

## Efek Ekstrak Daun Pepaya Jepang terhadap Kadar Kolesterol, Morfometri, dan Histologi Hepar Mencit Hiperkolesterolemia

### *The Effects of Japanese Papaya Leaf Extract on Cholesterol Levels, Morphometry, and Liver Histology of Hypercholesterolemic Mice*

Ainin Nadiroh\*, Dyah Hariani

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya

\*e-mail: aininnadiroh03@gmail.com

**Abstrak.** Daun pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) diduga memiliki senyawa bioaktif berpotensi menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki kerusakan hepar. Tujuan penelitian ini mengetahui efek pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap kadar kolesterol, morfometri, dan struktur histologi hepar mencit hiperkolesterolemia. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Dosis ekstrak daun pepaya Jepang yang digunakan yakni 11,2; 16,8; 22,4; dan 28 mg/20 g BB. Data warna dan permukaan hepar dianalisis deskriptif. Data kadar kolesterol, berat, dan diameter hepar dianalisis menggunakan uji ANOVA. Data struktur histologi hepar dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Hasil penelitian menunjukkan warna maupun permukaan hepar kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang adalah normal berwarna merah kecoklatan dan permukaannya rata halus. Terdapat efek pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kadar kolesterol sangat signifikan ( $P < 0,005$ ), berat hepar ( $P < 0,001$ ), diameter hepar ( $P < 0,000$ ), dan penurunan tingkat kerusakan sel hepar mencit hiperkolesterolemia ( $P < 0,041$ ). Simpulan penelitian ini pemberian ekstrak daun pepaya Jepang menurunkan kadar kolesterol juga memperbaiki kerusakan hepar dan dosis terbaiknya adalah 28 mg/20 g BB.

**Kata kunci:** Hiperkolesterolemia; *Cnidioscolus aconitifolius*; Kadar Kolesterol; Morfometri Hepar; Histologi Hepar

**Abstract.** Japanese papaya leaves (*Cnidioscolus aconitifolius*) are thought to have bioactive compounds that potential to reduce cholesterol levels and repair liver damage. The purpose of this study was to determine the effect of giving Japanese papaya leaf extract on cholesterol levels, morphometry, and liver histological structure of hypercholesterolemic mice. This study used a completely randomized design with 6 treatments and 4 replications. The doses of Japanese papaya leaf extract used were 11.2; 16.8; 22.4; and 28 mg/20 g BW. The data of color and liver surface were analyzed descriptively. The data of cholesterol levels, weight, and liver diameter were analyzed using the ANOVA test. The data of liver histological structure was analyzed using the *Kruskal Wallis* test. The results showed that the color and liver surface of the treatment group of Japanese papaya leaf extracts were normal brownish-red and flat smooth. There was a very significant effect of giving Japanese papaya leaf extract on cholesterol levels ( $P < 0.005$ ), liver weight ( $P < 0.001$ ), liver diameter ( $P < 0.000$ ), and reduced the level of damage to hypercholesterolemic mice's liver cells ( $P < 0.041$ ). The conclusion of this study is Japanese papaya leaf extract reduces cholesterol levels, repair liver damage, and the best dose is 28 mg/20 g BW.

**Keywords:** Hypercholesterolemia; *Cnidioscolus aconitifolius*; Cholesterol Levels; Liver Morphometry; Liver Histology

## PENDAHULUAN

Keberadaan restoran makanan cepat saji semakin semarak di kota-kota besar di Indonesia sehingga lebih banyak disukai remaja seperti *fried chicken*, *french fries*, pizza, burger, donat, dan *soft drink* (Rahmi, 2016) yang tinggi gula dan lemak, serta rendah serat dan vitamin (Bonita dan Fitrianti, 2017). Pola makan tinggi lemak tersebut disebut juga dengan diet aterogenik (Ismiranda dan Dewi, 2017). Diet aterogenik secara terus menerus dapat menyebabkan kadar kolesterol total darah meningkat dan memicu terjadinya hiperkolesterolemia yang dapat menimbulkan gangguan pada hepar (Firmansyah dkk., 2017). Akibat kandungan lemak berlebih dalam darah dapat memicu terjadinya peningkatan radikal bebas dan menurunkan aktivitas antioksidan sehingga menimbulkan stres oksidatif. Hiperkolesterolemia menyebabkan terjadinya pelemakan di sel hepar berupa vakuola lemak diikuti oleh adanya vakuola berisi air (Dede dkk., 2019) hingga terjadi nekrosis bahkan sirosis

(Dewi dkk., 2018). Hal tersebut dapat mengganggu fungsi hepar sebagai tempat metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Chiu *et al.*, 2020).

Kerusakan hepar dapat dilihat dari perubahan morfometrinya seperti bertambahnya berat hepar (Csonka *et al.*, 2017) dan perubahan struktur histologi hepar (Dewi dkk., 2018). Untuk memperbaiki kerusakan yang ditimbulkan akibat hiperkolesterolemia baik secara morfometrik maupun struktur histologi hepar perlu pemberian obat-obatan penurun kadar kolesterol. Namun, tingginya harga obat sintesis dan adanya efek samping yang merugikan kesehatan memicu masyarakat untuk memilih mengkonsumsi bahan-bahan alami yang mengandung bioaktif bersumber dari tanaman herbal. Banyak tanaman herbal yang dapat dijadikan alternatif dalam mengobati penyakit karena dinilai relatif lebih aman, memiliki efek samping yang rendah, dan mudah ditemukan di sekitar lingkungan (Ningsih, 2016).

Pada saat ini masyarakat banyak yang sadar akibat hiperkolesterolemia dapat mengakibatkan kerusakan hepar. Untuk itu penderitanya beralih mengkonsumsi beberapa tanaman herbal seperti belimbing wuluh, sirih merah, daun katuk, daun sirih, dan daun kelor yang dapat menurunkan kadar kolesterol (Tjong dkk., 2021). Apabila kadar kolesterolnya dapat diturunkan, maka kerusakan hepar dapat dikurangi dan mungkin hepar dapat kembali seperti semula. Salah satu tanaman herbal yang juga dapat digunakan sebagai penurun kadar kolesterol adalah tanaman pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) (Olaniyan *et al.*, 2017). Tanaman pepaya Jepang mengandung senyawa bioaktif daun pepaya Jepang mengandung flavonoid (23,72%), alkaloid (17,45%), saponin (12,49%), tannin (5,72%) (Obichi, *et al.*, 2015) dan memiliki aktivitas sebagai antioksidan, hepatoprotektif (Kuri-Garcia *et al.*, 2017), antibakteri maupun antiinflamasi (Achi *et al.*, 2015). Flavonoid dapat menurunkan kadar kolesterol berlebih dalam darah (Naomiyah, 2019) juga dapat mencegah kerusakan sel dengan cara inhibisi proses oksidasi (Ekawati dkk., 2017).

Beberapa penelitian kelompok hewan uji coba yang diberi diet aterogenik seperti kuning telur burung puyuh memiliki kadar kolesterol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi pakan standard (Umami dkk., 2016). Penelitian Pratiwi dkk. (2015) menyatakan pemberian diet aterogenik yang terdiri dari kolesterol 2% dari kuning telur, lemak kambing 5%, dan asam folat 0,2% selama 5 minggu sebanyak 20 g/ekor/hari meningkatkan kadar kolesterol total dari tikus jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Menurut Cantika dkk. (2019) pemberian telur puyuh dengan dosis 10 mg/kgBB selama 52 hari juga berpengaruh terhadap peningkatan kadar kolesterol pada tikus. Ekstrak daun pepaya Jepang diduga berpotensi menurunkan kadar kolesterol akibat diet aterogenik. Hasil penelitian Olaniyan *et al.* (2017) menunjukkan ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis 400 mg/kgBB yang diberikan selama 7 hari pada kelinci terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol 33 mg/dL (awal 122 mg/dL menjadi 89 mg/dL) dan mendekati normal. Adapun kadar kolesterol normal tikus berkisar 47,03 mg/dL - 73,53 mg/dL (Castro *et al.*, 2009; Imanningsih *et al.*, 2014; Ermayanti dkk., 2018). Osuocha *et al.* (2020) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun pepaya Jepang dosis 800 mg/kgBB yang diberikan selama 28 hari menghasilkan kadar kolesterol total tikus lebih rendah (64,23 mg/dL) daripada kontrol positif (83,56 mg/dL) dan mendekati normal, karena kadar kolesterol tikus yang normal berkisar 10-54 mg/dL (Ratnayanti, 2011; Saputri dkk., 2017). Namun dalam penelitian keduanya masih belum banyak yang mengungkapkan efeknya dalam memperbaiki morfometri dan tingkat kerusakan struktur histologi hepar akibat hiperkolesterolemia. Oleh sebab itu, penelitian tentang pengaruh dosis ekstrak daun pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) terhadap kadar kolesterol, morfometri dan struktur histologi hepar mencit (*Mus musculus* L.) akibat pemberian diet aterogenik perlu dilakukan. Efek pemberian ekstrak daun pepaya Jepang dengan dosis tertentu terjadi penurunan kadar kolesterol dan perbaikan morfometri dan tingkat kerusakan struktur histologi hepar yang banyak akibat hiperkolesterolemia merupakan kebaharuan dari penelitian ini.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian eksperimen ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap terdiri atas 6 perlakuan yakni kontrol negatif (pakan pur) (kelompok A), kontrol positif (diet aterogenik + pakan pur) (kelompok B), dan perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dosis 11,2 (kelompok C); 16,8 (kelompok D); 22,4 (kelompok E); dan 28 mg/20 g BB (kelompok F) + diet aterogenik + pakan pur. Masing-masing perlakuan diulang 4 kali.

Penelitian dilaksanakan selama 3 bulan pada bulan November 2020 hingga Januari 2021. Penelitian perlakuan diet aterogenik, pemberian ekstrak daun pepaya Jepang, dan pemeriksaan kadar kolesterol darah dilakukan di Laboratorium Fisiologi Jurusan Biologi, FMIPA, UNESA. Pembuatan

preparat histologi hepar mencit dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga. Pengamatan morfometri dan histologi hepar mencit dilaksanakan di Laboratorium Struktur dan Perkembangan Jurusan Biologi, FMIPA, UNESA.

Daun pepaya Jepang yang digunakan nodus 5 sampai 15, berwarna hijau dalam keadaan sehat. Daun pepaya Jepang dicuci bersih, ditiriskan dan dioven dengan suhu 60°C selama 1 x 24 jam, diblender untuk mendapatkan simplisia dan ditimbang. Simplisia dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan kurun waktu 3 hari. Perendaman pertama dilakukan selama 1 x 24 jam dengan perbandingan serbuk dan pelarut 1:3, kemudian dilakukan penyaringan. Perendaman kedua dan ketiga dengan perbandingan serbuk dan pelarut 1:2, masing-masing selama 1 x 24 jam, kemudian dilakukan penyaringan dan diekstraksi menggunakan *rotary vacuum evaporator heating bath* B-491 dengan suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental dan dilakukan penimbangan dosis ekstrak yang akan dilarutkan yaitu 11,2 mg, 16,8 mg, 22,4 mg, dan 28 mg. Masing-masing dosis dilarutkan dengan *Natrium-Carboxymethyle Cellulose* (Na-CMC) 1% sebanyak 0,5 ml. Setiap 3 hari sekali dilakukan penimbangan dan pengenceran dosis ekstrak agar kandungan bioaktif dalam ekstrak tetap konstan (Tjahjani, 2015).

Mencit yang digunakan yakni galur *Swiss* berjenis kelamin jantan dengan berat badan 25-30 gram dan berjumlah 24 ekor dalam satu populasi diaklimasi selama 7 hari. Kondisi mencit sehat yaitu mata jernih, rambut normal berwarna putih bersih, bertingkah laku normal dan tidak ditemukan cacat tubuh (Wulansari dkk., 2017). Mencit dikelompokkan menjadi enam kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas empat ekor dan ditempatkan di kandang bak plastik berukuran 38 x 31 x 13 cm dengan penutup ram kawat. Mencit diberi pakan pur Hi-Pro-Vite 511 yang mengandung 21-23% protein kasar sebanyak 3-4 g/hari dan air minum secara *ad libitum*.

Pemberian perlakuan diet aterogenik berupa kuning telur puyuh mentah sebanyak 0,5 ml/hari selama 44 hari pada semua kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol negatif secara per oral menggunakan jarum sonde (Umami dkk., 2016). Semua kelompok perlakuan diberi pakan Hi-Pro-Vite 511 yang mengandung 21-23% protein kasar sebanyak 3-4 g/hari dan air minum secara *ad libitum* (Ifora dkk., 2017).

Berat badan mencit ditimbang pada hari ke-0 dan 30 untuk semua kelompok penelitian. Pemberian ekstrak daun pepaya dengan dosis 11,2; 16,8; 22,4; dan 28 mg/20 g BB dilakukan per oral pada kelompok perlakuan selama 14 hari yaitu dari hari ke-30 sampai dengan hari ke-44 (Ezebuio *et al.*, 2020).

Mencit pada semua kelompok penelitian hari ke-0, 30, dan 45 diambil darahnya dibagian ekor dengan melukai bagian pembuluh vena di ekor menggunakan lanset dan darah yang ke luar diteteskan pada striptest yang telah terpasang di alat *Glucose, Cholesterol, Uric Acid* (GCU) dan ditunggu 150 detik hingga muncul angka kadar kolesterol darah. Hasil pengukuran kemudian dicatat. *Striptest* yang telah digunakan dibuang untuk diganti dengan *striptest* baru dan dipasang ke GCU untuk pemeriksaan mencit selanjutnya (Kusuma *et al.*, 2015; Umami dkk., 2016).

Pengambilan organ hepar dilakukan pada hari ke-45 dengan melakukan nekropsi pada semua kelompok penelitian. Nekropsi diawali dengan pembiusan mencit dalam toples kaca yang di dalamnya terdapat kapas yang dibasahi dengan kloroform dan ditutup rapat. Mencit dibiarkan di dalam toples sampai pingsan. Selanjutnya, mencit dibedah untuk diambil organ hepar dan diamati warna maupun permukaannya. Setelah itu, dilakukan pengukuran diameter menggunakan kertas millimeter blok dan ditimbang berat hepar menggunakan timbangan digital (Seurunie, 2018).

Organ hepar dibersihkan dengan NaCl fisiologis, kemudian difiksasi menggunakan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% 1 x 24 jam. Pembuatan preparat dimulai dengan *washing* menggunakan alkohol 70% dan proses dehidrasi dengan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, *Absolute* 2x) masing-masing selama 30 menit. Proses *clearing* dilakukan 3 tahap menggunakan campuran xilol dan parafin dengan perbandingan yakni 1:3, 1:1, 3:1 masing-masing selama 30 menit. Proses infiltrasi dilakukan menggunakan parafin cair. Proses *embedding* dilakukan menggunakan balok parafin. Proses pemotongan dilakukan dengan menggunakan alat *rotary microtome* ketebalan 3-4 mikrometer, kemudian hasil potongan ditempelkan pada kaca obyektif dan diolesi albumin-gliserin (37-38)°C. Setelah itu dilakukan pengeringan menggunakan *hot plate* pada suhu 35°C. Pewarnaan menggunakan *Hematoxyline-Eosin* (HE). Preparat kemudian diberi entelan dan ditutup *cover glass*. Pengamatan preparat menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x untuk mengamati sel hepar. Pengamatan dilakukan pada 24 sampel preparat hepar dan diamati dalam 5 lapang pandang. Sel hepar yang diamati sebanyak 20 sel untuk setiap lapang pandang (Rohmani dan Rakhmawatie, 2015) dan diskoring menggunakan metode *Manja Roenigk* seperti pada Tabel 1 (Nugroho dan Armalina, 2019).

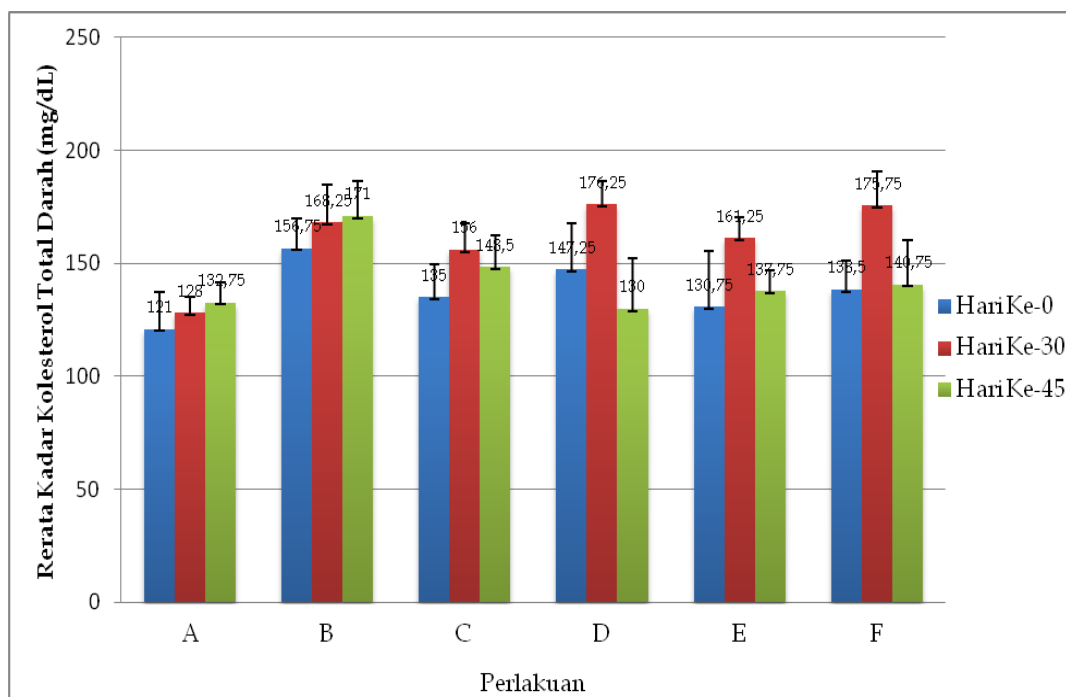
**Tabel 1.** Skor penilaian tingkat kerusakan sel hepar dengan acuan *Manja Roenigk* (Nugroho dan Armalina, 2019)

Skor	Keterangan
1	Normal (bentuk sel poligonal, sitoplasma berwarna merah merata, dan batas dinding sel dan sitoplasma jelas)
2	Degenerasi Parenkimatosa (sel mengalami pembengkakan yang diikuti dengan keruhnya sitoplasma)
3	Degenerasi Hidropik (tampak adanya akumulasi cairan sehingga ditemukan banyak vakuola)
4	Nekrosis (kerusakan sel yang tidak dapat pulih kembali)

Data kadar kolesterol total darah, berat, maupun diameter hepar mencit diuji normalitasnya menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*, hasilnya berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji Anova. Tujuan uji Anova untuk mengetahui efek ekstrak daun pepaya Jepang terhadap kadar kolesterol darah, berat, dan diameter hepar mencit hiperkolesterolemia. Apabila hasilnya signifikan dilanjutkan dengan uji *Duncan* (Munawaroh, 2018). Data warna dan permukaan hepar mencit dianalisis secara deskriptif. Data tingkat kerusakan struktur histologi sel hepar dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis*, dilanjutkan dengan Uji *Mann Whitney* (Istikhomah dan Lisdiana, 2016). Semua data diolah menggunakan software SPSS 23.

## HASIL

Hasil pengukuran kadar kolesterol darah mencit hari ke-0, 30, dan 45 pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan tertera pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Efek dosis ekstrak daun pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) terhadap perubahan kadar kolesterol darah mencit akibat diet aterogenik Keterangan: Rata-rata perubahan kadar kolesterol kelompok (A)  $4,75 \pm 4,272 \downarrow$ , (B)  $2,75 \pm 15,755 \downarrow$ , (C)  $7,5 \pm 2,645 \downarrow$ , (D)  $46,25 \pm 25,708 \downarrow$ , (E)  $23,5 \pm 7,724 \uparrow$ , (F)  $35 \pm 18,457 \uparrow$   $\uparrow$ = peningkatan,  $\downarrow$ = penurunan

Berdasarkan Gambar 1, pada hari ke-30 kelompok dengan pemberian dosis ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20 g BB menunjukkan peningkatan rata-rata kadar kolesterol total tertinggi yakni  $37,25 \text{ mg/dL}$  (awal  $138,5 \pm 12,793$  menjadi  $175,75 \pm 15,019$ ) dan kelompok kontrol negatif menunjukkan peningkatan kadar kolesterol total terendah sebesar  $7 \text{ mg/dL}$  (awal  $121 \pm 16,552$  menjadi  $128 \pm 7,164$ ). Pada hari ke-45 untuk kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang selama 2 minggu dengan diet aterogenik mengalami penurunan rata-rata kadar kolesterol total. Untuk dosis ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20 g BB mengalami penurunan rata-rata kadar kolesterol total tertinggi  $46,25 \text{ mg/dL}$  (awal  $176,25 \pm 10,144$  menjadi  $130 \pm 22,494$ ),

sedangkan dosis ekstrak 11,2 mg/20 g BB memiliki penurunan kadar kolesterol total terendah yaitu 7,5 mg/dL (awal  $156 \pm 11,916$  menjadi  $148,5 \pm 13,964$ ).

Berdasarkan hasil uji ANOVA menunjukkan ada efek dosis ekstrak daun pepaya Jepang terhadap penurunan kadar kolesterol yang sangat signifikan ( $P < 0,005$ ). Perlakuan dosis ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20 g BB (Kelompok D) adalah dosis terbaik dalam menurunkan kadar kolesterol total darah sebesar 46,2 mg/dL dibandingkan perlakuan lainnya secara signifikan ( $P < 0,05$ ). Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang juga berpengaruh terhadap perubahan morfometri hepar mencit hiperkolesterolemia meliputi berat, diameter, warna, dan permukaan hepar, seperti pada Tabel 2 dan Gambar 2.

**Tabel 2.** Hasil pengukuran dan pengamatan morfometri hepar mencit setelah pemberian ekstrak daun pepaya Jepang akibat diet atherogenik

Perlakuan	Rata-rata Berat Hepar Mencit (g) $\pm$ SD	Rata-rata Diameter Hepar (cm) $\pm$ SD	Warna	Permukaan
Kontrol Negatif	$2,050 \pm 0,057^a$	$1,962 \pm 0,110^a$	Merah Kecoklatan	Rata dan halus Terlihat adanya timbunan lemak dalam hepar
Kontrol Positif	$2,700 \pm 0,294^c$	$2,625 \pm 0,206^d$	Coklat Pucat	
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 11,2 mg/20 g BB	$2,225 \pm 0,095^{ab}$	$2,300 \pm 0,081^b$	Merah Kecoklatan	Rata dan halus
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 16,8 mg/20 g BB	$2,625 \pm 0,263^c$	$2,537 \pm 0,047^{cd}$	Merah Kecoklatan	Rata dan halus
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 22,4 mg/20 g BB	$2,525 \pm 0,095^c$	$2,387 \pm 0,131^{bc}$	Merah Kecoklatan	Rata dan halus
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 28 mg/20 g BB	$2,425 \pm 0,170^{bc}$	$2,325 \pm 0,064^b$	Merah Kecoklatan	Rata dan halus

Keterangan: Perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) ditunjukkan oleh notasi huruf yang berbeda dalam satu kolom yang sama.

Kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata berat hepar terendah yakni  $2,050 \pm 0,057$  g, sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rata-rata berat hepar tertinggi yakni  $2,700 \pm 0,294$  g. Berat hepar kelompok kontrol negatif tidak lebih besar daripada kontrol positif. Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang juga mempengaruhi diameter hepar mencit hiperkolesterolemia. Berdasarkan Tabel 2, kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata diameter hepar terendah yakni  $1,962 \pm 0,110$  g, sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rata-rata berat hepar tertinggi yakni  $2,625 \pm 0,206$  g. Seperti pada hasil morfometri berat hepar, diameter hepar mencit kelompok kontrol negatif tidak lebih besar daripada kontrol positif.

Hasil uji ANOVA menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap berat hepar sangat signifikan ( $P < 0,001$ ). Kelompok dengan perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dosis 11,2 mg/20 g BB adalah dosis paling baik yang menghasilkan penurunan berat hepar paling tinggi dibandingkan perlakuan lainnya ( $P < 0,05$ ). Selain berat hepar, hasil uji ANOVA menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap diameter hepar sangat signifikan ( $P < 0,000$ ). Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dosis 11,2 mg/20 g BB adalah dosis paling baik menghasilkan penurunan diameter hepar paling tinggi dibandingkan dengan perlakuan lainnya ( $P < 0,05$ ).

Selain terjadi perubahan berat dan diameter hepar, warna dan permukaan hepar juga mengalami perubahan. Pada Gambar 2 (a, c, d, e, f) dapat diketahui bahwa kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun pepaya Jepang rata-rata warna hepar merah kecoklatan dengan permukaan rata dan halus. Kelompok kontrol positif berbeda dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan karena warna hepar coklat pucat dan terlihat adanya timbunan lemak dalam hepar.

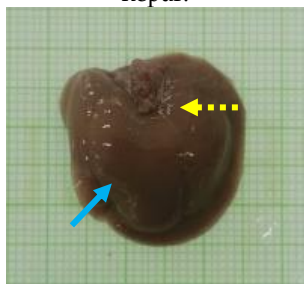
Perubahan morfometri hepar menunjukkan adanya kerusakan hepar secara mikroskopis. Efek pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap tingkat kerusakan sel hepar mencit hiperkolesterolemia tertera pada Gambar 3 dan Tabel 3.

Hepar kelompok kontrol negatif dengan rata-rata berat 2,05 g, diameter 1,96 cm, berwarna merah kecoklatan, permukaan rata dan halus.



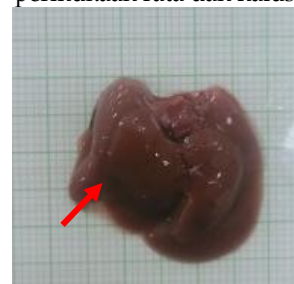
(a)

Hepar kelompok kontrol positif dengan rata-rata berat 2,7 g, diameter 2,6 cm, berwarna merah coklat pucat, dan terlihat timbunan lemak dalam hepar.



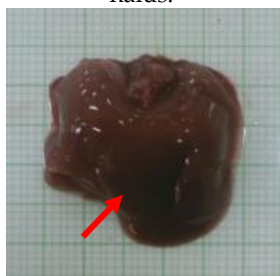
(b)

Hepar kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 11,2 mg/20 g BB. Rata-rata berat 2,2 g, diameter 2,3 cm, berwarna merah kecoklatan, permukaan rata dan halus.



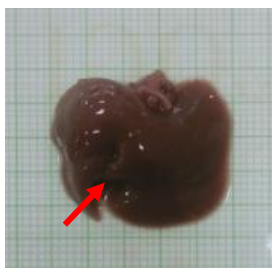
(c)

Hepar kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 16,8 mg/20 g BB. Rata-rata berat 2,6 g, diameter 2,5 cm, berwarna merah kecoklatan, permukaan rata dan halus.



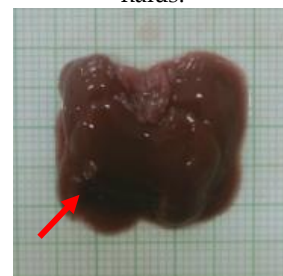
(d)

Hepar kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 22,4 mg/20 g BB. Rata-rata berat 2,5 g, diameter 2,38 cm, berwarna merah kecoklatan, permukaan rata dan halus.



(e)

Hepar kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20 g BB. Rata-rata berat 2,4 g, diameter 2,32 cm, berwarna merah kecoklatan, permukaan rata dan halus.



(f)

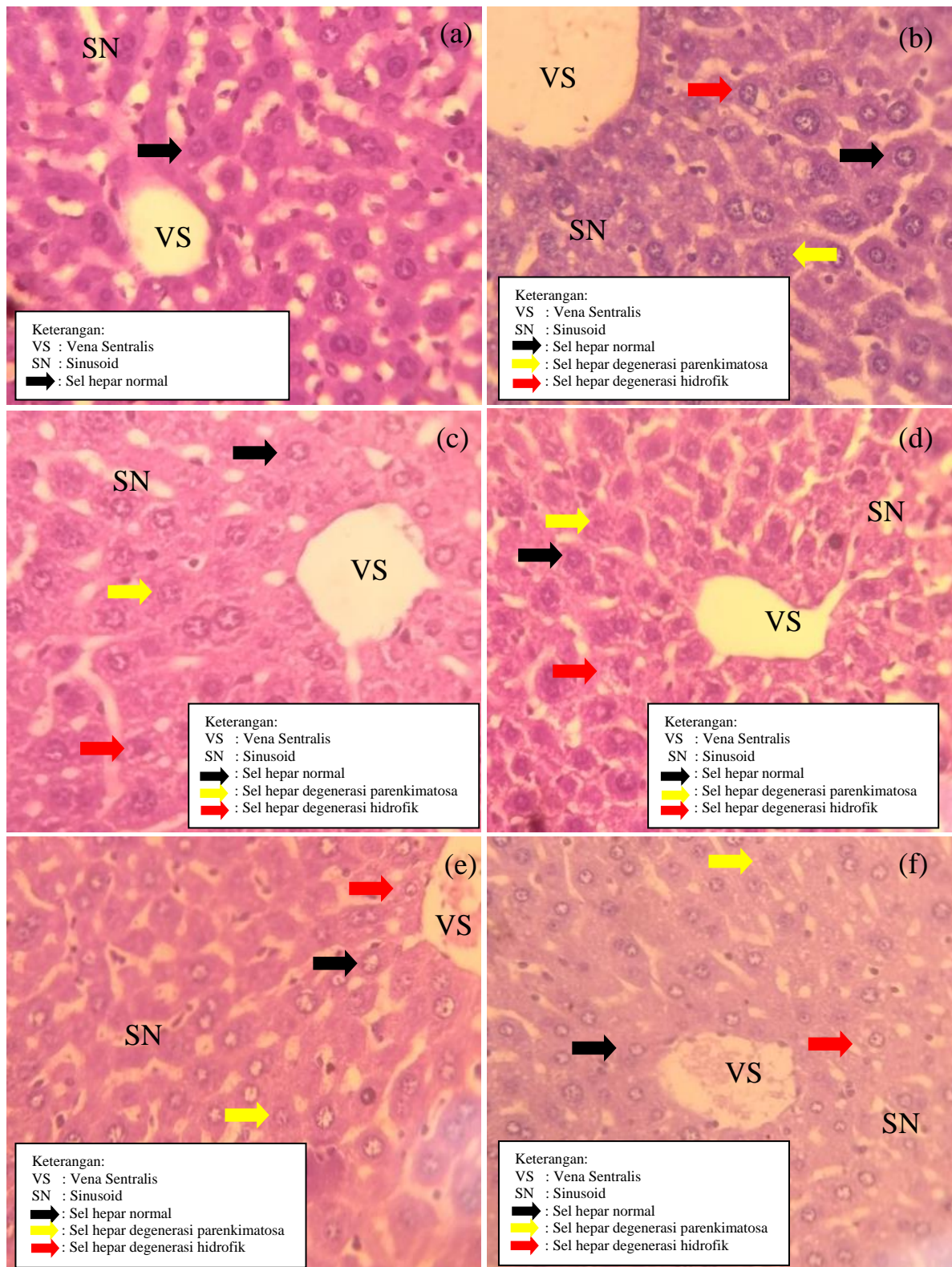
**Gambar 2.** Efek pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap morfometri hepar mencit akibat diet aterogenik, ket. merah kecoklatan (→ panah merah), coklat pucat (← panah biru), terlihat adanya timbunan lemak dalam hepar (→ panah kuning)

Gambaran struktur histologi hepar mencit kelompok kontrol negatif (Gambar 3a) menunjukkan sel hepar normal dengan inti bulat dan jelas, serta sitoplasma berwarna merah. Kelompok kontrol positif terlihat adanya sel hepar mengalami degenerasi parenkimatosia dengan ciri batas inti sel dan sitoplasma kurang jelas dan sitoplasma keruh, selain itu juga ditemukan sel hepar mengalami degenerasi hidropik dengan ciri adanya vakuola-vakuola berisi air di sitoplasma (Gambar 3b). Begitu pula pada kelompok perlakuan ekstrak 11,2 mg/20 g BB, 16,8 mg/20 g BB, 22,4 mg/20 g BB, dan 28 mg/20 g BB juga ditemukan sel hepar degenerasi parenkimatosia maupun degenerasi hidropik (Gambar 3c, 3d, 3e, 3f). Namun pada kelompok dosis ekstrak 22,4 mg/20 g BB dan 28 mg/20 g BB sudah jarang ditemukan adanya sel yang mengalami kerusakan tidak seperti pada kelompok kontrol positif. Kontrol positif kerusakan selnya lebih banyak dibandingkan kontrol negatif.

**Tabel 3.** Hasil Uji efek ekstrak daun pepaya Jepang terhadap tingkat kerusakan struktur histologi sel hepar mencit dengan diet aterogenik

Perlakuan	Rata-rata Skor Kerusakan Histologi Sel Hepar ± SD	P
Kontrol Negatif	1,07 ± 0,115 <sup>a</sup>	<0,041
Kontrol Positif	1,93 ± 0,517 <sup>b</sup>	
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 11,2 mg/20 g BB	1,39 ± 0,233 <sup>ab</sup>	
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 16,8 mg/20 g BB	1,64 ± 0,408 <sup>ab</sup>	
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 22,4 mg/20 g BB	1,28 ± 0,446 <sup>a</sup>	
Ekstrak Daun Pepaya Jepang 28 mg/20 g BB	1,21 ± 0,231 <sup>a</sup>	

Keterangan: Perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) ditunjukkan oleh notasi huruf yang berbeda dalam satu kolom yang sama.



**Gambar 3.** Gambaran struktur histologi hepar mencit hiperkolesterolemia yang diberi ekstrak daun pepaya Jepang dengan pewarnaan HE, (a) kontrol negatif, (b) kontrol positif, (c) dosis ekstrak 11,2 mg/20 g BB, (d) dosis ekstrak 16,8 mg/20 g BB, (e) dosis ekstrak 22,4 mg/20 g BB, dan (f) dosis ekstrak 28 mg/20 g BB (perbesaran 400x)

Hasil pengamatan struktur histologi hepar mencit menunjukkan tingkat kerusakan sel hepar mengalami penurunan akibat pemberian ekstrak daun pepaya Jepang seperti tertera pada Tabel 3. Kelompok kontrol positif memiliki tingkat kerusakan sel hepar tertinggi yakni  $1,93 \pm 0,517$  karena diberi diet aterogenik tanpa diberi ekstrak daun pepaya Jepang. Kelompok kontrol positif tingkat kerusakan sel hepar nya lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok kontrol negatif memiliki tingkat kerusakan sel hepar paling rendah yakni  $1,07 \pm 0,115$ ; sedangkan kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dengan tingkat kerusakan mendekati kelompok kontrol negatif yaitu dosis ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20 g BB sebesar  $1,21 \pm 0,231$ .

Berdasarkan uji *Kruskall-Wallis*, terdapat perbedaan yang signifikan ( $P < 0,041$ ) pemberian ekstrak daun pepaya Jepang terhadap tingkat kerusakan struktur histologi sel hepar dengan diet aterogenik. Kelompok perlakuan dengan tingkat kerusakan yang paling rendah atau mendekati kelompok kontrol negatif adalah dosis ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20 g BB sebesar 1,21.

## PEMBAHASAN

Kadar kolesterol kelompok kontrol positif dan kelompok ekstrak daun pepaya Jepang dosis 11,2 mg/20 g BB, 16,8 mg/20 g BB, 22,4 mg/20 g BB, dan 28 mg/20 g BB yang diberi diet aterogenik sampai hari ke-30 mengalami peningkatan. Hal tersebut disebabkan pemberian kuning telur puyuh mentah sebanyak 0,5 ml sehari sekali selama 44 hari memiliki kandungan asam lemak jenuh cukup tinggi. Asam lemak jenuh tersebut dapat menghasilkan prekursor kolesterol yaitu asetil-KoA. Mekanisme asetil-KoA hingga menjadi kolesterol yakni diawali dengan membentuk 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim A (HMG-KoA), kemudian direduksi menjadi mevalonat dan dibantu oleh enzim HMG-KoA reduktase. Mevalonat kemudian akan membentuk farnesil difosfat, dimana jika ada dua molekul farnesil difosfat bergabung akan terbentuk skualen. Skualen dioksidasi menjadi 2,3-Epoxysqualene, setelah itu terbentuklah lanosterol, kemudian diubah menjadi kolesterol. Apabila asetil-KoA yang dihasilkan semakin banyak, maka kolesterol yang terbentuk juga semakin banyak, sehingga kadar kolesterol total terutama LDL sebagai pengangkut kolesterol juga meningkatkan. Diet aterogenik penelitian ini didukung penelitian lain yang menyatakan kuning telur puyuh mengandung lemak jenuh dengan kadar cukup tinggi dapat meningkatkan kadar LDL dalam darah (Sentosa dkk., 2017).

Setelah 2 minggu, kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun pepaya Jepang juga diet aterogenik mengalami penurunan kadar kolesterol, namun untuk kelompok kontrol positif kadar kolesterolnya semakin meningkat. Perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dosis 16,8 mg/20 g BB menurunkan kadar kolesterol paling tinggi yaitu sebesar 46,2 mg/dL (awal  $176,25 \pm 10,144$  menjadi  $130 \pm 22,494$ ). Potensi tersebut diduga diakibatkan oleh kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak daun pepaya Jepang yakni flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin. Senyawa-senyawa bioaktif tersebut memiliki mekanisme yang berbeda-beda dalam menurunkan kadar kolesterol. Ekstrak daun pepaya Jepang diduga memiliki kandungan flavonoid paling tinggi. Flavonoid dapat menghambat aktivitas *Acyl-CoA cholesterol acyltransferase* (ACAT) maupun enzim HMG-KoA reduktase. Enzim HMG-KoA reduktase berfungsi untuk mengkatalis pembentukan mevalonat dalam biosintesis kolesterol. Oleh karena itu, apabila kerjanya dihambat, maka terbentuknya kolesterol oleh hepar juga terhambat akibatnya kadar kolesterol dalam darah mengalami penurunan. Apabila kadar kolesterol menurun, maka kadar LDL sebagai pengangkut kolesterol berlebih dalam darah juga menurun. Hal ini didukung oleh Bao *et al.* (2016) flavonoid mampu menurunkan kadar LDL yang tinggi dalam darah juga menaikkan kadar HDL.

Selain flavonoid, alkaloid pada ekstrak daun pepaya Jepang diduga menjadi penyebab menurunnya kadar kolesterol dalam darah mencit. Alkaloid dapat menghambat kerja enzim lipase pankreas akibatnya terjadi peningkatan sekresi lemak melalui feses. Sejalan dengan penelitian Seo dan Wuryandari (2017) bahwa alkaloid mampu mengurangi timbunan lemak dari usus halus sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol. Demikian pula oleh AR (2015), penyerapan kolesterol di usus juga dapat dihambat oleh aktivitas senyawa tanin diduga terkandung dalam ekstrak daun pepaya Jepang dengan cara mengendapkan mukosa protein pada permukaan usus.

Seperti halnya flavonoid, alkaloid, dan tanin, ekstrak daun pepaya Jepang mengandung saponin diduga memiliki kemampuan dalam menghambat kerja enzim Lipoprotein Lipase (LPL) dan menghambat absorpsi kolesterol. Aktivitas enzim LPL yang terhambat menyebabkan hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas terhambat, sehingga LDL sebagai pengangkut kolesterol berlebih dalam darah tidak banyak dibentuk. Ekananda (2015) menegaskan bahwa absorpsi kolesterol berlebih dalam darah dapat dihambat oleh saponin dengan cara membentuk ikatan kompleks yang



tidak larut dalam kolesterol, sehingga berikatan dengan asam empedu untuk membentuk misel yang sulit diserap usus, juga meningkatkan pengikatan kolesterol oleh serat.

Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak etanol daun pepaya Jepang dengan dosis 800 mg/kgBB selama 28 hari menghasilkan kadar kolesterol total tikus lebih rendah (64,23 mg/dL) daripada kontrol positif (83,56 mg/dL) (Osuocha *et al.*, 2020) dengan kadar kolesterol normal tikus berkisar 10-54 mg/dL (Ratnayanti, 2011; Saputri dkk., 2017), pemberian 400 mg/kgBB ekstrak etanol daun pepaya Jepang selama 7 hari pada kelinci terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol 33 mg/dL (awal 122 mg/dL menjadi 89 mg/dL) (Olaniyan *et al.*, 2017) dengan kadar kolesterol normal berkisar 47,03-73,53 mg/dL (Castro *et al.*, 2009; Imanningsih *et al.*, 2014; Ermayanti dkk., 2018). Penelitian ini juga dapat menurunkan kadar kolesterol mencit hiperkolesterolemia hingga mencapai 46,2 mg/dL yaitu  $130 \pm 22,49$  mg/dL pada kelompok perlakuan ekstrak daun pepaya Jepang dosis 16,8 mg/20 g BB. Kadar kolesterol tersebut mendekati batas normal kadar kolesterol mencit yakni 128 mg/dL (Fox *et al.*, 2006). Penurunan kadar kolesterol yang hampir mendekati normal diduga karena kandungan bioaktif ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini lebih tinggi dikarenakan daun yang digunakan yakni daun setengah tua dan daun tua dimana diduga banyak dihasilkan senyawa bioaktif. Hal tersebut didukung oleh Bahriul dkk. (2014) yang menyatakan semakin tua umur daun semakin terakumulasi senyawa bioaktif yang terkandung.

Kondisi hiperkolesterolemia dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hepar ditandai dengan adanya perubahan morfometri dan diikuti perubahan struktur histologinya. Dari segi morfometrinya, kelompok kontrol negatif menunjukkan hepar normal berwarna merah kecoklatan dengan permukaan rata dan halus, sedangkan kelompok kontrol positif menunjukkan adanya perubahan warna hepar menjadi coklat pucat, terlihat adanya sedikit timbunan lemak dalam hepar, dan terjadi peningkatan berat maupun diameter hepar. Perubahan warna hepar dari merah kecoklatan menjadi coklat pucat tersebut disebabkan terganggunya aliran darah yang masuk ke hepar. Selain itu terlihat juga timbunan lemak dalam hepar memicu terjadinya radikal bebas, sehingga dapat menghambat aliran darah ke dalam hepar dan menjadi pucat (Lailatul dkk., 2015). Selain itu, Csonka *et al.* (2017) juga menyatakan bahwa kondisi hiperkolesterolemia dapat meningkatkan berat hepar secara signifikan.

Dari segi struktur histologinya, kelompok kontrol negatif banyak dijumpai sel hepar yang normal dengan inti sel bulat dan sitoplasma berwarna merah merata. Berbeda dengan kelompok kontrol positif dengan tingkat kerusakan sel tinggi yakni banyak dijumpai sel hepar mengalami degenerasi parenkimatosia (batas antara inti dan sitoplasma kurang jelas, sel membengkak, sitoplasma keruh) dan degenerasi hidropik (adanya vakuola air pada sitoplasma) dikarenakan pemberian diet aterogenik tanpa diberikan ekstrak daun pepaya Jepang. Adanya sel yang mengalami degenerasi parenkimatosia menjadi pertanda awal antioksidan dalam hepar yang menangkal radikal bebas berkurang dan memicu stres oksidatif. Radikal bebas berasal dari diet aterogenik apabila bergabung dengan radikal bebas hasil metabolisme tubuh, maka jumlahnya akan meningkat, sehingga menyebabkan tingkat kerusakan sel hepar lebih berat. Radikal bebas termasuk senyawa atau molekul tanpa pasangan sehingga sangat reaktif untuk mencari pasangan yakni dengan menyerang hingga mengikat elektron molekul yang ada disekitarnya. Peningkatan radikal bebas akan merusak struktur membran sel asam lemak tak jenuh ganda sehingga dapat masuk ke sitoplasma dan menyerang inti sel. Selain itu, cairan ekstraseluler juga dapat masuk ke sel hepar sehingga hal tersebutlah yang menyebabkan terjadinya degenerasi parenkimatosia dan degenerasi hidropik. Hal tersebut sejalan penelitian sebelumnya yang menyatakan pemberian pakan aterogenik mempengaruhi struktur mikroskopis organ hati (Dewi dkk., 2018). Meskipun begitu, kerusakan sel hepar yang tampak bersifat *reversible* atau masih dapat pulih kembali jika pemberian diet aterogenik dihentikan.

Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun pepaya Jepang menunjukkan adanya perbaikan morfometri dan diikuti penurunan tingkat kerusakan struktur histologi hepar. Perbaikan morfometri yang terjadi yakni warna dan permukaan hepar kelompok perlakuan kembali normal seperti kontrol negatif berwarna merah kecoklatan dengan permukaan rata dan halus, sedangkan berat dan diameter heparnya mengalami penurunan dan penyusutan bila dibandingkan dengan kontrol positif. Begitupula dengan tingkat kerusakan sel hepar, pemberian ekstrak daun pepaya Jepang 28 mg/20 g BB memiliki tingkat kerusakan sel hepar terendah sebesar  $1,21 \pm 0,231$  yang artinya jumlah sel normal lebih banyak dan jarang ditemukan sel hepar degenerasi parenkimatosia maupun degenerasi hidropik.

Perbaikan morfometri dan penurunan tingkat kerusakan sel hepar tersebut terjadi akibat kadar kolesterol dalam darah menurun karena terjadi penurunan jumlah radikal bebas pada hepar, sehingga berdampak dalam pengurangan kerusakan sel hepar. Sejalan dengan penelitian Csonka et al. (2017) yang menyatakan jika kadar kolesterol dalam darah menurun, berat hepar juga mengalami penurunan. Selain itu juga diduga karena adanya aktivitas antioksidan dari senyawa flavonoid. Kuri-Garcia et al. (2017) juga menyatakan bahwa aktivitas antioksidan pada ekstrak daun pepaya Jepang cukup tinggi sehingga meminimalisir terjadinya kerusakan sel. Flavonoid mampu menangkap dan menetralkan sifat radikal bebas dari kuning telur puyuh yang diberikan dengan cara memutus reaksi berantai radikal bebas dengan mendonorkan atom hidrogen sehingga terbentuk radikal antioksidan dengan sifat lebih stabil. Dengan begitu, flavonoid dapat mencegah terjadinya kerusakan sel hepar lebih parah. Selain flavonoid, diduga senyawa saponin pada ekstrak daun pepaya Jepang juga dapat memperbaiki kerusakan yang terjadi pada sel hepar akibat radikal bebas. Hal tersebut didukung penelitian yang menyatakan jika saponin berpotensi sebagai senyawa antioksidan dengan meredam superoksida sehingga mencegah kerusakan biomolekuler (Syarif dkk., 2015).

Dosis ekstrak daun pepaya Jepang yang dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah dengan berat dan diameter hepar cenderung normal, hepar berwarna merah kecoklatan dengan permukaannya rata dan halus serta tingkat kerusakan sel hepar terendah pada dosis 28 mg/20 g BB. Hal tersebut adalah kebaharuan dari penelitian ini.

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun pepaya Jepang menurunkan kadar kolesterol total, memperbaiki morfometri, dan mengurangi tingkat kerusakan sel hepar mencit. Dosis terbaiknya adalah dosis 28 mg/20 g BB. Konsumsi daun pepaya Jepang dapat menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki kerusakan hepar.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achi NK and Ohaeri OC, 2015. GC-MS Determination of Bioactive Constituents of the Methanolic Fractions of *Cnidioscolus aconitifolius*. *British Journal of Pharmaceutical Research* Vol. 5 (3): 163-172.
- AR NE, 2015. Bay Leaf in Dyslipidemia Therapy. *Medical Journal of Lampung University* Vol. 4 (4): 64-69.
- Bahriul P, Rahman N dan Diah AWM, 2014. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dengan Menggunakan 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil. *J. Akademika Kim.* Vol. 3 (3): 368-374.
- Bao L, Hu L, Zhang Y and Wang YI, 2016. Hypolipidemic Effects of Flavonoids Extracted from *Lomatogonium rotatum*. *Experimental and Therapeutic Medicine* Vol. 11 (4): 1417-1424.
- Bonita IA dan Fitranti DY, 2017. Konsumsi *Fast Food* dan Aktivitas Fisik Sebagai Faktor Risiko Kejadian *Overweight* pada Remaja *Stunting* SMP. *Journal of Nutrition College* Vol. 6 (1): 52-60.
- Cantika Y, Fauziah C dan Setyaningsih Y, 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap Gambaran Spermatogenesis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak. *Jurnal Profesi Medika* Vol. 13 (2): 62-73.
- Castro MD, Veiga AP and Pacheco MR, 2009. Plasma Lipid Profile of Experimentally Induced Hyperlipidemic New Zealand White Rabbits is Not Affected by Resveratrol. *The Journal of Applied Research* Vol. 9(1): 18-22.
- Chiu CY, Yen TE, Liu SH and Chiang MT, 2020. Comparative Effects and Mechanisms of Chitosan and Its Derivatives on Hypercholesterolemia in High-Fat Diet-Fed Rats. *International Journal of Molecular Science* Vol. 21 (1): 92-102.
- Csonka C, Baranyai T, Tiszlavicz L, Fébel H, Szűcs G, Varga ZV, Sárközy M, Puskás LG, Antal O, Siska A, Földesi I, Ferdinandy P, Czákó L and Csont T, 2017. Isolated Hypercholesterolemia Leads to Steatosis in The Liver without Affecting the Pancreas. *Lipids in Health and Disease* Vol. 16 (1):144-158.
- Dede MAW, Pandarangga P dan Laut MM, 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Pembuluh Darah Aorta Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) Hiperkolesterolemia. *Jurnal Veteriner Nusantara* Vol. 2 (2): 30-42.
- Dewi E, Fadliyani dan Ismiranda, 2018. Analisis Potensi Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Buah Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) terhadap Struktur Mikroskopis Hati Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* Vol. 18 (2): 86-92.
- Ekananda ARN, 2015. Bay Leaf in Dyslipidemia Therapy. *Artikel Review* Vol. 4(4): 64-69.
- Ekawati MA, Suirta IW dan Santi SR, 2017. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Daun Sembukan (*Paederia Foetida* L) serta Uji Aktivitasnya sebagai Antioksidan. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)* Vol. 11 (1): 43-48.
- Ermayanti NGAM, Oka IGL, Mahardika IG dan Suyadnya IP, 2018. Profil Lipid Kelinci (*Lepus* sp.) Jantan Lokal yang Diberi Pakan Komersial Disuplementasi Minyak Hati Ikan COD. *Jurnal Biologi Udayana* Vol. 22 (1): 7-12.

- Ezebuio I, Obiandu C, Saronee F and Obiandu AC, 2020. Effects of Leaf Extract of *Cnidioscolus aconitifolius* on Serum Lipids and Oxidative Stress Markers of Male Wistar Rats. *Asian Journal of Biochemistry Genetics and Molecular Biology* 5 (1):47-52.
- Firmansyah H, Roosita K, Kusharto CM dan Handharyani E, 2017. Pemberian Minyak Ikan Lele (*Clarias gariepinus*) terhadap Bobot Badan dan Perubahan Histopatologi Hati, Ginjal, dan Otak Tikus Galur *Sprague dawley* yang Diberi Pakan Hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Pangan* Vol. 12 (2): 85-92.
- Fox JG, Barthold SW, Davidson MT, Newcomer CE, Quimby FW and Smith AL, 2006. *The Mouse in Biomedical Research: Normative Biology, Husbandry, and Models*. 2nd ed. New York: Academic Press.
- Ifora I, Arifin H dan Silvia R, 2017. Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L) RM King & H. Rob) secara Topikal dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea* Vol. 9 (1): 68-75.
- Imanningsih N, Muchtadi D, Palupi NS, Wresdiyati T and Komari K, 2014. The Tuber Extract and Flour of *Dioscorea alata* Normalize the Blood Lipid Profile of Rabbits Treated with High Cholesterol Diets. *Health Science Journal of Indonesia* Vol. 5(1): 23-29.
- Ismiranda dan Dewi E, 2017. Pengaruh Pakan Aterogenik terhadap Peningkatan Kadar Kolesterol Total Serum Darah Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal EduBio Tropika* Vol. 5 (1): 14-16.
- Istikhomah I dan Lisdiana L, 2016. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Buah Pedada (*Sonneratia caseolaris*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Life Science* Vol. 5 (1): 52-58.
- Kuri-Garcia A, Chavez-Servin JL and Guzman-Maldonado SH, 2017. Phenolic Profile and Antioxidant Capacity of *Cnidioscolus chayamansa* and *Cnidioscolus aconitifolius*: A Review. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 11 (45): 713-727.
- Kusuma BI, Romadhon BD, Chasya SA, Nurqistan HD and Mata LPS, 2015. Utilization of Indole-3-Carbinol as Flavin Monooxygenase 3 (FMO3) Inhibitor in Aterosklerotic Prevention. *Indonesian Journal of Cardiology* Vol. 6 (4): 196-201.
- Lailatul NF, Diana LY dan Mudjiwijono H, 2015. Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 1. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* Vol. 28 (3): 170-177.
- Munawaroh L, 2018. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) dan Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii* B.) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Serum Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Dipublikasikan. Diakses melalui <http://etheses.uin-malang.ac.id/14075/1/14620085.pdf> pada 24 November 2020.
- Naomiyah TS, 2019. Efektifitas Pemberian Rebusan Daun Alpukat terhadap Tekanan Darah Penderita Hipertensi di Puskesmas Sivalankerto Surabaya. *Bali Health Published Journal* Vol. 1 (2): 87-95.
- Ningsih IY, 2016. Studi Etnofarmasi Penggunaan Tumbuhan Obat oleh Suku Tengger di Kabupaten Lumajang dan Malang, Jawa Timur. *Pharmacy* Vol. 13 (1):10-20.
- Nugroho DA dan Armalina D, 2019. Pengaruh Pemberian Kombinasi Vitamin C dan E terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Wistar yang Dipapar Gelombang Elektromagnetik Ponsel. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)* Vol. 8 (1): 133-141.
- Obichi EA, Monago CC and Belonwu DC 2015. Effect of *Cnidioscolus aconitifolius* (Family Euphorbiaceae) Aqueous Leaf Extract on Some Antioxidant Enzymes and Haematological Susceptibility of *Tetranychus urticae* koch to an Ethanol Extract of *Cnidioscolus aconitifolius* Leaves Under Laboratory Conditions Parameters of High Fat Diet and Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Albino Rats. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management* Vol. 19 (2): 201-209.
- Olaniyan MF, Ozuaruoke DF and Afolabi T, 2017. Cholesterol Lowering Effect of *Cnidioscolous acontifolius* Leave Extract in Egg Yolk Induced Hypercholesterolemia in Rabbit. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* Vol. 23 (1): 1-6.
- Osuocha KU, Iwueke AV and Chukwu E, 2020. Phytochemical Profiling, Body Weight Effect and Anti-Hypercholesterolemia Potentials of *Cnidioscolus aconitifolius* Leaf Extract in Male Albino Rat. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Vol. 12 (2): 19-27.
- Pratiwi F, Asni E, Fridayanti dan Ismawati, 2015. Hubungan Lama Pemberian Diet Aterogenik terhadap Kadar Kolesterol Total *Rattus novergicus* Jantan Strain Wistar. *Jom FK* Vol. 2 (2):1-12.
- Rahmi N, 2016. Perbedaan Pola Konsumsi *Fast Food* dan *Soft Drink* pada Remaja Putri *Overweight* dan *Non Overweight* di SMA Assalam Surakarta. *Skripsi*. Dipublikasikan. Diakses melalui <http://eprints.ums.ac.id/42729/27/NASKAH%20PUBLIKASI.pdf> pada 9 Januari 2021.
- Ratnayanti D, 2011. Pemberian *Growth Hormone* Memperbaiki Profil Lipid dan Menurunkan Kadar MDA (Malondyaldehyde) pada Tikus Jantan yang Dislipidemia. *Tesis*. Tidak dipublikasikan. Diakses pada 29 Juni 2021.;
- Rohmani A dan Rakhmawatie MD. 2015. Efek Ekstrak Kulit Manggis terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar yang Diinduksi Formalin. *MAGNA MEDICA: Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 1 (2): 88-95.
- Saputri LO, Satriyasa BK dan Yasa WPS, 2017. Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya*) dapat Menurunkan Kadar Kolesterol Total dan Kadar Serum *Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Hiperkolesterolemia. *Warmadewa Medical Journal* Vol. 2(1): 1-10.

- Sentosa M, Saraswati TR dan Tana S, 2017. Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) Kuning Telur Puyuh Jepang (*Coturnix coturnix japonica* L.) setelah Pemberian Tepung Kunyit (*Curcuma longa* L.) pada Pakan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 2 (1): 94-98.
- Seo AL dan Wuryandari W, 2017. Seduhan Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) sebagai Penurun Kolesterol Tikus (*Rattus Novegicus*). Tesis. Dipublikasikan. Diakses melalui <http://repository.poltekkespim.ac.id/id/eprint/33/> pada 19 Maret 2021.
- Seurunie N, 2019. Gambaran Makroskopis Hepar Tikus (*Rattus Novergicus*) Strain Wistar pada Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Skripsi*. Tidak Dipublikasikan. Diakses melalui [https://etd.unsyiah.ac.id/index.php?p=show\\_detail&id=53239](https://etd.unsyiah.ac.id/index.php?p=show_detail&id=53239) pada 13 Maret 2021.
- Syarif RA, Muhajir M, Ahmad AR dan Malik A, 2015. Identifikasi Golongan Senyawa Antioksidan dengan Menggunakan Metode Peredaman Radikal DPPH Ekstrak Etanol Daun *Cordia myxa* L. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia Vol. 2 (1): 83-89*.
- Tjahjani NP, 2015. Efektivitas Ekstrak Daun Ungu untuk Menurunkan Kadar TNF $\alpha$  dan NO (Studi Eksperimental pada Mencit *Swiss* yang Diinfeksi *Staphylococcus Aureus*). Tesis. Dipublikasikan. Diakses melalui [http://eprints.undip.ac.id/46677/4/BAB\\_III\\_tesis.pdf](http://eprints.undip.ac.id/46677/4/BAB_III_tesis.pdf) pada 22 Maret 2021.
- Tjong A, Assa YA dan Purwanto DS, 2021. Kandungan Antioksidan pada Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dan Potensi sebagai Penurun Kadar Kolesterol Darah. *eBiomed Vol.9 (2): 248-254*.
- Umami SR, Hapizah SS, Fitri R dan Hakim A, 2016. Uji penurunan kolesterol pada mencit putih (*Mus musculus*) secara in-vivo menggunakan ekstrak metanol umbi talas (*Colocasia esculenta* L) sebagai upaya pencegahan cardiovascular disease. *Jurnal Pijar Mipa Vol. 11 (2): 121-124*.
- Wulansari DD, Basori A dan Suharta, 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* Linn.) terhadap Ekspresi Glukosa Transporter 4 (GLTU 4) pada Jaringan Otot Rangka Tikus Model Diabetes Melitus Tipe II yang Diinduksi Diet Tinggi Fruktosa. *Traditional Medicine Journal Vol. 22 (2): 131-138*.

**Available Online:** 30 November 2021

**Published:** 31 Januari 2022

**Authors:**

Ainin Nadiroh, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: [aininnadiroh03@gmail.com](mailto:aininnadiroh03@gmail.com)

Dyah Hariani, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: [dyahhariani@unesa.ac.id](mailto:dyahhariani@unesa.ac.id)

**How to cite this article:**

Nadiroh A, Hariani D, 2022. Efek Ekstrak Daun Pepaya Jepang terhadap Kadar Kolesterol, Morfometri, dan Histologi Hepar Mencit Hiperkolesterolemia. *LenteraBio*; 11(1): 101-112