

HEPATOSOMATIC INDEX (HSI) DAN DIAMETER HEPATOSIT MENCIT (*Mus musculus L.*) SETELAH PAPARAN EKSTRAK AIR BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*)

Perwitasari Wahyuningtyas, Agung Janika Sitasawi,
Siti Muflichatun Mardiaty

Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan
Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang
Jl. Prof. Soedarto, SH, tembalang, Semarang, 50275, Telp: (024)7474754; Fax
(024)76480923
Email: perwitas33 @ gmail.com

ABSTRAK

Biji pepaya merupakan salah satu bagian dari tanaman pepaya yang dapat dipergunakan sebagai obat tradisional. Tujuan penelitian ini adalah menguji pengaruh paparan ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap *Hepatosomatic Index* (HSI) dan diameter hepatosit mencit (*Mus musculus L.*). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan dengan 3 ulangan. P0 bahan uji berupa akuades, P1, P2, P3 berupa bahan uji ekstrak air biji pepaya dengan dosis masing-masing 1,4; 3,5; dan 7 mg/mL. Perlakuan diberikan secara oral selama 21 hari berturut-turut. Bobot badan mencit diukur setiap 7 hari sekali. Setelah perlakuan berakhir, mencit ditimbang kemudian dikorbankan dengan cara dislokasi leher dan hepar diambil melalui pembedahan. Selanjutnya, hepar ditimbang dan dibuat preparat dengan pewarnaan HE. Penentuan HSI diperoleh dari bobot hepar dan bobot badan. Pengukuran diameter hepatosit dilakukan dengan menggunakan fotomikrograf pada setiap sayatan 3 bidang pandang. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) pada taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis HSI pada kelompok perlakuan menunjukkan tidak berbeda nyata ($p > 0,05$). Analisis diameter hepatosit menunjukkan berbeda nyata ($p < 0,05$). Kesimpulan penelitian setelah paparan ekstrak air biji pepaya selama 21 hari adalah berpengaruh reversibel sehingga ukuran diameter hepatosit mencit mengalami peningkatan tetapi tidak mengubah nilai HSI.

Kata kunci: *Carica papaya*, HSI, diameter hepatosit

ABSTRACT

Papaya seeds were one part of the papaya plants that can be used as a traditional medicine. The purpose of this study was to test the effect of papaya seed extract (*Carica papaya L.*) to Hepatosomatic Index (HSI) and hepatocytes diameter of mice (*Mus musculus L.*). This study was an experimental study use Completely Randomized Design (CRD) that divided into 5 treatment groups with 3 replications. P0 test material in the form of aquadest, P1, P2, P3 in the form of papaya seeds extract test with dose respectively 1.4; 3.5; And 7 mg / mL. Treatment were administered orally for 21 consecutive days. The Body weights of mice were measured every 7 days. After treatment were terminated, the body weights of mice were measured and then sacrificed by dislocation of the neck and the liver were taken by surgery. Furthermore, the liver weights were measured and made histological preparations with HE staining. The determination of HSI were obtained from liver weights and body weights. The measurement of hepatocytes diameter were done by using photomicrograph at each incision 3 field of view. Data were analyzed by Analysis of Variance (ANOVA) at 95% confidence level. The analysis result of HSI in the treatment group showed that there were no significant difference ($p > 0,05$). The analisis of hepatocytes diameter of the treatment group showed significant difference ($p < 0.05$). It could be concluded that exposure of papaya seeds extract for 21 days was a reversible effects so that the hepatocytes diameter size of mice increases but didn't changed the HSI.

Keywords: *Carica papaya*, HSI, hepatocytes diameter

PENDAHULUAN

Penggunaan obat herbal menjadi salah satu pilihan untuk pencegahan, pengobatan, serta penambah daya tahan tubuh. Tanaman masih merupakan sumber utama dalam pencarian obat baru. Hal tersebut menjadi alasan bahwa pemanfaatan tanaman memiliki prioritas untuk diteliti mengingat bahan obat-obatan dari tanaman mempunyai keuntungan tersendiri. Beberapa keuntungannya yaitu toksisitasnya yang rendah, mudah diperoleh, harganya murah, serta efek samping yang ditimbulkan relatif rendah (Rusmiati, 2004).

Tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional dan penting untuk dijadikan bahan penelitian salah satunya adalah tanaman pepaya (*Carica papaya* L.). Kandungan kimia yang terdapat pada pepaya diantaranya adalah polisakarida, vitamin, mineral, enzim, protein, alkaloid, glikosida, lemak dan minyak, lektin, saponin, flavonoid, sterol (Krishna *et al.*, 2008).

Hasil Penelitian Siburian dkk. (2008) mengenai biji pepaya menunjukkan bahwa biji pepaya diduga mengandung senyawa bersifat antifertilitas. Penelitian yang dilakukan Uche-Nwachi *et al.* (2011) membuktikan bahwa ekstrak biji pepaya berpotensi untuk dijadikan bahan kontrasepsi bagi pria. Hal tersebut dapat terjadi karena ekstrak biji pepaya memiliki kemampuan untuk menekan proses spermatogenesis. Proses spermatogenesis tersebut dihambat oleh penekanan enzim esensial untuk sintesis testosteron dan estradiol yang diperlukan dalam produksi jumlah yang cukup dari spermatozoa untuk kebutuhan fertilitas pria. Venkateshwarlu *et al.* (2013) membuktikan bahwa ekstrak biji pepaya terbukti meningkatkan berat badan dan menormalkan kembali kadar glukosa darah. Ekstrak tersebut juga terbukti dapat menormalkan kadar SGOT/SGPT pada tikus diabetes secara signifikan dengan mekanisme meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta

pankreas atau meningkatkan *uptake* glukosa ke jaringan.

Lohiya *et al.* (2002) menyatakan bahwa zat-zat aktif yang terkandung dalam biji pepaya dapat berefek sitotoksik, sitostatis, anti androgen, atau berefek estrogenik. Efek sitotoksik dalam tubuh dapat diamati melalui struktur dan fungsi organ. Organ yang dapat dijadikan indikator terhadap senyawa-senyawa toksik salah satunya adalah hepar. Hepar atau hati merupakan organ yang sangat rentan terhadap pengaruh senyawa-senyawa kimia. Patologi hepar erat kaitannya dengan makanan dan minuman yang dikonsumsi oleh suatu individu. Perubahan struktur histologi pada hati dapat dipengaruhi oleh masuknya jumlah dan jenis senyawa tertentu ke dalam organ tersebut, karena senyawa-senyawa yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi di dalam tubuh (Guyton and Hall, 2008). Wulandari (2008) menyatakan bahwa hepar sering mengalami kerusakan akibat masuknya bahan toksik. Suplai darah ke hati sekitar 80% berasal dari saluran pencernaan, maka bahan-bahan toksik yang diabsorpsi usus akan dibawa ke hati melalui vena porta. Bahan toksik dapat menyebabkan bermacam-macam jenis efek toksik seperti steatosis, nekrosis, kolestasis, dan sirosis.

Sel-sel hepatosit pada hepar merupakan sel yang mempunyai aktivitas tinggi, sehingga mudah rusak, namun juga mempunyai sifat mudah beregenerasi dengan cara mitosis untuk menggantikan sel yang rusak. Kerusakan sel hepatosit ditandai dengan pembengkakan sel dan atrofi pada sel hepatosit akibat mitosis sel terhambat. Perubahan struktur sel yang berupa pembengkakan sel disebut sebagai perubahan degeneratif. Kerusakan degeneratif sifatnya reversibel yang artinya bisa diperbaiki apabila penyebabnya segera dihilangkan (Utari dan

Saraswati, 2009). Penelitian ini dilakukan untuk menguji efek paparan ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap *Hepatosomatic Index* (HSI) dan diameter hepatosit mencit (*Mus musculus* L.).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang diperlukan dalam penelitian ini adalah seperangkat kandang pemeliharaan dan perlengkapannya, neraca Ohaus, neraca analitik, pinset, jarum gavage, spuit volume 1 ml, cawan petri, tabung erlenmeyer, gelas ukur, kompor listrik (*hot plate*), gelas benda, blender, oven, tempat pakan dan tempat minum hewan uji, seperangkat alat bedah, botol flakon, seperangkat alat pembuatan preparat, dan mikroskop.

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah hewan uji berupa mencit (*Mus musculus* L.) betina galur Swiss Webster berumur 2,5 bulan. Bahan uji berupa biji pepaya lokal (*Carica papaya* L.) yang didapat dari daerah Gedawang, Banyumanik, Semarang, akuades, pellet, sekam, *Buffer Neutral Formalin* 10 %, alkohol (dengan konsentrasi 70-90%), parafin, xylol, toluol, canada balsam, albumin mayers, pewarna hematoxylin, pewarna eosin.

Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya

Biji pepaya yang diperoleh dengan cara memisahkan biji dari buah pepaya berasal dari satu pohon. Biji yang diperoleh, dicuci bersih dengan air mengalir. Setelah dicuci, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 45-50°C sampai kering. Biji yang telah kering, dibuat tepung dengan cara dihaluskan dengan blender, kemudian diayak. Tepung ditimbang sesuai dosis yang ditentukan untuk penyediaan sebagai larutan stok.

Menentukan Konsentrasi Bahan Uji

Dosis yang pernah diuji menggunakan hewan uji tikus adalah sebesar 10 mg/ekor dan 50 mg/ekor (Lohiya *et al.*,1994). Berdasarkan

Laurence and Bacharach (1964) menyatakan konversi dosis dari tikus ke mencit sebesar 0,14, sehingga dosis untuk mencit yang didapat adalah 1,4 mg, 3,5 mg dan 7 mg.

Cara Perlakuan Hewan Uji

Mencit betina dipelihara pada kandang terpisah dengan kepadatan 3 ekor per kandang, setelah diaklimasi dalam kondisi laboratorium selama 2 minggu. Pemberian pakan dan minum dilakukan *ad libitum*. Pemberian perlakuan oral dengan volume 0,5 ml per hewan uji pada sore hari (jam 15.00-selesai), selama 21 hari berturut-turut. Bobot badan mencit diukur setiap 7 hari sekali. Konsumsi pakan diukur setiap 3 hari sekali. Konsumsi minum diukur setiap 1 hari sekali. Penimbangan bobot mencit dilakukan dengan menggunakan neraca Ohaus dengan ketelitian 0,1 gram. Penimbangan dilakukan di awal perlakuan, setiap minggu, dan pada akhir perlakuan.

Pengukuran Hepatosomatic Index (HSI)

Mencit di dislokasi leher, kemudian dibedah dari bagian abdomen bawah untuk diambil organ hepar-nya pada akhir penelitian. Organ yang telah diambil kemudian dicuci dengan garam fisiologis setelah itu diukur bobotnya untuk mengetahui *Hepatosomatic Index* (HSI). *Hepatosomatic Index* sesuai dengan Dewi dkk. (2014) dihitung berdasarkan bobot hepar (g)/bobot badan (g)x100.

Pembuatan Preparat

Pembuatan preparat menggunakan metode parafin. Sampel organ setelah difiksasi kedalam botol flakon yang berisi larutan *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10%, selanjutnya dilakukan proses pencucian dengan alkohol 70%, dan dehidrasi alkohol bertingkat dan penjernihan. Proses dehidrasi dan penjernihan dengan cara memasukkan potongan jaringan kedalam alkohol bertingkat dan toluol. Proses infiltrasi parafin dilakukan

dengan cara memasukkan potongan jaringan ke dalam campuran toluol-parafin dengan perbandingan 2:1, 1:1, selama 30 menit, kemudian parafin murni I selama 30 menit, parafin murni II, dan parafin murni III selama 60 menit, setelah itu dilakukan penanaman jaringan (*embedding*). Proses selanjutnya adalah pemotongan organ dengan mikrotom dengan ketebalan 8 mikron, kemudian penempelan irisan pada gelas benda yang sebelumnya telah diolesi dengan albumin mayers, setelah itu pada bagian permukaan ditetesi sedikit aquades lalu dipanaskan di atas *hot plate* sehingga dapat menempel dengan sempurna, selanjutnya masuk pada proses pewarnaan hematoxylin dan eosin (Mardiati dan Saraswati, 2014).

Pengukuran Diameter Hepatosit

Pengukuran diameter hepatosit dilakukan dibawah fotomikrograf dengan perbesaran 400x dengan cara membagi penampang menjadi tegak lurus berdasarkan

garis horizontal (x) dan garis vertikal (y) apabila penampang hepatosit berbentuk bulat. Apabila penampang hepatosit berbentuk oval maka pengukuran diameter hepatosit dengan cara membagi penampang hepatosit secara tegak lurus berdasarkan jarak terdekat (y) dan jarak terjauh (x). Pengukuran menggunakan rumus $x+y/2$.

Analisis Data

Data *Hepatosomatic Index* (HSI) dan diameter hepatosit hepar yang didapat dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA dengan taraf signifikansi 5% dengan taraf kepercayaan 95%. Data diameter hepatosit dan HSI dianalisis menggunakan uji lanjut dengan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil *Analysis Of Varians* (ANOVA) pengaruh paparan ekstrak air biji pepaya terhadap HSI dan diameter hepatosit mencit tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Analisis rerata bobot badan, bobot hepar, HSI, dan diameter hepatosit

Variabel Ukur	Perlakuan			
	P0 $\bar{X} \pm SD$	P1 $\bar{X} \pm SD$	P2 $\bar{X} \pm SD$	P3 $\bar{X} \pm SD$
Bobot Badan (gr)	25,17 ^a ±0,45	27,77 ^a ±3,07	26,67 ^a ± 0,85	26,43 ^a ±1,50
Bobot Hepar (gr)	1,7 ^a ±0,11	1,54 ^a ±0,12	1,62 ^a ± 0,19	1,69 ^a ± 0,25
<i>Hepatosomatic Index</i> (%)	6,75 ^a ±0,58	5,56 ^a ±0,33	6,07 ^a ±0,81	6,37 ^a ±0,59
Diameter Hepatosit (µm)	25,99 ^a ±0,58	26,27 ^a ± 0,90	29 ^b ± 0,70	32,40 ^c ±1,43

Keterangan: Angka yang diikuti superskrip yang sama pada baris yang sama menunjukkan perbedaan tidak nyata ($p>0,05$).

P0 : kelompok kontrol dengan akuades 0,5 ml

P1 : kelompok perlakuan bahan uji konsentrasi 1,4 mg/0,5 ml

P2 : kelompok perlakuan bahan uji konsentrasi 3,5 mg/0,5 ml

P3 : kelompok perlakuan bahan uji konsentrasi 7 mg/0,5 ml

Berdasarkan hasil ANOVA bobot badan (Tabel 1.) menunjukkan bahwa bahan uji yang diberikan memberikan pengaruh yang tidak signifikan ($p>0,05$) terhadap bobot badan mencit. Rerata bobot badan mencit dari yang

paling tinggi ditunjukkan pada perlakuan P1 (27,77±3,07), P2 (26,67±0,85) selanjutnya P3 (26,43±1,50), dan P0 berkisar antara 25,17±0,45. Hasil analisis rerata bobot badan pada semua perlakuan menunjukkan bahwa

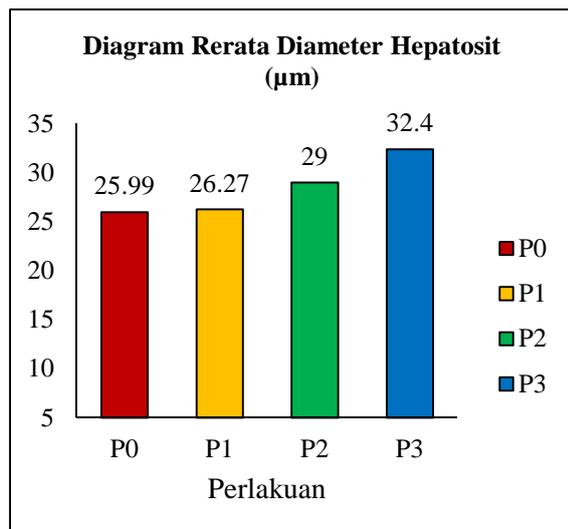
pemberian bahan uji tidak mempengaruhi pertambahan bobot badan. Kisaran bobot badan dalam penelitian ini masih memenuhi kriteria normal. Smith dan Mangkoewidjojo (1988) menyatakan bobot badan mencit betina dewasa pada umumnya berkisar 18-35 g. Hasil penelitian dapat diartikan bahwa paparan ekstrak air biji pepaya tidak menyebabkan pertambahan bobot badan yang signifikan. Hasil penelitian ini diperkuat dengan penelitian Siburian dkk. (2008) yang menjelaskan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya pada mencit betina selama 10 hari dalam tahap prakopulasi dengan dosis 10 mg/kg BB, 50 mg/kg BB dan 75 mg/kg BB menunjukkan paparan tersebut tidak berpengaruh nyata terhadap berat badan.

Berdasarkan hasil ANOVA (Tabel 1.) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya tidak berpengaruh ($p>0,05$) terhadap bobot hepar hewan uji. Hasil analisis rerata bobot hepar pada semua perlakuan menunjukkan bahwa pemberian bahan uji tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap bobot hepar hewan uji. Rerata bobot hepar dari masing-masing kelompok yaitu sebagai berikut P0 ($1,7\pm 0,11$), P1 ($1,54\pm 0,12$), P2 ($1,62\pm 0,19$), dan P3 ($1,69\pm 0,25$). Hasil analisis data menunjukkan bahwa rerata bobot hepar hewan uji pada seluruh kelompok perlakuan tersebut masih dalam kisaran yang normal. Rogers and Renee (2012) menyatakan bahwa berat hepar mencit berkisar antara 1,5-2 gr.

Berdasarkan hasil ANOVA (Tabel 1.) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya tidak berpengaruh ($p>0,05$) terhadap HSI. Hasil analisis HSI pada semua perlakuan dari yang tertinggi ditunjukkan oleh perlakuan kelompok P0 dengan rata-rata ($6,75\pm 0,58$), kemudian perlakuan kelompok P3 ($6,37\pm 0,60$), selanjutnya P2 ($6,07\pm 0,81$), dan P1 ($5,56\pm 0,33$). Nilai HSI dipengaruhi oleh bobot badan dan bobot hepar hewan uji. Affandi dkk. (2005) menyatakan bahwa nilai HSI perlu diketahui karena hepar secara umum berfungsi sebagai metabolisme nutrisi dan zat lain yang masuk ke dalam tubuh, serta tempat memproduksi cairan empedu. Nilai HSI dari

hasil penelitian menunjukkan tidak berbeda nyata antar perlakuan ($p>0,05$). Rust (2002) menyatakan bahwa perubahan bobot, fisiologis, dan morfologis hepar berkaitan dengan pakan yang dikonsumsi, kesehatan, dan asupan zat toksik dalam tubuh hewan. Hasil menunjukkan bahwa pemberian pakan dan bahan uji dengan konsentrasi yang diberikan tersebut diduga tidak berpengaruh nyata terhadap bobot badan dan bobot hepar, dan juga menggambarkan bahwa bahan uji diduga tidak bersifat toksik karena salah satu fungsi hepar adalah untuk menetralkan zat racun yang masuk ke dalam tubuh.

Berdasarkan hasil ANOVA (Tabel 1.) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya berpengaruh terhadap peningkatan ukuran diameter hepatosit mencit. Hasil analisis diameter hepatosit mencit menunjukkan terdapat perbedaan nyata ($p<0,05$) terhadap rerata diameter hepatosit mencit pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ataupun antar kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak air biji pepaya. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa perlakuan kelompok P0 tidak berbeda nyata dengan kelompok P1 tetapi berbeda nyata dengan kelompok P2 dan P3, sedangkan kelompok P2 berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P0, P1, dan P3. Perlakuan pada kelompok P3 berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P0, P1, dan P2. Diameter dari yang paling lebar terdapat pada kelompok perlakuan P3 ($32,40\pm 1,43$), kemudian P2 ($29\pm 0,70$), selanjutnya P1 ($26,27\pm 0,89$), dan yang paling rendah adalah P0 dengan rata-rata $25,99\pm 0,58$. Hasil perbandingan diameter hepatosit mencit pada setiap perlakuan disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram rerata peningkatan diameter hepatosit mencit pada seluruh kelompok perlakuan setelah paparan ekstrak air biji pepaya selama 21 hari.

Jumlah hepatosit tidak dihitung dalam penelitian ini, sehingga diduga tidak semua hepatosit mengalami peningkatan ukuran. Peningkatan rerata ukuran diameter hepatosit dalam setiap kelompok perlakuan (Gambar 1.) diduga dapat diartikan sebagai salah satu gejala awal terjadinya kerusakan sel yang diawali oleh pembengkakan sel. Price and Wilson (2005) menyatakan bahwa hepatosit akan mengalami pembengkakan jika terjadi osmosis, sehingga air dari luar sel dapat masuk ke dalam sel hepar. Osmosis dapat terjadi bila ada senyawa khusus yang berada dalam tubuh yang memiliki tekanan yang lebih rendah daripada suasana dalam sel, sehingga air akan masuk dari luar sel ke dalam sel, menyebabkan sel akan mengalami pembengkakan.

Pembengkakan sel yang sering dijumpai terjadi karena adanya penimbunan cairan yang ada di dalam sitoplasma sel, hal tersebut dapat disebabkan karena gangguan pada pengaturan cairan sel, yang antara lain disebabkan karena adanya kerusakan pada membran sel akibat zat toksik. Akibat gangguan pengaturan cairan dalam sel mengakibatkan adanya influks air ke dalam sel, akibatnya sebagian organela seperti retikulum endoplasma, mitokondria berubah menjadi kantong-kantong yang berisi air, sehingga pada pengamatan dibawah mikroskop

terlihat sel membesar dengan gambaran vakuola pada sitoplasma sel (Dewi dan Saraswati, 2009).

Mekanisme terjadinya pembengkakan sel yaitu dalam cairan tubuh terdapat berbagai macam elektrolit, baik yang berada di luar sel maupun berada di dalam sel. Untuk menjaga kestabilan lingkungan internal sel, maka keseimbangan ion Na^+ dan K^+ di dalam dan di luar sel harus terjaga. Sel harus mengeluarkan energi metabolik untuk memompa ion Na^+ keluar dari sel. Jika terjadi kerusakan sel, maka sel tidak mampu memompa ion Na^+ keluar dari sel, akibatnya yaitu terjadinya influks air ke dalam sel karena terjadi osmosis yang berakibat pada perubahan struktur sel yang berupa pembengkakan sel (Dewi dan Saraswati, 2009).

Maulida dkk. (2013) menyatakan bahwa perubahan struktur sel hepar dapat bersifat *reversible* dan *irreversible*. Dewi dan Saraswati (2009) menyatakan bahwa perubahan struktur sel yang berupa pembengkakan sel disebut sebagai perubahan degeneratif. Kerusakan degeneratif sifatnya *reversible*. Perubahan struktur sel degeneratif merupakan perubahan yang bersifat *reversible* dimana sel kembali ke struktur normal sehingga menyebabkan bobot hepar dan HSI tidak berbeda nyata sehingga dapat diartikan bahwa mekanisme tersebut diduga terjadi dalam penelitian ini.

Kerusakan hepatosit ditandai dengan adanya degenerasi sel. Tamad dkk. (2011) menyatakan bahwa degenerasi merupakan cedera karena toksik dan dapat menyebabkan pembengkakan atau edema hepatosit. Degenerasi sel dapat berupa degenerasi parenkimatosa, hidropik dan melemak. Utomo dkk. (2012) menyatakan bahwa degenerasi parenkimatosa merupakan degenerasi paling ringan yang ditandai dengan adanya terjadi pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma. Degenerasi ini bersifat *reversible* karena hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat gangguan oksidasi. Sel yang terkena jejas tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan sel mengalami pembengkakan. Degenerasi

hidropik merupakan derajat kerusakan yang lebih berat, tampak vakuola yang terisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Degenerasi tersebut bersifat reversibel meskipun tidak menutup kemungkinan bisa menjadi irreversibel apabila penyebab cederanya menetap.

Maulida dkk. (2013) menyatakan bahwa degenerasi yang berlangsung secara terus-menerus akan menyebabkan kerusakan sel yang ditandai dengan kematian sel secara permanen yang disebut nekrosis. Andreas dkk. (2015) menyatakan bahwa hepatosit yang mengalami degenerasi lemak tampak sebagai sel yang memiliki vakuola kecil (mikrovesikular) di sitoplasma pada tahap awal dan akan berkembang menjadi vakuola yang berukuran lebih besar (makrovesikular) sehingga menekan nukleus ke tepi. Amalia (2009) menyatakan bahwa nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada makhluk hidup terlihat pada perubahan mikroanatominya. Inti sel menjadi lebih padat (piknotik) dan dapat hancur bersegmen segmen (karioreksis) kemudian sel menjadi esinofilik.

Naggayi *et al.* (2015) menyatakan terdapat beberapa senyawa pada biji pepaya yang dapat larut dalam air adalah saponin, tanin, flavonol, glikosida, terpenoid, alkaloid, pereduksi gula, asam amino, lemak, protein, fenol, vitamin, sterol, dan triterpenes tetapi kandungan senyawa yang paling dominan dalam biji pepaya adalah alkaloid, tanin, dan saponin. Nurqolbiah dkk. (2014) menyatakan bahwa metabolit sekunder yang diduga juga dapat menyebabkan kerusakan seluler hepatosit adalah saponin dan alkaloid. Bogoriani (2015) menyatakan bahwa saponin diduga toksik terhadap mamalia tergantung pada konsentrasi dan jalur perlakuannya. Saponin ini dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah dan iritasi gastrointestinal sehingga dapat mengganggu lingkungan ekstra sel dari sel hepatosit. Khan (2007) menyatakan bahwa alkaloid merupakan metabolik yang bersifat toksik, salah satu alasan yang menyebabkan alkaloid ini bersifat toksik dikarenakan alkaloid

memerlukan waktu yang lama untuk dapat diekskresikan dan dimetabolisme, sehingga kontak alkaloid dan sel-sel hepar menjadi lebih lama dan merusak sel-sel hepar. Lengkong dkk. (2013) menyatakan bahwa paparan alkaloid dengan konsentrasi tinggi dan periode pemberian lama maka akan menyebabkan pembesaran sel akibat akumulasi lipid. Bouzidi *et al.* (2011) menyatakan bahwa alkaloid dapat menimbulkan gambaran histopatologi berupa hepatosit yang mengalami nekrosis pada area sentrilobular, dan dilatasi pada vena sentralis, tetapi pada penelitian ini dosis yang diberikan diduga belum mampu menyebabkan kerusakan permanen hepatosit.

Tannin juga merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam ekstrak air biji pepaya yang diduga mempengaruhi peningkatan ukuran rerata diameter hepatosit mencit setelah paparan ekstrak air biji pepaya pada kelompok perlakuan tertinggi. Ismarani (2012) menyatakan bahwa tannin digunakan untuk mengendapkan protein, yang menghambat dalam penyerapan gizi. Asupan besar tannin dapat menyebabkan kerusakan hepar. Ajizah (2004) menyatakan bahwa tannin diduga dapat mengkerutkan membran sel sehingga mengganggu permeabilitas membran sel untuk menjaga keseimbangan ion Na^+ dan K^+ di dalam sel, akibatnya terjadi pembengkakan sel.

Peningkatan diameter hepatosit diduga bukan merupakan suatu tanda kerusakan permanen hepatosit dikarenakan adanya kerusakan permanen hepatosit seharusnya diikuti oleh penurunan atau kenaikan bobot badan dan bobot organ yang signifikan terhadap suatu individu. Eriadi dkk. (2016) menyatakan bahwa berat relatif organ hepar merupakan petunjuk yang sangat peka terhadap efek toksik di dalam hepar. Lu (1995) menyatakan bahwa peningkatan bobot organ juga merupakan suatu kriteria paling peka untuk toksisitas. Data bobot badan dan bobot hepar menunjukkan perbedaan yang tidak nyata pada seluruh kelompok perlakuan, hal ini dapat diartikan bahwa bahan

uji tidak menyebabkan adanya proses degenerasi permanen.

Pembengkakan diduga dapat terjadi karena adanya vakuola pada sel. Adanya vakuola dalam sel diduga dapat diartikan bahwa terdapat akumulasi hasil metabolisme hepatosit yang tersimpan di dalam sel. Saraswati *et al.* (2013) menyatakan bahwa vakuola merupakan tempat penyimpanan hasil metabolisme hepatosit sebelum di distribusikan ke jaringan lain. Sulistianto (2004) menyatakan bahwa hepar merupakan organ yang rentan mengalami kerusakan oleh zat-zat toksik. Hepar juga dikenal sebagai organ yang memiliki daya regenerasi yang cepat. Price and Wilson (2005) menyatakan bahwa gangguan suatu sel karena rangsang tertentu akan memunculkan mekanisme adaptasi apabila rangsang dihentikan ataupun terjadi reaksi pemulihan. Reaksi pemulihan atau regenerasi sel memungkinkan sel dapat kembali seperti keadaan sebelumnya. Berdasarkan hasil yang didapatkan, analisis rerata diameter hepatosit setelah paparan ekstrak air biji pepaya pada konsentrasi tertinggi dapat diartikan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan tetapi masih aman untuk digunakan dalam dosis 7 mg/ekor. Hal tersebut dapat disebabkan karena daya regenerasi hepar.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya berpengaruh secara reversibel sehingga ukuran diameter hepatosit mengalami peningkatan tetapi tidak mengubah nilai HSI.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajizah, A. 2004. Sensitivitas *Salmonella typhimurium* Terhadap Ekstrak Daun *Psidium guajava* L. *Jurnal Bioscientiae*. 1(1): 31-38.
- Amalia, N. 2009. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Valerian (*Valeriana Officinalis*) terhadap Hepar Mencit BALB/C. *Karya Tulis Ilmiah*. Semarang:

Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang.

- Andreas, H., H.F. Trianto, M.I. Ilmiawan. 2015. Gambaran Histologis Regenerasi Hati Pasca Penghentian Pajanan Monosodium Glutamat pada Tikus Wistar. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura*. 3(1):29-36.
- Bogoriani, N.W. 2015. Saponin Daun Andong (*Cordyline terminalis kunth*) Menurunkan Kolesterol Plasma Dengan Meningkatkan Ekskresi Kolesterol dan Asam Empedu Feses pada Tikus Wistar serta Membentuk Kompleks dengan Kolesterol. *Skripsi*. Universitas Udayana Denpasar.
- Bouzidi, A., N. Mahdeb, N. Kara. 2011. Toxicity studies of alkaloids of seeds of datura stramonium and synthesis alkaloids in male rats. *J. Med. Plant. Res.* 5(15):3421-3431.
- Dewi, U.K., T.R. Saraswati. 2009. Efek rebusan daun tapak dara pada dosis dan frekuensi yang berbeda terhadap kerusakan dan akumulasi glikogen pada hepar mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Bioma*. 1(11):1-5.
- Dewi, M.K., U.A. Lantika, S. Ahmad. 2014. Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Distribusi Lemak Tubuh pada Tikus Jantan Galur Wistar Model Obesitas. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Sains, Teknologi, dan Kesehatan*. 4(1): 81-88.
- Eriadi, A., H. Arifin, Nirwanto. 2016. Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaie nodorata* (L) R.M.King & H.Rob) pada mencit putih jantan. *Jurnal Farmasi Higea*. 2(8):122-132.
- Guyton, A.C, J.E. Hall. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, edisi ke-11. Jakarta: EGC. Hlm. 881-883.
- Ismarani. 2012. Potensi Senyawa Tannin Dalam Menunjang Produksi Ramah

- Lingkungan. *Jurnal Agribisnis Pengembangan Wilayah (CEFARS)*. 2(3): 46-55.
- Khan, H. 2007. Vinca alkaloids-Periwinkle Vine. Interscience. *Online*. <http://www3.interscience.wiley.com>. Diakses pada tanggal 16 Agustus 2017.
- Krishna, K.L., M. Paridhavi, J.A. Patel. 2008. Review on Nutritional, Medicinal, and Pharmacological Properties of Papaya (*Carica papaya* L.). *Journal Natural Product Radiance*. 7(4): 364–73.
- Kusumawati, D. 2004. Bersahabat dengan Hewan Coba. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Laurence, D.R., A.L. Bacharach. 1964. Evaluation Of Drug Activities: Pharmacometrics. London: Academic Press.
- Lengkong, A.B., C. Kairupan, M.F. Durry. 2013. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diinduksi CCL4 dan Diberi Air Rebusan Tanaman Cakar Ayam (*Selaginella doederleinii* Hieron). *Jurnal e-Biomedik*. 2(1): 940-945.
- Lohiya, N.K., R.B. Goyal, D. Jayaprakash, A.S. Ansari, S. Sharma, 1994. Antifertility Effects of Aqueous Extract of *Carica papaya* Seeds in Male Rats. *Journal Planta Med*. 60(5): 400-404.
- Lohiya, N.K., B. Manivannan, P.K. Mishra, S. Sriram, S.S. Bhande, S. Panerdoss. 2002. Chloroform Extrac of *Carica papaya* Seed Induces Long – Term Reversible Azoospermia In Langur Monket. *Asian Journal Androl*. 4 (1): 17-26.
- Lu, F.C. 1995. Toksikologi Dasar; Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko, edisi ke-2. Jakarta: UI Press.
- Mardiati, S.M., T.R. Saraswati. 2014. Buku Penuntun Praktikum Mikroteknik Hewan. Semarang: Fakultas Sains dan Matematika Jurusan Biologi Universitas Diponegoro Semarang.
- Maulida, A., S. Ilyas , Hutahaeans. 2013. Pengaruh pemberian vitamin c dan e terhadap gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (msg). *Jurnal Saintia Biologi*. 1(2):15-20.
- Naggayi, M., M. Nozmo, I. Ezekiel. 2015. The Protective Effects of Aqueous Extract on *Carica papaya* seeds in Paracetamol Induced Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. *Journal African Health Sciences*. 15 (2): 598-605.
- Nurqolbiah, E., I. Kusharyanti, S.N. Nurbaeti. 2014. Uji toksisitas fraksi air Impatiens balsamina pada tikus betina galur Sprague dawley. *Jurnal Pharm Sci Res*. 1(1):16-29.
- Price, S.A., L.M. Wilson. 2005. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Rogers A.B., Z.D. Renee. 2012. Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas. USA: Elsevier Inc. Hlm. 193-196.
- Rusmiati, L. A. 2004. Struktur Histologis Organ Hepar dan Ren Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan Setelah Perlakuan Dengan Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.). *Jurnal Bioscientiae*. 1 (1): 23-30.
- Rust, M.B. 2002. Nutritional Physiology. In: Halver, J.E., R.W. Hardy(eds.). Fish nutrition. USA: Academic Press. Hlm: 822.
- Sibirian, J., J. Marlina, A. Johari, 2008. Pengaruh Ekstrak Bii Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Tahap Prakopulasi

- Terhadap Fungsi Reproduksi Mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster Betina. *Laporan Penelitian*. PS Pendidikan Biologi Jurusan Pendidikan MPA FKIP Universitas Jambi.
- Smith, J. B., S. Mangkoewidjojo. 1998. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia. Hlm. 228-233.
- Sulistianto, D.E., M. Hartini, N.S. Handjani. 2004. Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl] terhadap struktur histologis hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) setelah perlakuan dengan karbon tetraklorida (CCl₄) secara oral. *Jurnal Biosmart*. 2(6):91-98.
- Tamad, F.S.U., Z.S. Hidayat, H. Sulistiyo. 2011. Gambaran Histopatologi Hepatosit Tikus Putih Setelah Pemberian Jintan Hitam Dosis 500mg/Kgbb, 1000mg/Kgbb, dan 1500mg/Kgbb Selama 21 Hari (Subkronik). *Mandala of Health*. 5(3):1-5.
- Uche-Nwachi, E.O., C.V. Mitchell., C. Mc Ewen. 2011. Stereodogenic Enzyme Histochemistry in the Testis of Sprague Dawley Rats Following the Administration the Water Extracts from Carica Papaya Seed. *Africa Journal Tradir Complement Altern Med*. 8(1): 69-78.
- Utari, K.D., T.R. Saraswati. 2009. Efek Rebusan Daun Tapak Dara pada Dosis dan Frekuensi yang Berbeda terhadap Kerusakan dan Akumulasi Glikogen pada Hepar Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Bioma*. 11(1): 1-5.
- Utomo, Y.,A. Hidayat, M. Dafib, F.A. Sasi. 2012. Studi Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Pemanis Buatan. *Jurnal MIPA UNNES*. 35(2):122-129.
- Venkateshwarlu, E., P. Dileep, R.K. Reddy, P. Sandhya. 2013. Evaluation of Antidiabetic Activity of Carica papaya Seeds on Streptozocin Induced Type-II Diabetic Rats. *Journal of Advanced Scientific Research*. 4(2): 38-41.
- Wulandari, R. 2008. Pengaruh Penambahan Yeast pada Pemberian Lamtoro Merah (*Acacia villosa*) terhadap Histopatologi Hati Tikus. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.