, elektrolit dan air membentuk cairan empedu. Cairan empedu dibentuk di hepatosit dan disekresikan ke kanalikuli, sebelum dilepaskan melewati duktus biliaris ke kantung empedu untuk disimpan dan dikeluarkan ke lumen usus halus untuk membantu proses pencernaan lipid. Garam empedu dibutuhkan pada saat proses pencernaan untuk mengemulsifikasi dan menghancurkan integritas molekul lipid sehingga terbentuk droplet-droplet lipid yang lebih kecil dan dapat dicerna oleh lipase. Garam empedu yang telah digunakan akan direabsorpsi kembali dari ileum terminalis ke hepar melalui sirkulasi enterohepatik untuk digunakan kembali. Konjugasi fraksi *acid-dependent* dan *acid-independent* dari cairan empedu membuatnya lebih larut air sehingga tidak berdifusi di duodenum dan ileum (Zhang *et al.*, 2024).

Hepar merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial/ *reticuloendotelial system* (RES). RES memproses sel darah merah yang sudah tua atau mengalami kerusakan sehingga perlu dihancurkan. Ketika hemoglobin didegradasi oleh RES, salah satu hasil sampingnya adalah biliverdin (berwarna hijau) yang akan dikonversi menjadi bilirubin (berwarna kuning). Bilirubin setelah konversi tersebut akan terikat pada albumin dalam sirkulasi dan dibawa ke hepar dan diambil oleh hepatosit. Dalam mikrosom hati, bilirubin dikonjugasikan dengan asam glukuronat dengan bantuan enzim UDP-glukuronil transferase. Bilirubin terkonjugasi larut dalam air, dan sebagian dari bilirubin ini diekskresikan dalam urin. Sisa bilirubin terkonjugasi akan menjadi bagian dari cairan empedu dan dilepaskan ke usus halus. Bilirubin terkonjugasi bergerak turun ke ileum terminal dan kolon untuk didekonjugasi oleh enzim bakteri-bakteri di saluran pencernaan dan dimetabolisme menjadi urobilinogen, sebagian dari urobilinogen diserap melalui sirkulasi enterohepatik dan yang lainnya

diubah menjadi urobilin dan sterkobilin yang keluar dari tubuh bersama feses (Costanzo, 2014).

Hepar juga terlibat dalam regulasi faktor-faktor koagulasi. Hepar memproduksi agen prokoagulasi, antikoagulasi, dan fibrinolitik serta mampu menghilangkan faktor pembekuan darah yang normal dan abnormal pada sirkulasi. Hepatosit menyintesis hampir semua faktor pembekuan seperti faktor I (fibrinogen), faktor II (protrombin), V, VII, IX, X, XI, dan faktor XIII. Hepar sebagai tempat terjadinya biosintesis faktor VII memang masih kontroversial, tetapi kemungkinan besar hepar memang memiliki fungsi penting dalam sintesis faktor tersebut. Hepar juga menjadi aktivator faktor-faktor yang tergantung vitamin K atau *vitamin K-dependent factors* seperti faktor II, VII, X, dan protein C. Selain fungsi yang telah disebutkan, hepar juga membersihkan produk-produk koagulasi yang telah teraktivasi dan produksi inhibitor faktor pembekuan atau antikoagulan seperti antitrombin, α 1-antitripsin, dan protein yang bersifat fibrinolitik seperti plasminogen. Pasien yang mengalami penyakit gagal hati dapat menunjukkan gangguan fungsi koagulasi seperti sindrom defisiensi faktor pembekuan bahkan penyakit *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Islam *et al.*, 2022).

Fungsi metabolik lain yang terdapat di hepar adalah kemampuan untuk menyimpan berbagai zat termasuk vitamin dan mineral. Hepar memiliki kecenderungan untuk menyimpan vitamin dan telah lama dikenal sebagai sumber vitamin yang baik. Vitamin yang disimpan dalam jumlah besar di hepar adalah vitamin A, tetapi vitamin D dan vitamin B12 juga disimpan di hepar dalam jumlah besar. Jumlah vitamin A yang terdapat di hepar cukup untuk membuat manusia terhindar dari defisiensi vitamin A setidaknya selama 10 bulan, defisiensi vitamin D 3-4 bulan, dan vitamin B12 dalam satu hingga beberapa tahun. Hepar juga menyimpan besi dalam bentuk ferritin, bentuk zat besi terbanyak di tubuh manusia setelah zat besi di hemoglobin sel darah merah. Hepatosit kaya akan kandungan

apoferritin, protein yang dapat membentuk ikatan reversibel dengan feritin. Oleh karena itu, ketika cadangan besi dalam tubuh relatif tinggi, zat besi akan berikatan dengan apoferritin dan membentuk ferritin dan disimpan di dalam hepatosit. Sebaliknya, pada keadaan di mana tubuh kekurangan zat besi, ferritin di hepar akan melepaskan zat besi, sehingga sistem apoferritin-ferritin di hepar menjadi *buffer* atau penyangga yang membantu regulasi zat besi di dalam tubuh (Guyton & Hall, 2021).

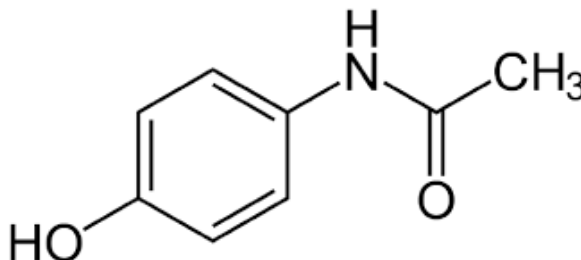
Hepar juga turut menjadi organ utama yang memiliki fungsi detoksifikasi bahan obat dan xenobiotik (Saputra, 2024). Hepar mengubah bahan kimia endogen dan eksogen, molekul asing, dan hormon-hormon yang tidak lagi digunakan menjadi bahan yang tidak bersifat toksik atau tidak aktif secara biologis. Proses ini mengurangi reabsorpsi zat-zat yang berpotensi toksik dari lumen usus atau tubulus ginjal sekaligus mengakomodasi ekskresi zat-zat tersebut melalui usus dan ginjal. Dengan cara ini konstituen seperti alkohol, barbiturat, amfetamin, steroid dan hormon (termasuk estrogen, aldosteron, *Anti Diuretic Hormone/ ADH*, dan testosteron) dimetabolisme dan didetoksifikasi, mencegah akumulasi berlebihan sehingga tidak menimbulkan efek samping. Beberapa produk detoksifikasi metabolik dapat bersifat toksik bagi hepar, misalnya alkohol yang metabolitnya adalah asetaldehida dan hidrogen. Asupan alkohol yang berlebihan dalam jangka waktu yang lama menyebabkan kerusakan sel hepar akibat metabolitnya. Asetaldehid merusak mitokondria dan peningkatan hidrogen menginduksi akumulasi lemak, beginilah kerusakan organ akibat alkohol terjadi (Malnick *et al.*, 2022).

Dari semua organ-organ padat, hepar adalah satu-satunya organ yang dapat beregenerasi. Terdapat rasio antara massa hepar fungsional dengan massa tubuh yang dijaga dengan sangat ketat. Deviasi dari rasio tersebut akan memicu modifikasi baik berupa proliferasi maupun apoptosis hepatosit yang semata-mata dilakukan untuk mempertahankan ukuran dan jumlah sel hepar yang optimal. Peptida yang berperan dalam proses

pertumbuhan seperti TGF-alfa, *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) telah banyak diteliti perannya sebagai stimulus sintesis DNA pada hepatosit. Peptida-peptida ini akan berikatan dengan reseptornya pada hepatosit dan mempercepat transkripsi gen untuk meningkatkan jumlah sel sehingga massa hepar bertambah. Penurunan massa sel hepar juga diraih dengan adanya kematian sel terprogram yang disebut dengan apoptosis. Mekanisme bunuh diri pada sel hepar ini dimediasi oleh sinyal pro-apoptosis misalnya oleh *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Mekanisme kompleks ini membuat rasio hepar terhadap massa tubuh tetap di angka 100%, ketika organ-organ lain seperti paru, ginjal, dan pankreas tidak dapat mempertahankan 100% sel normalnya pada saat kehilangan struktur jaringannya (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definisi



Gambar 3. Struktur kimia parasetamol (Junior *et al.*, 2018)

Parasetamol, dikenal juga sebagai asetaminofen (*N-acetyl-p-aminophenol*) adalah salah satu obat analgesik dan antipiretik yang paling sering digunakan di seluruh dunia (Shaheed *et al.*, 2021). Obat ini memiliki sejarah yang panjang dan ditemukan secara tidak sengaja. Pada tahun 1880-an, dua dokter muda dari University of Strasburg bernama Arnold Chan dan Paul Heppa tidak sengaja memberikan asetanilid pada pasien yang seharusnya diberikan naftalen untuk mengeradikasi kecacingan. Mereka menemukan bahwa obat ini memiliki pengaruh yang kecil terhadap parasit intestinal, tetapi menurunkan temperatur tubuh secara

signifikan. Mereka mempublikasi penemuan ini dan asetanilid mulai dikenalkan sebagai obat demam dengan nama antifebrin. Tidak lama setelah itu, terdapat bukti bahwa asetanilid memiliki toksisitas yang tinggi sehingga tidak dapat lagi digunakan sebagai antipiretik. Penemuan ini membuka jalan pada penelitian-penelitian lain untuk menemukan derivat asetanilid yang lebih tidak toksik. Fenasetin dan *N-acetyl-p-aminophenol* muncul sebagai pilihan dengan efek yang paling menjanjikan, setelah sebelumnya disintesis pertama kali oleh Harmon Northrop Morse pada tahun 1878. Awalnya fenasetin lebih sering digunakan dan lebih populer jika dibandingkan dengan parasetamol karena penemuan adanya sifat toksik pada parasetamol, tetapi studi lebih terbaru di tahun tersebut menemukan efek samping serius yang berasosiasi dengan fenasetin seperti anemia hemolitik dan pembentukan methemoglobin, didukung dengan studi oleh Bernard Brodie dan Julius Axelrod yang menyatakan bahwa parasetamol adalah metabolit aktif utama dari asetanilid dan metabolit yang menginduksi penyakit methemoglobinemia adalah metabolit lain yaitu fenilhidroksilamin. Oleh karena itu, persepsian fenasetin oleh para klinisi menurun, dan perhatian beralih pada parasetamol yang dipasarkan pada tahun 1893 (Bebenista & Nowak, 2014). Parasetamol juga tidak bersifat karsinogenik seperti fenasetin (Freo *et al.*, 2021).

Parasetamol sekarang ini telah mendominasi pasar untuk kategori obat analgesik non-narkotik. Keampuhannya pada dosis terapeutik dan profil keamanannya yang baik dibandingkan dengan obat sejenis yaitu aspirin yang menimbulkan penyakit *Reye syndrome* bila diresepkan untuk anak-anak, dan parasetamol terbukti lebih aman dibandingkan obat NSAID yang lainnya. Parasetamol telah dipercaya menjadi lini pertama untuk terapi demam dan nyeri akut (Ayoub, 2021). Aktivitas analgesik parasetamol berkaitan dengan kemampuannya dalam menembus sawar darah otak dan melakukan penghambatan jalur siklooksigenase (COX) di sistem saraf pusat, mengurangi produksi dari prostaglandin yang

memediasi rasa nyeri, dan meningkatkan transmisi endokannabinoid dan memodulasi jalur inhibisi serotonergik desendens. Penghambatan sintesis prostaglandin di otak berujung pada pengurangan *set-point* pusat pengaturan suhu di hipotalamus (Hilal *et al.*, 2019).

2.2.2 Farmakokinetik

Parasetamol yang diberikan secara per oral dapat diserap dengan baik dari saluran pencernaan. Bioavailabilitas dari rute ini diperkirakan sebesar 63-89% dibandingkan dengan pemberian intravena, dan pemberian secara per rektal mengurangi bioavailabilitas sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi. Kecepatan penyerapannya sangat dipengaruhi oleh dosis. Konsentrasi plasma tertinggi akan didapatkan dalam waktu 30-60 menit, dengan waktu paruh 2-3 jam (Katzung, 2018). Bentuk sediaan obat tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kecepatan penyerapan parasetamol, sehingga membuktikan bahwa parasetamol diserap di luar lambung. Konsumsi parasetamol bersamaan dengan makanan tidak memengaruhi penyerapannya (Vera *et al.*, 2022).

Parasetamol terdistribusi luas ke seluruh tubuh. Parasetamol dengan cepat menembus sawar darah otak untuk bekerja ke sistem saraf pusat. Kadar tertingginya di cairan serebrospinal dilaporkan setelah 57 menit pada anak ketika diberikan secara intravena (Moriarty & Carroll, 2016). Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom di hepar. Pada orang dewasa, sebagian besar (sekitar 90%) dari parasetamol dikonjugasikan dengan glukuronida (40-67%), sulfat (20-46%) atau sistein (3%) sehingga menghasilkan metabolit tidak aktif dan tidak berbahaya. Pada bayi prematur, neonatus, dan prematur sebagian besar parasetamol dikonjugasikan dengan sulfat. Sisanya (sekitar 10%) dioksidasi oleh *subfamily* dari enzim sitokrom P450 *mixed-function oxidase*, seperti CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4, dan CYP2A6 yang menghasilkan senyawa *N-Acetyl-P-Benzoquinoneimine* (NAPQI) yang sangat reaktif. Ketika metabolit NAPQI muncul, glutation, antioksidan alami tubuh yang

banyak terkonsentrasi di hepar akan bergabung dengan senyawa ini dan menghasilkan kompleks yang akan bertransformasi menjadi konjugat sistein atau merkaptat yang tidak beracun. Eliminasi parasetamol terjadi di ginjal dan parasetamol akan dibuang bersama urin. Sebagai asam lemah yang cukup larut dalam lipid, parasetamol melewati filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus, sedangkan glukuronida dan sulfat yang sangat polar disekresikan secara aktif oleh tubulus (Singh *et al.*, 2022).

2.2.3 Farmakodinamik

Secara umum mekanisme kerja parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik dengan mengurangi konsentrasi prostaglandin dan mediator proinflamasi, yang juga dapat dihambat oleh salisilat/ aspirin (Gunawan, 2016). Namun, tidak seperti aspirin, parasetamol tidak memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan dan tidak menghambat sintesis tromboksan prokoagulan. Enzim prostaglandin G/H sintase yang juga disebut dengan COX, memiliki fungsi esensial untuk metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin G/H, sebuah molekul tidak stabil yang akan berubah menjadi faktor-faktor proinflamasi turunannya. Obat-obatan anti inflamasi non steroid (OAINS) bekerja secara selektif untuk memblokir proses ini. Terdapat dua jenis COX, yaitu COX-1 dan COX-2. Penghambatan dari COX-2 menimbulkan efek antipiretik, analgesik, dan anti inflamasi. Parasetamol bertindak sebagai inhibitor non-kompetitif yang reversibel dengan mengurangi sisi aktif enzim untuk berikatan, berbeda dengan aspirin yang menghambatnya bersifat non reversibel karena terjadi proses asetilasi isoenzim yang di tempat berikatannya aspirin. Hasil metabolisme parasetamol yaitu *N-arachydonoylaminophenol* (AM404) adalah analgesik potensial (Freo *et al.*, 2021).

2.3 Jejas Hati Imbas Obat (*Drug-Induced Liver Injury*)

Jejas hati imbas obat/ *Drug-Induced Liver Injury* (DILI) adalah cedera organ hepar yang disebabkan oleh obat, herbal, atau xenobiotik lainnya yang menimbulkan abnormalitas pada fungsi hati dan parameter-parameter

laboratorium pasien tanpa ada bukti yang cukup untuk diklasifikasikan sebagai kelainan hati lainnya. Obat-obatan yang sangat sering menimbulkan DILI adalah antimikroba dan obat yang bekerja pada sistem saraf pusat. DILI adalah salah satu penyebab utama gagal hati akut di Amerika Serikat, menyumbang 13% dari seluruh etiologi gagal hati akut. Banyak dilakukan studi lain mengenai epidemiologi DILI di seluruh dunia, tetapi sulit untuk menentukan jumlah sebenarnya, hal ini merujuk pada fakta bahwa DILI masih sulit untuk dideteksi dan didiagnosis. Tantangan ini diperparah dengan belum tersedianya sistem pelaporan yang memadai dan kurangnya perhatian pada pasien penderita DILI (Weber & Gerbes, 2022).

Enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme obat, utamanya sitokrom P450 mengubah molekul obat menjadi metabolitnya melalui rangkaian proses bioaktivasi (Esteves *et al.*, 2021). Produk hasil metabolisme ini dapat bersifat reaktif dan menimbulkan stres pada tingkat seluler melalui ikatan kovalen dengan makromolekul tubuh seperti protein, DNA, enzim, lipid, degradasi antioksidan, dan disfungsi mitokondria. Gangguan ini pada akhirnya mengakibatkan tubuh kehilangan fungsi protein dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang semakin memperburuk kondisi sel. Akumulasi metabolit yang bersifat toksik akan menstimulasi respons imun yang meningkatkan risiko kematian sel. Lebih lanjut, disfungsi dari mitokondria hepatosit terjadi ketika metabolit yang sangat reaktif mengganggu proses transpor elektron di mitokondria dan berujung pada pembentukan ROS, yang merupakan hasil reaksi prematur antara elektron dan molekul oksigen. Glutation (GSH), yang merupakan antioksidan alami di dalam tubuh akan menetralkan ROS dengan reaksi reduksi, diferensiasi sel, proliferasi dan apoptosis serta respons imun. Kadar GSH dapat menurun seiring berjalannya waktu akibat jumlahnya yang terus berkurang jika tubuh terus terpapar radikal bebas. Jika keadaan ini terjadi, sel tidak dapat melakukan mekanisme apoptosis karena ATP yang banyak dihasilkan oleh mitokondria berkurang jumlahnya, sedangkan ATP adalah energi yang dibutuhkan untuk melakukan apoptosis. Peningkatan jumlah ROS membuat membran mitokondria lebih permeabel dan

mengalami kerusakan, sehingga menyebabkan kematian sel (Allison *et al.*, 2023).

Langkah pertama untuk mendiagnosis DILI adalah membedakan antara DILI idiosinkratik (tidak dapat diprediksi) dan DILI intrinsik (dapat diprediksi). Contoh paling umum dari obat yang menyebabkan DILI yang dapat diprediksi adalah parasetamol. Jenis cedera obat ini memiliki periode laten yang pendek, terkait dengan dosis, dan merupakan bentuk DILI yang paling umum diamati. Sebaliknya, DILI idiosinkratik tidak dapat diprediksi, memiliki periode laten yang lebih lama/bervariasi, dan kurang umum. Contoh DILI idiosinkratik termasuk yang terkait dengan amoksisilin/klavulanat, NSAID, dan isoniazid. Perbedaan kedua yang perlu dipahami adalah mengenai pola cedera obat. DILI dapat dikategorikan sebagai cedera hepatoseluler, kolestatik, atau campuran berdasarkan parameter biokimia hepar. DILI juga dapat dibedakan berdasarkan keterkaitannya dengan respons imun, terdapat DILI yang berkaitan dengan sistem imun dan yang tidak. DILI yang berkaitan dengan respons imun dapat dikenali dari gejala seperti demam, kemerahan/*rash*, eosinofilia, dan munculnya autoantibodi. DILI jenis ini bersifat berulang jika diberi paparan obat yang sama. Beberapa obat yang dilaporkan menimbulkan DILI jenis ini antara lain *ACE-inhibitors*, allopurinol, fenitoin, diklofenak, amoksisilin/klavulanat, dan *tricyclic antidepressant* (Nagare & Nayak, 2021).

Diagnosis DILI dapat menjadi sesuatu yang menyulitkan bagi para klinisi karena kurangnya tanda, gejala, dan modalitas pemeriksaan penunjang yang spesifik. Diagnosis DILI yang paling umum dilakukan adalah dengan menyingkirkan gangguan hepar lainnya. Manifestasi klinis dan laboratoris dari DILI sangatlah bervariasi, mulai dari peningkatan enzim transaminase hepar tanpa gejala hingga kerusakan hepar dengan tanda dan gejala yang sangat jelas. Oleh karena itu, diagnosis DILI secara komprehensif perlu diterapkan. Terapi yang utama bagi penderita DILI adalah menghentikan konsumsi obat sesegera mungkin dan terapi suportif untuk menghindari gejala yang tidak diinginkan (Tandon *et al.*, 2022).

2.4 Pepaya (*Carica papaya* L)



Gambar 4. Tanaman pepaya. **A:** Pohon pepaya (Santana *et al.*, 2019) . **B:** Bunga pepaya (Iman, 2009)

2.4.1 Taksonomi

Berikut adalah taksonomi tanaman pepaya :

Tabel 1. Taksonomi *Carica papaya* L

Taksonomi <i>Carica papaya</i> L	
Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Sub divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledoneae
Bangsa	Violales
Famili	Caricaceae
Genus	<i>Carica</i>
Spesies	<i>Carica papaya</i> L

Sumber: (Yogiraj *et al.*, 2014)

2.4.2 Morfologi

Pepaya merupakan tanaman berdaun seperti rumput raksasa yang tidak bercabang dengan tinggi antara 2 hingga 10 meter. Pepaya memiliki daun besar dengan pola menjari yang tangkai daunnya melekat pada ujung batang daun yang memanjang, lalu ujung-ujung daunnya melonggar dan membuka sehingga berbentuk mahkota. Tangkai daun berakhir pada daun berbilah 20-60 cm (dapat mencapai panjang 75-100 cm) dengan setiap

bilah biasanya berjumlah 5-7. Kulit batang daunnya tipis dan sering kali berlubang (di antara ruasnya) seiring bertambahnya usia (Magdalita *et al.*, 2021). Tanaman yang tumbuh cepat ini memiliki sekitar 15-30% daun dewasa, dengan umur daun berkisar antara 2,5 hingga 8 bulan. Bunga pepaya akan muncul dari ketiak daun. Tanaman ini akan mengeluarkan getah berwarna putih yang mengandung lateks jika disayat (Ratnakar *et al.*, 2022).

Pepaya dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis kelamin, yaitu jantan, betina, dan hermafrodit. Beberapa tanaman pepaya dapat memproduksi lebih dari satu jenis bunga dalam waktu yang bersamaan. Jenis kelamin betina dan hermafrodit memiliki bunga berwarna putih seperti lilin, dan tumbuh pada tangkai pendek di ketiak daun. Bunga-bunga ini tumbuh soliter atau dalam kelompok kecil berisi tiga individu. Sebelum mekar, bunga hermafrodit berbentuk seperti tabung sedangkan bunga betina berbentuk seperti buah pir. Tanaman pepaya jantan dibedakan dengan ukuran bunga yang lebih kecil dan tumbuh pada tangkai yang panjang (Assauwab, 2021).

Secara umum, buah pepaya berbentuk oval memanjang dengan ukuran panjang 15-50 cm dan tebal 10-20 cm. Berat buahnya bisa mencapai 9 kg. Buah pepaya berwarna hijau saat pertama kali muncul dengan tekstur yang keras dan berubah warna menjadi kekuningan dengan tekstur yang lunak pada saat matang. Buah yang matang memiliki rongga tengah penuh biji berwarna hitam berkerut, dan bagian daging buah di sekitarnya berwarna kuning oranye hingga merah muda. Kematangan buah bergantung pada suhu dan kondisi tempat budidaya. Tanaman mulai berbuah pada usia 6-12 bulan dan buahnya akan matang dalam waktu 5-9 bulan. Tumbuhan ini mudah dibudidayakan karena berbuah sepanjang tahun sejak pohon berusia 6-7 bulan dan produktivitas pohonnya berkurang dalam 4 tahun sejak mulai ditanam (Febjislami *et al.*, 2018).

2.4.3 Manfaat

Tumbuhan pepaya merupakan tanaman yang kaya akan manfaat, baik buah, akar, daun, biji, hingga bunganya. Buah pepaya biasa dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia dan dipercaya dapat mengatasi konstipasi, daunnya biasa dikonsumsi atau dijadikan bahan untuk melunakkan daging seperti sapi dan kerbau, sedangkan bunga pepaya secara empiris biasa dijadikan lauk-pauk untuk dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia karena ketersediaannya yang tinggi serta harganya yang terjangkau. Selain itu, bunga pepaya juga dipercaya dapat menjadi obat diabetes melitus, meningkatkan nafsu makan, pembersih darah hingga dipercaya menjadi obat sakit kuning (Pongoh *et al.*, 2020). Penelitian eksperimental menemukan potensi antidiabetik ekstrak bunga pepaya pada mencit yang diinduksi streptozocin, di mana dosis 400 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB menunjukkan perbaikan yang lebih signifikan dari pada glibenklamid sebagai kontrol positif (Wahyuni *et al.*, 2018). Penelitian lain yang dilakukan oleh Tangkumahat *et al.* (2017) menemukan adanya penurunan kadar glukosa pada tikus yang model hiperglikemik yang diberikan ekstrak etanol bunga pepaya (*Carica papaya* L) dengan dosis yang paling efektif sebesar 260 mg/kgBB.

Manfaat lain yang merupakan keunggulan dari tanaman pepaya adalah kandungan antioksidannya yang tinggi. Aktivitas antioksidan sangat penting karena radikal bebas menyebabkan banyak masalah kesehatan kronis. Antioksidan dapat membantu mencegah pembentukan radikal bebas. Uji fitokimia bunga pepaya menunjukkan hasil memuaskan karena bunga pepaya mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, steroid, dan glikosida (Okoye, 2017). Penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat kandungan senyawa alkaloid sebanyak 0,02981 mg/g pada bunga pepaya yang diekstraksi menggunakan metode *microwave assisted extraction* (Mukhaimin *et al.*, 2018). Aktivitas antioksidan bunga pepaya dilaporkan termasuk kategori sangat kuat (Wati, 2022 ; Lusyaningrum, 2021). Pada penelitian skrining fitokimia

senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol bunga pepaya didapatkan senyawa yang terkandung pada ekstrak antara lain flavonoid, polifenol, quinon, dan tanin (Kusumo *et al.*, 2022). Penelitian eksperimental terkait ekstrak bunga pepaya yang dilakukan oleh Manengkey *et al.* (2020) menunjukkan bahwa flavonoid dan tanin pada ekstrak bunga pepaya menghasilkan efek analgesik pada tikus putih dengan dosis efektif 300 mg/kgBB. Flavonoid dan tanin pada ekstrak bunga pepaya juga menunjukkan peningkatan rerata kadar HDL dan penurunan rerata kadar LDL darah tikus yang diberi diet tinggi lemak pada dosis 31 mg/kgBB, 62 mg/kgBB, dan 125 mg/kgBB.

2.5 Mencit (*Mus musculus*)



Gambar 5. Mencit (*Mus musculus*) (Khairani *et al.*, 2024)

Mencit merupakan hewan pengerat yang berasal dari Asia dan India. Hewan invasif ini terbagi menjadi tiga subspecies, yaitu *M. m. musculus* (MUS) dari Eurasia utara, *M. m. castaneus* (CAS) dari Asia selatan, dan *M. m. domesticus* (DOM) dari Eropa barat (Agwamba & Nachman, 2023). Mencit telah menjadi model hewan coba yang penting dalam penelitian biomedis selama lebih dari 100 tahun. Kegunaannya dalam penelitian didasarkan pada struktur dan fungsi organnya yang mirip seperti manusia. Bahkan, fungsi reproduksi dan genetiknya pun mirip dengan manusia. Mencit juga merupakan hewan yang mudah untuk diperbanyak, siklus hidupnya cukup pendek, dan cenderung untuk ditangani karena ukurannya yang tidak begitu besar (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Galur/Strain Balb/ c adalah galur albino dari tikus rumah yang dibesarkan di

laboratorium. Galur ini telah lama didistribusikan secara global dan menjadi galur inbrida yang paling banyak digunakan sebagai hewan coba. Contoh penggunaan galur Balb/ c adalah penelitian terkait organ, imunologi, plasmasitoma, antibodi monoklonal, tumor payudara, parasitologi, dan lain-lain. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan mencit sebagai hewan coba, untuk menemukan hasil yang representatif dengan tetap mengutamakan prinsip kesejahteraan hewan coba (Herrmann *et al.*, 2019).

Berikut merupakan taksonomi dari hewan mencit :

Tabel 2. Taksonomi *Mus musculus*

Taksonomi <i>Mus musculus</i>	
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Famili	Muridae
Genus	<i>Mus</i>
Spesies	<i>Mus musculus</i>
Galur	Balb/ c

Sumber: (Whary *et al.*, 2015)

2.6 Radikal Bebas dan Antioksidan

Radikal bebas merupakan terminologi yang merujuk pada molekul yang memiliki satu atau lebih elektron bebas atau tidak berpasangan di bagian orbital terluarnya, sehingga molekul ini bersifat sangat reaktif. Radikal bebas akan mencari elektron lain pada molekul di sekitarnya untuk mencapai kestabilan, tetapi pada saat yang sama molekul yang diambil elektronnya oleh radikal bebas akan menjadi radikal bebas itu sendiri, sehingga reaksi rantai akan terus terjadi. Radikal bebas dapat berasal dari dalam tubuh maupun dari luar tubuh. Tubuh manusia secara alami menghasilkan radikal bebas yang dalam jumlah yang rendah memiliki fungsi fisiologis misalnya dalam apoptosis sel, fagositosis zat asing, mencegah kanker, dan menjadi kemoatraktan yang meningkatkan mobilisasi substansi pro-inflamasi pada proses kerusakan jaringan (Ifeanyi, 2018). Namun, radikal bebas yang berasal dari dalam tubuh juga dapat bekerja di luar proses fisiologis seperti meningkatkan kerusakan jaringan yang sehat

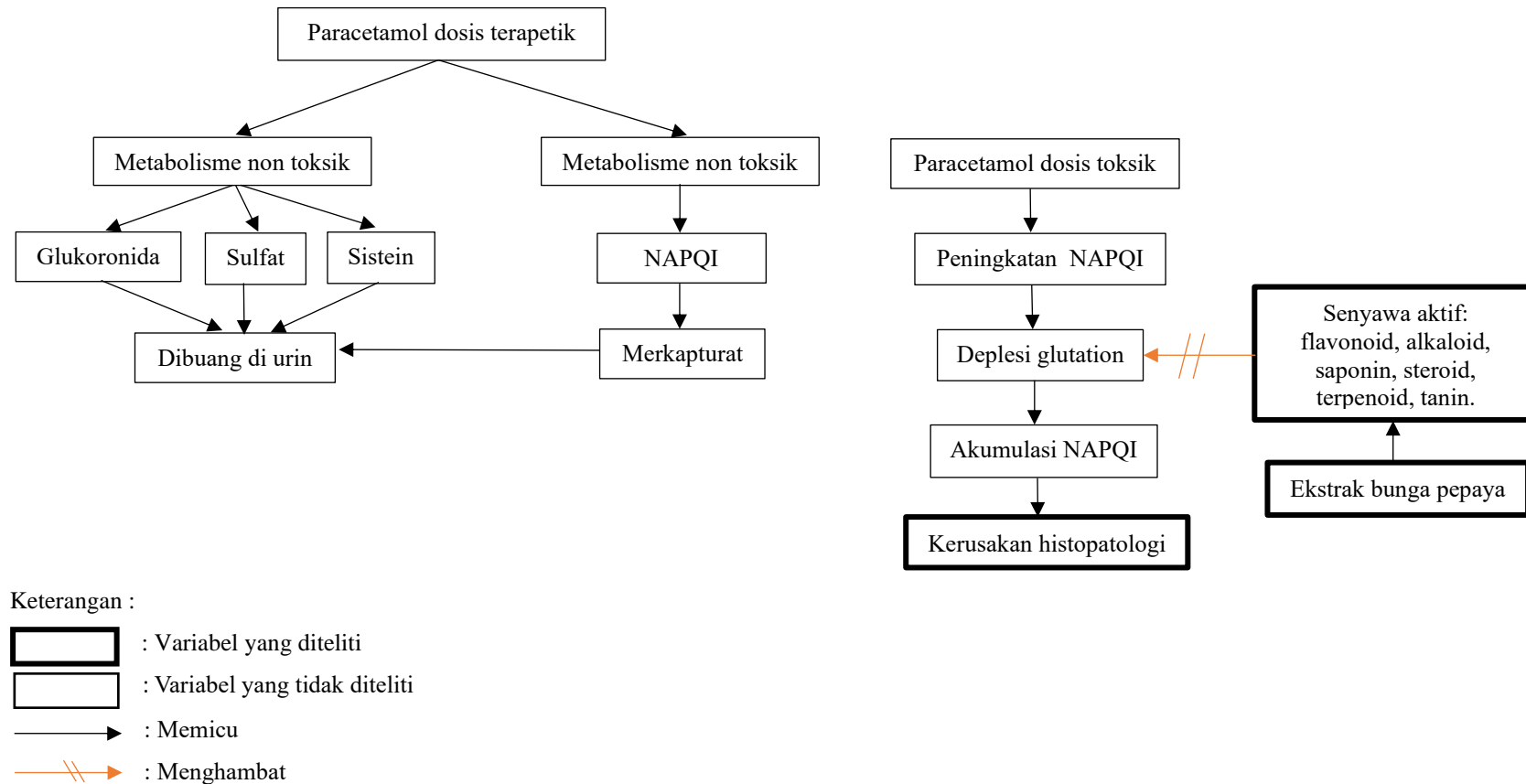
dan berperan dalam proses penuaan. Radikal bebas juga ada yang berasal dari luar tubuh manusia, misalnya oleh paparan asap rokok, obat-obatan, konsumsi alkohol, infeksi, polusi udara, dan lain-lain (Chaudhary *et al.*, 2023).

Radikal bebas pada tubuh manusia secara umum bekerja pada komponen lipid, protein, dan DNA. Radikal bebas dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid yang mengubah permeabilitas membran sel dan fungsi enzim serta reseptor di sekitar membran. Protein juga dapat menjadi target dari radikal bebas, menghasilkan perubahan aktivitas enzim dan kerusakan protein sebagai komponen struktural jaringan. Akumulasi protein yang teroksidasi radikal bebas ini dapat menimbulkan penyakit contohnya alzheimer. Radikal bebas yang bertemu dengan DNA akan menimbulkan perubahan pada fragmen-fragmen DNA sehingga meningkatkan risiko kerusakan DNA sekaligus meningkatkan risiko terjadinya mutasi gen. Jalur kerusakan DNA oleh radikal bebas inilah yang bertanggung jawab terhadap patogenesis kelainan neoplasia dan kanker (Martemucci *et al.*, 2022).

Untuk mencegah dan memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas, diperlukan substansi yang dapat mendonorkan elektronnya kepada radikal bebas dan tetap stabil dalam bentuk apa pun serta tidak berubah menjadi radikal bebas yang baru sehingga reaksi rantai radikal bebas dapat diselesaikan, substansi ini selanjutnya disebut sebagai antioksidan. Terdapat banyak sekali zat yang berperan sebagai antioksidan, seperti vitamin C yang merupakan vitamin larut air dan dapat meningkatkan kinerja glutathione sebagai antioksidan alami tubuh, dan juga vitamin E yang tergolong sebagai vitamin larut lemak. Beberapa antioksidan lain terkandung di dalam bahan alam adalah flavonoid, alkaloid, steroid, terpenoid, dan saponin. Flavonoid dapat menetralkan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen atau mentransfer elektron kepada radikal bebas, mendonorkan dua atau lebih atom pada logam yang sama untuk membentuk cincin yang stabil agar tidak terbentuk radikal bebas, dan menjadi antioksidan intraseluler dengan menghambat enzim-enzim pembentuk radikal bebas (Doloking *et al.*, 2022). Aktivitas alkaloid untuk menghambat

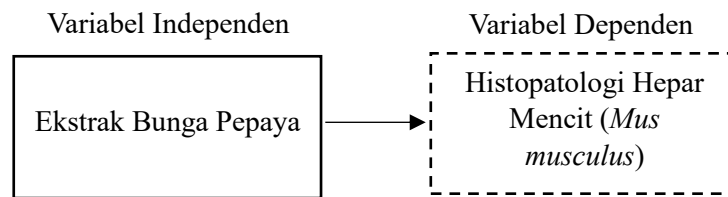
stres oksidatif terjadi dalam berbagai mekanisme seperti mendonorkan pasangan elektron bebas yang berasal dari atom nitrogen di dalamnya (Hasan *et al.*, 2022), menghambat sintesis protein dan pembentukan kompleks enzim NADPH *oxidase* (NOX), dan menghambat protein kinase C (PKC) (Sirin *et al.*, 2023). Steroid telah lama dikenal memiliki efek anti inflamasi sehingga dapat menekan proses kerusakan sel (Yerlikaya *et al.*, 2023). Terpenoid memiliki kemampuan mendonorkan atom hidrogen pada radikal bebas dan menghambat proses peroksidasi lipid (Gutiérrez-del-Río *et al.*, 2021). Saponin telah dikenal luas efek antioksidannya, penelitian menunjukkan ekstrak saponin memiliki kemampuan menangkap radikal bebas, mengurangi pembentukan hidroperoksida, dan menangkal antioksidan DPPH dan ABTS (Chen *et al.*, 2023).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori (Rotundo & Pysopoulos, 2020 ; Chun et al., 2009 ; Tittarelli *et al.*, 2017)

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

- a) H₀: Tidak terdapat pengaruh pemberian parasetamol terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c.
- b) H₁: Terdapat pengaruh pemberian parasetamol terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c.
- c) H₀: Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.
- d) H₁: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif *true experimental* dengan *post test only control group design*. Desain penelitian ini memungkinkan peneliti untuk membandingkan kelompok yang diberi intervensi dengan kelompok kontrol, sehingga didapatkan hasil yang objektif mengenai pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya terhadap mencit (Notoatmodjo, 2018).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan selama bulan Oktober-Desember 2024. Mencit dipelihara dan diberi perlakuan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pembuatan ekstrak dan uji fitokimia dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, dan pembuatan dan pembacaan preparat histologi dilakukan di Laboratorium Histologi-Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) dengan berat badan 20-30 gram dan umur 6-8 minggu yang berasal dari Institut Pertanian Bogor (IPB).

3.3.2 Sampel

Besar sampel dihitung dengan rumus Federer dengan rumus:

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

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok

Terdapat 5 kelompok dalam penelitian ini sehingga $t = 5$, sehingga didapatkan:

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 \approx 5$$

Maka, jumlah sampel yang diperlukan adalah 5 mencit untuk setiap kelompok, atau 25 mencit untuk 5 kelompok. Untuk menghindari terjadinya *drop out* selama proses penelitian berlangsung, akan dilakukan koreksi besar sampel dengan rumus:

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

Keterangan :

N: Besar sampel koreksi

n: Besar sampel awal

f: Perkiraan proporsi drop out (10% = 0,1)

Dengan menggunakan rumus di atas, dilakukan penghitungan yang dapat dijabarkan sebagai berikut:

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

$$N = \frac{5}{(0,9)}$$

$$N = 5,56 \approx 6$$

Setelah dilakukan koreksi besar sampel, didapatkan jumlah sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah 6 ekor dalam setiap kelompok, atau 30 ekor untuk 5 kelompok.

Sampel akan diambil menggunakan teknik *simple random sampling* dari jumlah mencit sebanyak 30 ekor yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Adapun kriterianya sebagai berikut:

a. Kriteria inklusi

- 1) Mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c
- 2) Jenis kelamin jantan
- 3) Usia 6-8 minggu
- 4) Berat badan 20-30 gram
- 5) Sehat, dibuktikan dengan dibuktikan dengan bulu-bulu yang tidak rontok dan tidak kusam, bergerak aktif, mulut tidak mengeluarkan lendir atau air liur, dan konsistensi feses normal dan padat

b. Kriteria eksklusi

- 1) Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah aklimatisasi
- 2) Mencit mati dalam rentang waktu penelitian berlangsung

3.4 Kelompok Perlakuan

1. Kelompok Kontrol Normal (KN) yaitu kelompok mencit yang tidak diinduksi parasetamol 0,52 mg/gBB dan tidak diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L).
2. Kelompok Kontrol Negatif (K-) yaitu kelompok mencit yang diinduksi parasetamol 0,52 mg/gBB selama 7 hari dan tidak diberi ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L).
3. Kelompok Perlakuan 1 (P1) yaitu kelompok mencit yang diinduksi parasetamol 0,52 mg/gBB dan diberikan ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) dengan dosis 250 mg/kgBB selama 7 hari.
4. Kelompok Perlakuan 2 (P2) yaitu kelompok mencit yang diinduksi parasetamol 0,52 mg/gBB dan diberikan ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) dengan dosis 500 mg/kgBB selama 7 hari.
5. Kelompok Perlakuan 3 (P3) yaitu kelompok mencit yang diinduksi parasetamol 0,52 mg/gBB dan diberikan ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) dengan dosis 1000 mg/kgBB selama 7 hari.

3.5 Identifikasi Variabel

3.5.1 Identifikasi Variabel

Terdapat 2 variabel yang dalam penelitian ini, yang meliputi variabel terikat dan variabel bebas. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L), sedangkan variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.

3.5.2 Definisi Operasional

Berikut adalah definisi operasional dari penelitian ini :

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Kelompok hewan coba	Kelompok hewan coba yang diberikan perlakuan berbeda untuk masing-masing kelompok	Mengelompokkan hewan coba sesuai perlakuan yang diberikan. Ekstrak bunga pepaya (<i>Carica papaya</i> L) dan parasetamol ditimbang dengan menggunakan neraca, diencerkan lalu diberikan ke hewan coba sesuai dengan kelompok yang telah ditentukan	Neraca analitik	0: KN, tidak diberi ekstrak bunga pepaya dan parasetamol 1: K-, hanya diberi parasetamol 2: P1, diberi ekstrak bunga pepaya 250 mg/kgBB dan parasetamol 3: P2, diberi ekstrak bunga pepaya 500 mg/kgBB dan parasetamol 4: P3, diberi ekstrak bunga pepaya 1000 mg/kgBB dan parasetamol	Ordinal
Histopatologi hepar mencit	Melihat gambaran hepatosit pada seluruh kelompok hewan coba	Melakukan pembacaan preparat histologi hepar mencit menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Setiap lapang pandang dinilai 20 hepatosit dan diberi skor sesuai tingkat perubahan selnya	Mikroskop cahaya	Penilaian perubahan hepatosit menggunakan sistem skoring Roenigk <i>et al.</i> (1973). Perkiraan jangkauan skor adalah 20-80 untuk setiap lapang pandang	Rasio

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

- a) Neraca analitik
- b) Botol minum mencit
- c) Tempat makan mencit
- d) Sduit 1 cc, 3 cc, 5 cc, 10 cc
- e) Minor set
- f) Sarung tangan steril *disposable*
- g) Kandang mencit
- h) Sonde
- i) Kapas alkohol
- j) Mikroskop

3.6.2 Bahan Penelitian

- a) Mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c
- b) Pakan standar untuk mencit
- c) Sekam
- d) Ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L)
- e) Parasetamol sediaan 500 mg
- f) Kloroform
- g) Sampel hepar mencit

3.6.3 Alat dalam Pembuatan Preparat Histologi

- a) *Object glass*
- b) *Deck glass*
- c) *Tissue cassette*
- d) *Rotary microtome*
- e) *Oven*
- f) *Waterbath*
- g) *Platening table*
- h) *Autotechnicome processor*

- i) *Staining jar*
- j) *Staining rack*
- k) Kertas saring
- l) Histoplast
- m) *Paraffin dispenser*

3.6.4 Bahan dalam Pembuatan Preparat Histologi

- a) *Buffer* formalin 10%
- b) Akuades
- c) Reagen Hematoxylin dan Eosin (HE)
- d) Paraffin
- e) Alkohol 70%, alkohol 96%, alkohol absolut dan xylol 1:1
- f) Etanol
- g) Entelan

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Aklimatisasi adalah proses adaptasi hewan coba setelah dipindahkan ke tempat yang baru. Mencit sebagaimana makhluk hidup lainnya dapat mengalami stres, termasuk saat dipindahkan ke lingkungan yang baru. Aklimatisasi dalam penelitian ini sangat penting untuk memberikan waktu bagi mencit agar dapat menyesuaikan dengan lingkungan baru dan juga mengurangi stres setelah proses pemindahan, sehingga mengurangi risiko kematian (Garber, 2011). Proses ini dilakukan selama 14 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama proses aklimatisasi, mencit tidak diberi perlakuan apa pun dan hanya diberikan pakan dan perawatan standar (*ad libitum*).

3.7.2 Penghitungan Dosis dan Pemberian Parasetamol

Parasetamol diberikan pada mencit untuk menginduksi kerusakan hepar. Metabolit parasetamol yang berupa NAPQI bersifat sebagai radikal bebas dan berkonsentrasi di hepar, sehingga akumulasinya di dalam hepar akibat dosis yang tinggi menyulitkan degradasinya oleh antioksidan alami hepar dan akhirnya menimbulkan kerusakan pada hepatosit. Dosis parasetamol disesuaikan dengan menggunakan persamaan yang dikemukakan oleh Laurence dan Bacharach (1964), dengan rincian sebagai berikut:

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

Dosis toksik parasetamol untuk manusia adalah 4000 mg per hari dan faktor konversi manusia ke mencit dengan BB 20 gram adalah 0,0026, sehingga didapatkan:

$$\begin{aligned} \text{Dosis mencit} &= 4000 \text{ mg} \times 0,0026 : 20\text{gBB} \\ &= 0,52 \text{ mg/gBB} \end{aligned}$$

Parasetamol diberikan kepada mencit secara per oral, dengan melarutkan parasetamol sebanyak dosis yang telah ditentukan dalam akuades dan diberikan 1 kali sehari selama 7 hari.

3.7.3 Pembuatan dan Pemberian Ekstrak Bunga Pepaya

Bunga pepaya memiliki zat aktif yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Proses ekstraksi dilakukan untuk mendapatkan zat aktif yang terkandung di dalam bunga pepaya untuk selanjutnya diberikan kepada mencit untuk melihat efeknya sebagai hepatoprotektor. Proses pembuatan ekstrak dimulai dengan menjemur bunga pepaya yang telah dikumpulkan sebanyak ± 10 kg untuk mengurangi kadar air di dalam bunga. Penjemuran dilakukan di luar ruangan dengan memanfaatkan sinar matahari tidak langsung dengan menutupi bunga pepaya dengan kain hitam terlebih dahulu. Bunga pepaya dijemur hingga benar-benar

kering. Setelah kering, bunga pepaya digiling sehingga didapatkan simplisia bunga pepaya.

Terdapat beberapa teknik ekstraksi yang dapat digunakan, salah satunya adalah teknik maserasi. Maserasi dipilih karena prosesnya yang mudah dan cepat serta bahan-bahan yang digunakan terjangkau (Pongoh *et al.*, 2020). Maserasi dimulai dengan mencampurkan simplisia bunga pepaya dengan etanol 96% di dalam wadah untuk mengeluarkan zat aktif di dalam simplisia, lalu wadah ditutup dengan aluminium foil untuk didiamkan dan diaduk setiap harinya selama 3-4 hari. Setelahnya, dilakukan penguapan di atas *waterbath* untuk menguapkan etanol dan memperoleh ekstrak kental. Residu yang tersisa dari proses pertama akan digunakan untuk dimaserasi kembali, proses ini disebut remaserasi. Ekstrak kental diencerkan dengan akuades dan diberikan kepada mencit sesuai berat badannya secara per oral dengan menggunakan sonde setiap 1 kali sehari selama 7 hari. Ekstrak bunga pepaya akan diberikan kepada 3 kelompok perlakuan (P1-P3) dengan dosis bertingkat. Dasar penentuan dosis pada penelitian ini merujuk pada penelitian oleh Wahyuni *et al.* (2018) yang menunjukkan dosis efektif ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) dalam penelitiannya pada mencit sebagai antidiabetik yang memiliki efek ke jaringan adalah 500 mg/kgBB, lalu dosis tersebut dibagi dua dan dikali dua untuk menghasilkan variasi dosis sehingga didapatkan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB.

3.7.4 Terminasi dan Pengambilan Hepar Hewan Coba

Setelah diberi perlakuan selama 7 hari, mencit diterminasi pada hari ke-8. Terminasi perlu dilakukan karena organ hepar mencit akan diambil dan diobservasi. Proses terminasi diawali dengan pemberian anestesi berupa kloroform yang menyebabkan mencit kehilangan kesadaran, lalu dilakukan eutanasia dengan teknik *cervical dislocation* yang memungkinkan mencit mati secara mendadak jika dilakukan dengan

prosedur yang tepat (Khairani *et al.*, 2024). Jika mencit sudah dipastikan benar-benar mati, maka proses pembedahan dapat dilakukan. Proses pembedahan dimulai dengan membuat sayatan pada garis tengah tubuh mencit menggunakan *scalpel*. Sayatan akan membuka rongga abdomen sehingga organ hepar dapat diidentifikasi. Organ hepar lalu diambil dan dicuci menggunakan alkohol serta dimasukkan ke dalam formalin 10% untuk mencegah proses pembusukan. Organ hepar selanjutnya dibawa ke Laboratorium Histologi-Patologi Anatomi FK Unila untuk dibuat sediaan histologinya.

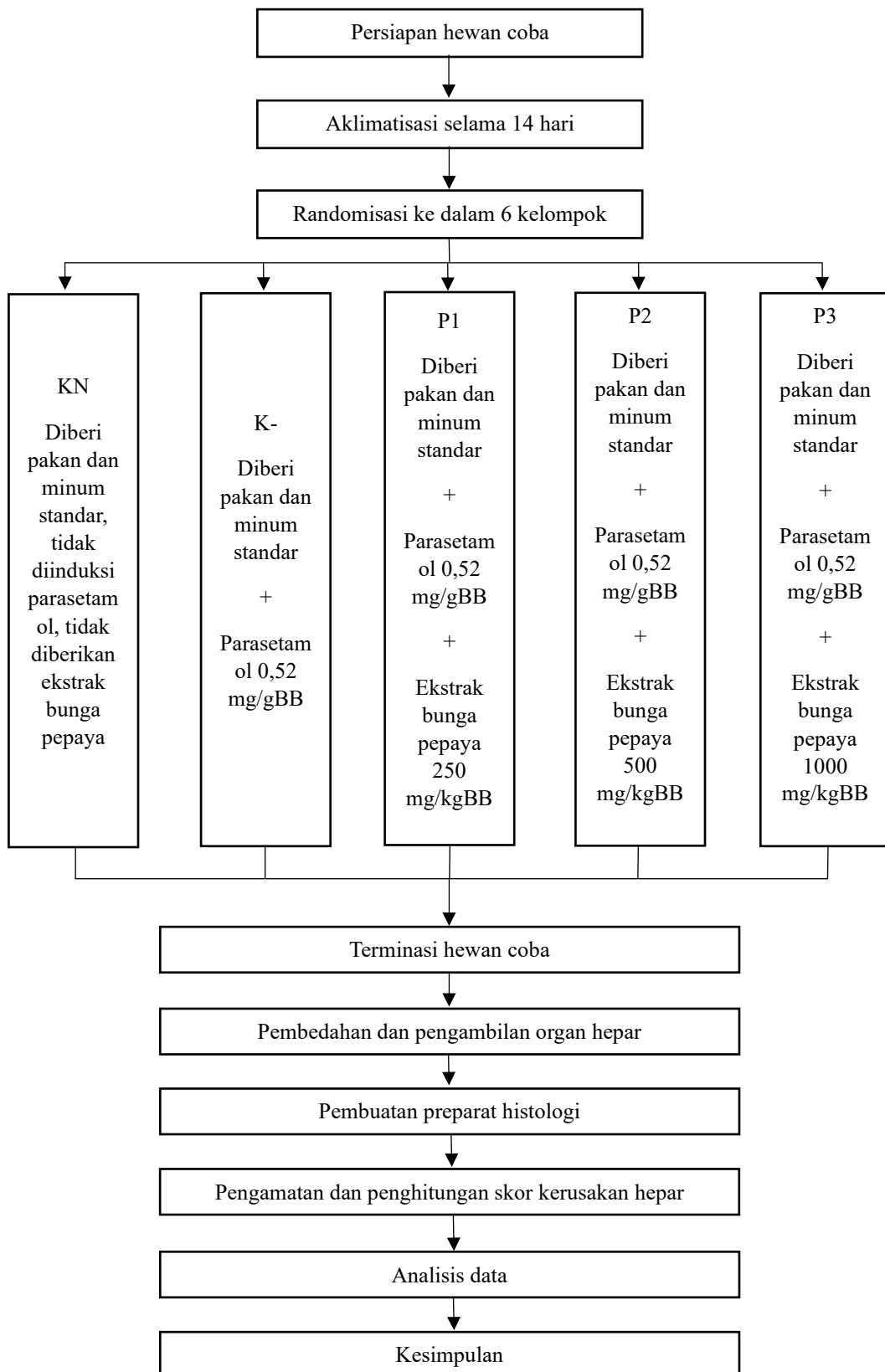
3.7.5 Pembuatan dan Pengamatan Preparat Histologi

Pembuatan preparat histologi menurut Soesilawati (2020) sebagai berikut:

1. Spesimen berupa potongan organ hepar yang berada di dalam larutan formalin 10% didiamkan selama 24 jam untuk memfiksasi jaringan agar tidak memulai proses autolisis dan pembusukan.
2. Hepar mencit diidentifikasi lobus terbesarnya dan dilakukan pemotongan sehingga didapatkan potongan kecil organ hepar yang berbentuk bulan sabit.
3. Spesimen dicuci dengan menggunakan air, lalu untuk menghilangkan kadar air dilakukan dehidrasi organ hepar dengan cara merendamnya dalam larutan alkohol dalam beberapa konsentrasi secara bertahap, dengan rincian alkohol 70% selama 2 jam, alkohol 80% selama 2 jam, dan alkohol 96% selama 24 jam, dan alkohol absolut selama 2 jam.
4. Spesimen yang telah melewati proses dehidrasi direndam dalam agen penjernih berupa larutan *xylol* selama 1 jam sebanyak dua kali agar jaringan menjadi jernih.
5. Spesimen dimasukkan ke dalam tabung berisi parafin cair untuk menggantikan agen penjernih berupa *xylol* yang masih berada di dalam jaringan, lalu dipanaskan dalam suhu 50-60 °C sebanyak dua kali dan didinginkan pada suhu ruang.

6. Jaringan yang telah menjadi blok parafin dipotong menggunakan *rotary microtome* dengan ketebalan 5 mikron. Potongan terbaik yang representatif diapungkan ke dalam air.
7. Lembaran yang mengapung di air diletakkan di kaca objek yang sebelumnya telah dipastikan steril dan diolesi albumin dan gliserin dengan perbandingan 1:1 1 hari sebelum digunakan. Kaca objek didiamkan dalam suhu ruang selama 24-48 jam.
8. Sisa parafin yang masih ada di preparat dihilangkan dengan merendamnya dalam larutan *xylol* I, II, dan III selama masing-masing 5 menit. Jaringan diberi hidrasi kembali dengan larutan alkohol bertingkat dengan konsentrasi alkohol absolut 3 menit, alkohol 96% 3 menit, alkohol 70% 3 menit, dan bilas dengan air mengalir selama 3 menit.
9. Pewarnaan dimulai dengan merendam kaca objek dalam larutan hematoksilin yang bersifat basa selama 10 menit, lalu dibilas dengan air mengalir dan direndam kembali dengan *counter stain* eosin yang bersifat asam selama 1 menit lalu dibilas kembali.
10. Dehidrasi preparat dilakukan kembali dengan larutan alkohol bertingkat dengan rincian alkohol 70% 3 menit, alkohol 96% 3 menit, dan alkohol absolut 3 menit, lalu dibilas dengan air. Dilanjutkan perendaman dengan larutan *xylol* I, II, dan III selama masing-masing 5 menit
11. *Mounting* dengan meneteskan bahan entelan dan tutup preparat dengan *cover glass*, dipastikan tidak ada gelembung udara yang terbentuk.
12. Preparat diamati di mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang. Dalam setiap lapang pandang, diidentifikasi 20 hepatosit yang meliputi sel normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan sel yang mengalami nekrosis. Sel-sel tersebut dalam setiap masing-masing lapang pandang dijumlahkan untuk mendapatkan gambaran kerusakan hepatosit pada mencit dengan persamaan: $N + 2DP + 3DH + 4NK = \text{skor total}$

3.8 Alur Penelitian



Gambar 8. Alur penelitian

3.9 Pengolahan dan Analisis Data

Setelah sediaan mikroskopis hepar mencit diobservasi, data hasil observasi tersebut dikelompokkan dan disajikan dalam bentuk tabel untuk selanjutnya dilakukan pengolahan data dengan menggunakan aplikasi pengolahan data penelitian. Analisis dimulai dengan melakukan analisis univariat untuk mengetahui karakteristik data masing-masing variabel. Setelah itu, dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* (karena jumlah $n < 50$) untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak, data terdistribusi normal jika $p > 0.05$. Selanjutnya untuk mengetahui secara objektif homogenitas varian dilakukan uji homogenitas *Levene*, dengan data dinyatakan homogen jika $p > 0.05$. Data penelitian ini tidak terdistribusi normal dan homogen, sehingga data akan dianalisis dengan menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan uji *post-hoc Mann-Whitney*.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor **5265/UN26.18/PP.05.02.00/2024**. Hal ini dilakukan sebagai wujud menjunjung tinggi prinsip-prinsip etika penelitian terutama terkait kesejahteraan hewan coba (*animal welfare*) (Cohen & Ho, 2023).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

- a. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c.
- b. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) terhadap histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) galur Balb/ c yang diinduksi parasetamol.

5.2 Saran

- a. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk melakukan uji fitokimia secara kuantitatif pada ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L).
- b. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L) dengan dosis yang lebih bervariasi.
- c. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk mengisolasi senyawa aktif tertentu yang terkandung dalam ekstrak bunga pepaya (*Carica papaya* L).
- d. Bagi penelitian berikutnya, disarankan untuk melakukan penilaian histopatologi dengan didampingi oleh ahli di bidang histologi atau patologi anatomi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel Shaheed C, Ferreira GE, Dmitritchenko A, McLachlan AJ, Day RO, Saragiotto B *et al.* 2021. The Efficacy and Safety of Paracetamol for Pain Relief: An Overview of Systematic Reviews. *Medical Journal of Australia*. 214(7): 324–331.
- Agwamba KD, Nachman MW. 2023. The Demographic History of House Mice (*Mus musculus domesticus*) in Eastern North America. *G3 Genes|Genomes|Genetics*. 13(2): 1–10.
- Alamri ZZ. 2018. The Role of Liver in Metabolism: An Updated Review with Physiological Emphasis. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 7(11): 1–6.
- Ali T, Jan I, Bashir R, Mir SA, Ali S, Bader GN. 2024. Attenuation of Paracetamol-induced Hepatotoxicity in *Ajuga bracteosa* Extract Treated Mice. *Heliyon*. 10(13): 1-14.
- Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. 2023. Drug-Induced Liver Injury – A 2023 Update. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 26(8): 442–467.
- Al-Zuhroh TY, Santoso KP, Yunita MN, Hidajati N, Praja RN. 2021. Necrosis Description of Mice Liver Induced with Monosodium Glutamate and Methanol Robusta Coffee Bean Extract (*Coffea canephora*). *Jurnal Medik Veteriner*. 4(2): 213-220.
- Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D *et al.* 2019. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Hepatology*. 70(6): 1222–1261.
- Anindyaguna A, Mustofa S, Anggraini DI, Oktarlina RZ. 2022. Drug-Induced Liver Injury akibat Penyalahgunaan Parasetamol. *Medula*. 12(3): 500–507.
- Ardila-Suárez OM, Oriz-Benjumea L, Arteta AA, Guevara-Casallas LG. 2023. Drug-Induced Liver Injury: Relation between the R Ratio and Histopathology. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 88(1):19–27.

- Assauwab MH. 2021. Growth of Morphology Seedling Papaya (*Carica papaya* L.) to Lengthy Variation Soaking Temperature and Receptacle Pre-Germination. *Jurnal Pertanian Tropik*. 8(1): 67–72.
- Astitu VER, Muktamiroh H, Harfiani E, Selvester M. 2023. Gambaran Histopatologi Hepar Mencit yang Diinduksi Aloksan: Perubahan setelah Pemberian Ekstrak Biji Hijau Kopi Aceh Gayo. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) 2023*: 90–96.
- Ayoub SS. 2021. Paracetamol (acetaminophen): A Familiar Drug with an Unexplained Mechanism of Action. *Temperature*. 8(4): 351–371.
- Ayu S, Harso W, Jannah M. 2020. Profil Toksikologis Ekstrak Daun Tumbuhan Baka-Baka (*Hyptis capitata* Jacq.) pada Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Biocelbes*. 14(1): 10–21.
- Azalia D, Rachmawati I, Zahira S, Andriyani F, Sanini TM, Aulya NR. 2023. Uji Kualitatif Senyawa Aktif Flavonoid dan Terpenoid pada Beberapa Jenis Tumbuhan Fabaceae dan Apocynaceae di Kawasan TNGPP Bodogol. *BIOMA : Jurnal Biologi Makassar*. 8(1): 32–43.
- Balaha MF. 2023. Insights from a Rat Model of Paracetamol-Induced Hepatotoxicity into the Molecular Mechanisms of Silymarin and Resveratrol Combination Therapy for Protecting Liver Function. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 54(1): 45432-45445.
- Barouki R, Samson M, Blanc EB, Colombo M, Zucman-Rossi J, Lazaridis KN *et al*. 2023. The Exposome and Liver Disease—How Environmental Factors Affect Liver Health. *Journal of Hepatology*. 79(2): 492–505.
- Bebenista MJ, Nowak JZ. 2014. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 71(1): 11–23.
- Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B *et al*. 2023. Oxidative Stress, Free Radicals and Antioxidants: Potential Crosstalk in the Pathophysiology of Human Diseases. *Frontiers in Chemistry*. 11(1): 1–24.
- Chen Q, Wang J, Gao Y, Wang Z, Wang D, Gao X *et al*. 2023. Fermentation, Identification, and Antioxidant Activity of Saponins Produced by a Wild Ginseng Endophytic Fungus *Umbelopsis dimorpha* Strain NSJG. *Fermentation*. 10(1): 1–9.
- Chidiac A, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. 2023. Paracetamol (acetaminophen) Overdose and Hepatotoxicity: Mechanism, Treatment, Prevention Measures, and Estimates of Burden of Disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 19(5): 297–317.

- Cohen S, Ho C. 2023. Review of Rat (*Rattus norvegicus*), Mouse (*Mus musculus*), Guinea pig (*Cavia porcellus*), and Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) Indicators for Welfare Assessment. *Animals*. 13(13): 1–32.
- Costanzo LF. 2014. *Physiology Edisi Ke-5*. Philadelphia: Elsevier. hlm 339-393.
- Doloking H, Tahar N, Mukhriani, Ningsi S. 2022. Flavonoids: A Review on Extraction, Identification, Quantification, and Antioxidant Activity. *Ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*. 5(1): 1–26.
- Duwaerts CC, Maher JJ. 2019. Macronutrients and the Adipose-Liver Axis in Obesity and Fatty Liver. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 7(4): 749–761.
- Eroschenko VP. 2016. *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional Edisi Ke-12*. Jakarta: EGC hlm 313-332.
- Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. 2021. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism—A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family. *Journal of Xenobiotics*. 11(3): 94–114.
- Febjislami S, Suketi K, Yuniarti R. 2018. Karakterisasi Morfologi Bunga, Buah, dan Kualitas Buah Tiga Genotipe Pepaya Hibrida. *Bul. Agrohorti*. 6(1): 112–119.
- Fitmawati F, Titrawani T, Safitri W. 2019. Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* Berkenhout 1769) dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*. 3(1): 11–19.
- Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. 2021. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*. 10(15): 1–22.
- Garber J. 2011. *Guide for The Care and Use of Laboratory Animal Edisi Ke-8*. Washington: National Academic Press. hlm 105-124.
- Gasmi B, Kleiner DE. 2020. Liver Histology. *Clinics in Liver Disease*. 24(1): 61–74.
- Giordano ME, Caricato R, Lionetto MG. 2020. Concentration Dependence of the Antioxidant and Prooxidant Activity of Trolox in HeLa Cells: Involvement in the Induction of Apoptotic Volume Decrease. *Antioxidants*. 9(11): 1–12.
- Gunawan S. 2016. *Farmakologi dan Terapi Edisi Ke-6*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. hlm 230-246.

- Gutiérrez-del-Río I, López-Ibáñez S, Magadán-Corpas P, Fernández-Calleja L, Pérez-Valero Á, Tuñón-Granda M *et al.* 2021. Terpenoids and Polyphenols as Natural Antioxidant Agents in Food Preservation. *Antioxidants*. 10(8): 1–33.
- Guyton AC, Hall JE. 2021. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology Edisi Ke-14*. USA: Elsevier. hlm 237-239.
- Hasan H, Thomas NA, Hiola F, Ramadhani FN, Ibrahim PAS. 2022. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) dengan Metode 1,1-Diphenyl-2 picrylhidrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2(1): 67–73.
- Herrmann K, Pistollato F, Stephens ML. 2019. Beyond the 3Rs: Expanding the Use of Human-Relevant Replacement Methods in Biomedical Research. *ALTEX*. 36(3): 343–352.
- Hilal M, El Sayed R, Ahmed S, Mahmoud S. 2019. Review on Chemistry, Pharmacology and Toxicity of Paracetamol. *Sohag Medical Journal*. 23(2): 63–69.
- Hosack T, Damry D, Biswas S. 2023. Drug-Induced Liver Injury: A Comprehensive Review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 16: 1–13.
- Ifeanyi OE. 2018. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *International Journal of Current Research in Medical Sciences*. 4(2): 123–133.
- Iskandar I, Horiza H, Bahri S. 2020. Efektifitas Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica papaya*) sebagai Bioinsektisida terhadap Kematian Lalat di TPA Ganet, Kota Tanjungpinang. *Sanitasi: Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 11(1): 14–19.
- Islam R, Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H *et al.* 2022. Cirrhosis and Coagulopathy: Mechanisms of Hemostasis Changes in Liver Failure and Their Management. *Cureus*. 14(4): 1–12.
- Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. 2018. *Harrison's Principles of Internal Medicine Edisi Ke-20*. New York : McGraw Hill Education. hlm 2312-2433.
- Junior EJAG, Roeder JS, Oliveira KBL, Goes LDC, Ferreira MP, Da Silva JG. 2018. UV Spectrophotometry Method Validation for Quantification of Paracetamol in Tablet Formulations: A Proposal of Experimental Activity for Instrumental Analysis. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*. 10(7): 561–567.
- Katzung BG. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology Edisi Ke-14*. New York: McGraw Hill Education. hlm 1047-1173.

- Khairani D, Ilyas S, Yurnadi. 2024. Prinsip dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (*Mus musculus*). Medan : USU Press. hlm 1-93
- Khairunnisa F, A'yuni Q, Ul Haq K, Setyawati HS, Permana AJP, Ramadhan R *et al.* 2022. Edukasi Pemanfaatan Bahan Alam sebagai Obat Tradisional untuk Pencegahan Penyakit dan Perawatan Kesehatan. Jurnal ABDI: Media Pengabdian Kepada Masyarakat. 8(1): 79–84.
- Kristanti RE. 2024. Solusi Herbal untuk Masalah Liver. Purbalingga: Eureka Media Aksara. hlm 1-25.
- Kumontoy GD, Deeng D, Mulianti T. 2023. Pemanfaatan Tanaman Herbal sebagai Obat Tradisional untuk Kesehatan Masyarakat di Desa Guaan Kecamatan Mooat Kabupaten Bolaang Mongondow Timur. Jurnal Holistik. 16(3): 1–16.
- Kusumo DW, Ningrum EK, Makayasa CHA. 2022. Phytochemical Screening of Secondary Metabolites in Papaya Flowers/ *Carica papaya* L. Journal of Current Pharmaceutical Sciences. 5(2): 478–483.
- López CAD. 2019. Anatomy of the Liver: Worldwide Review, 2019. New Findings, Concepts and Definitions Support a Division of the Liver into Seven Portal Segments. International Journal of Morphology. 37(3): 1179–1186.
- Lovitasari, Mulyanto A, Dhanti KR. 2021. Pengaruh Kopi Instan Tinggi Gula Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. BIOMA : Jurnal Biologi Makassar. 6(2): 23–30.
- Lu Y, Zheng MH, Wang H. 2023. Are Hepatocytes Endocrine Cells?. Metabolism and Target Organ Damage. 3(3): 1–4.
- Magdalita PM, Noel MR, Aguilar EA. 2021. Morphological Characters of Papaya (*Carica papaya* L.) for Drought Tolerance. Science Diliman. 33(2): 53–69.
- Malnick SDH, Alin P, Somin M, Neuman MG. 2022. Fatty Liver Disease-Alcoholic and Non-Alcoholic: Similar but Different. International Journal of Molecular Sciences. 23(1): 1–25.
- Manengkey SF, Karauwan FA, Ginting AR, Tumbel SL. 2020. Uji Efektivitas Ekstrak Bunga Pepaya Jantan (*Carica papaya* L) sebagai Analgesik terhadap Tikus Putih *Rattus norvegicus*. Biofarmasetikal Tropis. 3(1): 1–5.
- Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro AG. 2022. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. Oxygen. 2(2): 48–78.
- Maulina M. 2018. Zat-Zat Yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. Banjarmasin: UNIMAL Press. hlm 5-16.

- Membri DK, Yudistira A, Abdullah SS. 2021. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Spons *Liosina Paradoxa* yang Dikoleksi dari Pulau Mantehage. PHARMACON. 10(2): 774-779.
- Mescher A. 2016. Histologi Dasar Junqueira Edisi Ke-14. Jakarta: EGC. hlm 323-342.
- Michalopoulos GK, Bhushan B. 2021. Liver Regeneration: Biological and Pathological Mechanisms and Implications. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 18(1): 40–55.
- Momenah MA, Ebrahim HA, Alzamil NM, Alfaifi M, Alshahrani MY, Kamar S *et al.* 2022. Paracetamol Poisoning Induces Acute Liver Injury in Rats: Inhibition of miR-155/CD45 Axis-Mediated Antioxidant Depletion and Hepatotoxicity Using Quercetin and Resveratrol. International Journal of Morphology. 40(5): 1174–1180.
- Moore K, Agur A, Dalley A. 2015. Essential Clinical Anatomy Edisi Ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. hlm 278-317.
- Moriarty C, Carroll W. 2016. Paracetamol: Pharmacology, Prescribing and Controversies. Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition. 101(6): 331–334.
- Mukhaimin I, Latifahnya AN, Puspitasari E. 2018. Penentuan Kadar Alkaloid Total pada Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica papaya* L) dengan Metode Microwave Assisted Extraction. CHEESA: Chemical Engineering Research Articles. 1(2): 66-73.
- Muniah SS, Dahlan, Mulyana WO. 2024. Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Fraksi n-Heksan dan Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Batang Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). SAINS Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia. 13(1): 29–36.
- Mutiarahmi CN, 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.
- Nagare S, Nayak PK. 2021. Drug Induced Liver Toxicity–Where We Are? Hepatology and Pancreatic Science. 5(6): 1–6.
- Netter FH. 2019. Atlas of Human Anatomy Edisi Ke-7. Philadelphia: Elsevier. hlm 240-260.
- Niazi B, Ahmed K, Ahmed M, Ali S, Song K, Elias S. 2022. Drug-Induced Liver Injury from Herbal Liver Detoxification Tea. Case Reports in Gastroenterology. 16(3): 612–617.

- Nola F, Putri GK, Malik LH, Andriani N. 2021. Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder Steroid dan Terpenoid dari 5 Tanaman. *Syntax Idea*. 3(7): 1612-1619.
- Notoatmodjo. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta. hlm 1-234.
- Nugroho A. 2017. *Buku Ajar Teknologi Bahan Alam Edisi Ke-1*. Banjarmasin: Lambung Mangkurat University Press. hlm 1-39.
- Nurfadhila L, Rahmawati M, Fitri NK, Nibullah SG, Windari W. 2023. Analisis Senyawa Acetaminophen dalam Sampel Biologis dengan Berbagai Macam Metode. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6(3): 1221–1237.
- Okoye EI. 2017. Preliminary Pharmaceutical Constituents of Crude Solvent Extracts of Flower and Stalk of Male *Carica papaya*. *Chemistry Research Journal*. 2(1): 20–26.
- Parker J. 2020. Glucose Metabolism, Energy Production and Regulation of Cellular and Whole-Body Metabolism. *Journal of the Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine*. 39(1): 29–33.
- Pongoh AF, Queljoe ED, Rotinsulu H. 2020. Uji Antidiabetik Ekstrak Etanol Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*) terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *PHARMACON*. 9(1): 160-169.
- Pratiwi YS, Prabowo S. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Alpukat (*Persea Americana*) terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Jaringan Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi. *Hang Tuah Medical Journal*. 15(2): 177-191.
- Prayitno B, Rosyidah K. 2016. Uji Antioksidan Senyawa Terpenoid dari Fraksi M-17 Ekstrak Metilena Klorida Kulit Batang Tumbuhan Kasturi (*Mangifera casturi*). *Jurnal Pharmascience*. 3(1): 32-36.
- Putri PA, Chatri M, Advinda L. 2023. Characteristics of Saponin Secondary Metabolite Compounds in Plants. *Serambi Biologi*. 8(2): 251–258.
- Putri WCW, Yuliawati, Rahman H. 2021. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Pharmacoon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 18(2): 148–156.
- Rahmadi A. Bohari. 2018. *Pangan Fungsional Berkhasiat Antioksidan*. Samarinda: Mulawarman University Press. hlm 1-66.

- Ratnakar B, Padmavathi R, Sai PG, Fatima U, Begum S. 2022. Pharmacological Review of *Carica Papaya*. International Journal of Science and Research. 11(5): 225–232.
- Roenigk HH, Maibach HI, Weinstein GP. 1973. Methotrexate Therapy for Psoriasis: Guideline Revisions. Archives of Dermatology. 108(1): 35.
- Rotundo L, Pirsopoulos N. 2020. Liver Injury Induced by Paracetamol and Challenges Associated with Intentional and Unintentional Use. World Journal of Hepatology. 12(4): 125–136.
- Santana LF, Inada AC, Espirito Santo BLS, Filiú WFO, Pott A, Alves FM *et al.* 2019. Nutraceutical Potential of *Carica papaya* in Metabolic Syndrome. Nutrients. 11(7): 1–19.
- Saputra IPBA. 2024. Metabolism of Xenobiotic Compounds Increases Free Radical Production and Reduces Endogenous Antioxidant Mechanisms. Meditory : The Journal of Medical Laboratory. 11(2): 205–215.
- Schulze RJ, Schott MB, Casey CA, Tuma PL, McNiven MA. 2019. The Cell Biology of the Hepatocyte: A Membrane Trafficking Machine. Journal of Cell Biology. 218(7): 2096–2112.
- Singh V, Modi M, Rastogi M, Biland A, Kumar N. 2022. Paracetamol: It's Administration and Associated Effects. Journal of Research in Medical and Dental Science. 10(1): 139–143.
- Sirin S, Nigdelioglu DS, Aslim B. 2023. Role of Plant Derived Alkaloids as Antioxidant Agents for Neurodegenerative Diseases. Health Sciences Review. 6: 1–11.
- Soesilawati P. 2020. Histologi Kedokteran Dasar. Surabaya: Airlangga University Press. hlm 148-153.
- Sotler R. 2019. Prooxidant Activities of Antioxidants and Their Impact on Health. Acta Clinica Croatica. 58(4): 726-736
- Sukohar A, Adjeng ANT, Ali NFM, Oktoba Z, Ambarwati E, Rahayu ID *et al.* 2022. Pemanfaatan Kulit Labu (*Cucurbita Moschata Durh*) sebagai Minuman Herbal pada Masyarakat Desa Negeri Katon-Provinsi Lampung. Jurnal Mandala Pengabdian Masyarakat. 3(2): 215–224.
- Sumadewi KT. 2023. Embryology, Anatomy and Physiology of the Liver: Review. Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology. 10(3): 138–144.
- Susanti S, Sundari RS, Rizkuloh LR, Mardianingrum R. 2021. Pengaruh Perbedaan Pelarut terhadap Kadar Fenol Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Gadung (*Dioscorea hispida Dennst.*). Biopropal Industri. 12(1): 43-49.

- Syafitri S. 2019. Pengaruh Pemberian *Curcuma xanthoriza roxb* terhadap Perbaikan Kerusakan Sel Hepar. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 6(3): 236–241.
- Tandon P, Malhotra M, Singh AP, Singh AP, Melkani I. 2022. Drug-Induced Liver Injury: A Literature Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(5): 239–249.
- Tangkumahat FG, Rorong JA, Fatimah, F. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga dan Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus L.*) yang Hiperglikemik. *Jurnal Ilmiah Sains*. 17(2): 143-152.
- Toma L, Deleanu M, Sanda GM, Barbălată T, Niculescu LŞ, Sima AV *et al.* 2024. Bioactive Compounds Formulated in Phytosomes Administered as Complementary Therapy for Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(8): 1–40.
- Trisnawati I, Hersoelistyorini W, Nurhidajah N. 2019. Tingkat Keketuhan Kadar Vitamin C dan Aktivitas Antioksidan Infused Water Lemon Dengan Variasi Suhu Dan Lama Perendaman. *Jurnal Pangan dan Gizi*. 9(1) 27-38.
- Vanesa A, Ikhsan MH. 2023. Antioxidant Activity of Endophytic Fungus Rs-1 from *Andrographis Paniculata* (Sambiloto) Using Red Rice Media. *SPIN Jurnal Kimia & Pendidikan Kimia*. 5(1): 102–111.
- Vera ENPD, Cinense MA, Daguiao DJP, Esguerra WRBA, Ganzon MAO, Garcia RAG *et al.* 2022. Assessment of the Knowledge, Attitude and Practice on Paracetamol—Food Interaction among Selected Adults in Selected Provinces in the Philippines. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 20(1): 159–166.
- Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, Freixo C, Andrade RJ, Lucena MI *et al.* 2021. Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): from Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice. *Antioxidants*. 10(3): 1–34.
- Wahyuni, Ilyas M, Rohana Agusraeni. 2018. Uji Potensi Antidiabetik Ekstrak Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*) terhadap Mencit Jantan yang Diinduksi Streptozocin (STZ). *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 1(1): 130–144.
- Wardani YK. 2020. Korelasi antara Aktivitas Antioksidan dengan Kandungan Senyawa Fenolik dan Lokasi Tumbuh Tanaman *Celosia argentea* Linn. *Bioma*. 22(2): 136–142.

- Waris R, Mursyid AM. 2021. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanolik Daun Arbenan [*Duchesnea indica (Jacks.) Focke*]. Jurnal Fitofarmaka Indonesia. 8(1): 18–22.
- Weber S, Gerbes AL. 2022. Challenges and Future of Drug-Induced Liver Injury Research—Laboratory Tests. International Journal of Molecular Sciences, 23(11): 1–20.
- Whary MT, Baumgarth N, Fox JG, Barthold SW. 2015. Biology and Diseases of Mice. dalam Laboratory Animal Medicine Edisi Ke-3. Philadelphia: Elsevier. hlm 43-149.
- Widiasriani IAP, Udayani NNW, Putri GA. 2024. Artikel Review: Peran Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal Bebas. 6(2): 188–197.
- Yerlikaya PO, Arısan E, Mehdizadehtapeh L, Onganer PU, Gürkan AÇ. 2023. The Use of Plant Steroids in Viral Disease Treatments: Current Status and Future Perspectives. European Journal of Biology. 82(1): 86–94.
- Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Vyas B. 2014. *Carica papaya* Linn: An Overview. International Journal of Herbal Medicine. 2(5): 1–8.
- Yuliasuti FY. 2021. Uji Aktivitas Ekstrak Bunga Pepaya Jantan sebagai Antidiare terhadap *Escherichia Coli*. Jurnal Jamu Kusuma. 1(1): 15–20.
- Yuslianti ER, Khaerunnisa R, Puti RI, Herawati H, Rahaju A, Ichwana DL *et al.* 2022. Peningkatan Pengetahuan Bahan Alam untuk Kesehatan Gigi Mulut Melalui Program Merdeka Belajar Kampus Merdeka. Berdikari: Jurnal Inovasi dan Penerapan Iptek. 10(1): 82–91.
- Zhang L, Shi Y, Liang B, Li X. 2024. An Overview of The Cholesterol Metabolism and its Proinflammatory Role in The Development of MASLD. Hepatology Communications. 8(5): 1–24.