

**PENGARUH PEMBERIAN BUAH PEPAYA (*Carica papaya. L*)
TERHADAP TINGKAT NEKROSIS EPITEL GLOMERULUS DAN
TUBULUS GINJAL MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI CCl_4
(KARBON TETRAKLORIDA)**

SKRIPSI

Oleh:

LIL HANIFAH

NIM: 04520018



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MALANG**

2008

**PENGARUH PEMBERIAN BUAH PEPAYA (*Carica papaya*. L)
TERHADAP TINGKAT NEKROSIS EPITEL GLOMERULUS DAN
TUBULUS GINJAL MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI
KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada: Universitas Islam Negeri Malang Untuk Memenuhi Salah Satu
Persyaratan Dalam Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)*

Oleh:

LIL HANIFAH

NIM: 04520018

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MALANG**

2008

**PENGARUH PEMBERIAN BUAH PEPAYA (*Carica papaya*. L)
TERHADAP TINGKAT NEKROSIS EPITEL GLOMERULUS DAN
TUBULUS GINJAL MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI
KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)**

SKRIPSI

Oleh:

LIL HANIFAH
NIM: 04520018

Telah disetujui oleh:
Dosen Pembimbing

Dra. Retno Susilowati. M.Si
NIP. 132 083 910

Tanggal, Juli 2008

Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi

Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si
NIP. 150 229 505

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN BUAH PEPAYA (*Carica papaya*. L)
TERHADAP TINGKAT NEKROSIS EPITEL GLOMERULUS DAN
TUBULUS GINJAL MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI
KARBON TETRAKLORIDA (CCl₄)**

SKRIPSI

Oleh:

LIL HANIFAH

NIM. 04520018

Telah Dipertahankan Di Depan Dewan Penguji Skripsi Dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal: 4 Agustus 2008

Susunan Dewan Penguji

1. Ketua : Kiptiyah, M.Si ()
NIP. 150 321 633
2. Penguji Utama : Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si ()
NIP. 150 299 505
3. Sekretaris : Dra. Retno Susilowati, M.Si ()
NIP. 132 083 910
4. Penguji Agama : Suyono, M.Si ()
NIP. 150 327 254

**Mengetahui dan Mengesahkan
Ketua Jurusan Biologi**

Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si
NIP. 150 299 505

MOTTO

مَنْ أَحْيَاهَا فَكَأَنَّمَا أَحْيَا النَّاسَ جَمِيعًا.....

Barangsiapa yang memelihara kehidupan seorang manusia, Maka seolah-olah dia telah memelihara kehidupan manusia semuanya ...

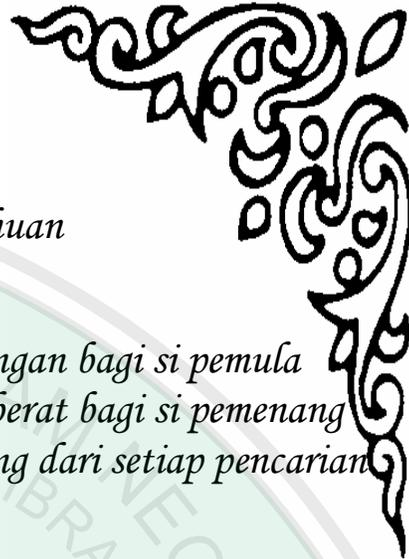
(Q.S Al- Maidah: 32)



LEMBAR PERSEMBAHAN

*Saya dedikasikan tulisan ini
untuk seluruh pecinta ilmu pengetahuan*

*Setiap pencarian diawali keberuntungan bagi si pemula
dan setiap pencarian diakhiri ujian berat bagi si pemenang
Semoga kita selalu menjadi pemenang dari setiap pencarian
kita....*



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur atas kehadiran Illahi Robbi yang telah memberikan anugerah nikmat, taufiq serta hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan sesuai dengan harapan.

Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Allah Muhammad saw yang telah membimbing umat manusia dari jalan kejahiliyaan menuju jalan yang benar yaitu agama islam.

Penulis menyadari bahwa usaha penyelesaian skripsi ini tidak dapat berjalan dengan baik tanpa adanya bantuan, dukungan, arahan serta bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis dengan segenap hati mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. H. Imam Suprayogo selaku Rektor UIN Malang
2. Prof. Drs. Sutiman Bambang Sumitro, SU. DSc selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Malang
3. Dr. drh. Bayyinatul Muchtarromah, M.Si selaku Ketua Jurusan Biologi
4. Dra. Retno Susilowati, M.Si selaku dosen pembimbing yang telah membimbing, mengarahkan dan memotivasi dalam pembuatan skripsi ini
5. Segenap dosen Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Malang
6. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah ikut memberikan bantuan selama proses pengerjaan skripsi ini

Kami menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu saran dan kritik yang membangun selalu kami harapkan untuk menyempurnakan skripsi ini menjadi semakin baik. Akhirnya, penulis hanya

berharap mudah-mudahan skripsi ini benar-benar dapat bermanfaat bagi penulis
khususnya dan bagi pembaca umumnya. Amin

Malang, 20 juli 2008

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN MOTTO	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
ABSTRAK	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.5 Hipotesis penelitian	8
1.6 Batasan Masalah	8
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Struktur dan Fungsi Ginjal	9
2.2 Acute Tubular Necrosis.....	15
2.3 Glomerulonefritis	17
2.4 Radikal Bebas dan Antioksidan	18
2.4.1 Radikal Bebas.....	18
2.4.2 Antioksidan	22
2.5 Karbon Tetraklorida (CCl ₄).....	27
2.5.1 Sifat Karbon Tetraklorida (CCl ₄).....	27
2.5.2 Penggunaan Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	28
2.5.3 Reaksi dan Metabolisme Karbon Tetraklorida (CCl ₄).....	28
2.5.4 Pengaruh Karbon Tetraklorida Terhadap Tubuh	29
2.6 Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i>)	30
2.6.1 Taksonomi Pepaya (<i>Carica papaya</i>).....	30
2.6.2 Morfologi Pepaya (<i>Carica papaya</i>)	30
2.6.3. Pepaya Sebagai Antioksidan	31
2.7 Biologi Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	33
2.9 Kajian Keislaman	34
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	38
3.2 Variabel Penelitian.....	38

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.4 Populasi dan Sampel	39
3.5 Alat dan Bahan	39
3.5.1 Alat	39
3.5.2 Bahan	39
3.6 Prosedur Kerja	40
3.6.1 Persiapan Hewan Coba	40
3.6.2 Persiapan Perlakuan	40
3.6.2.1 Pembagian Kelompok Sampel	40
3.6.2.2 Penghitungan Dosis Pemberian Buah Pepaya	41
3.6.3 Kegiatan Penelitian	41
3.6.3.1 Perlakuan Penginduksian CCl ₄	41
3.6.3.2 Perlakuan Pemberian Buah Pepaya	42
3.6.3.3 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal	42
3.7. Tabel Pengamatan	44
3.8 Analisis Data	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian	46
4.1.1 Tingkat Nekrosis Epitel Glomerulus Ginjal Mencit	47
4.1.2 Tingkat Nekrosis Epitel Tubulus Ginjal Mencit	48
4.2 Pembahasan	50
BAB V PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	62
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

No	Judul	Halaman
1.	Kandungan gizi dan unsur penting dalam pepaya per 100 g bahan	32
2.	Data Biologi Mencit.....	34
3.	Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit dalam persen (%)	47
4.	Hasil ANOVA pengaruh pemberian buah pepaya (<i>Carica papaya</i> . L) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (<i>Mus musculus</i>) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl ₄).....	48
5.	Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit dalam persen (%)	48
6.	Hasil ANOVA pengaruh pemberian buah pepaya (<i>Carica papaya</i> . L) terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit (<i>Mus musculus</i>) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl ₄)....	49
7.	Uji BNT 5% pengaruh pemberian buah pepaya (<i>Carica papaya</i> . L) terhadap tingkat nekrosis tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl ₄).....	49

DAFTAR GAMBAR

No	Gambar	Halaman
1.	Struktur ginjal dan nefron.....	9
2.	Ultrastruktur sel nefron.....	11
3.	Struktur glomerulus ginjal.....	11
4.	Histologi kapsula Bowman.....	12
5.	Histologi tubulus distal.....	13
6.	Beberapa Penyakit yang Dipengaruhi Stres Oksidatif.....	22
7.	Anatomi glomerulus dan tubulus ginjal mencit.....	46
8.	Diagram batang tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit pada berbagai perlakuan pemberian buah pepaya (<i>Carica papaya. L</i>).....	52
9.	Diagram tingkat nekrosis epitel tubulus mencit pada berbagai perlakuan pemberian buah pepaya (<i>Carica papaya. L</i>).....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Judul	Halaman
Lampiran 1. Gambar hasil pengamatan anatomi glomerulus dan tubulus ginjal mencit.....	67
Lampiran 2. Hasil perhitungan pengamatan tingkat nekrosis dalam persen (%)	69
Lampiran 3. Tabel-tabel hasil ANOVA.....	71
Lampiran 4. Perhitungan ANOVA.....	74
Lampiran 5. Gambar alat-alat dan bahan-bahan penelitian	77
Lampiran 6. Gambar pelaksanaan penelitian	79

ABSTRAK

Hanifah, Lil. 2008. **Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya*.L) Terhadap Tingkat Nekrosis Epitel Glomerulus dan Tubulus Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄).** Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Malang. Pembimbing: Dra. Retno Susilowati, M.Si

Kata Kunci: Buah pepaya (*Carica papaya*.L), nekrosis, glomerulus, tubulus, ginjal, CCl₄

Karbon tetraklorida (CCl₄) sering digunakan sebagai pembersih, penghilang noda pakaian, bahan dasar CFC untuk pendingin lemari es atau AC. Penggunaan CCl₄ secara terus-menerus akan berpotensi sebagai polutan. CCl₄ dapat masuk ke dalam tubuh melalui kulit, paru-paru atau melalui saluran pencernaan. Di dalam tubuh CCl₄ dapat bertindak sebagai radikal bebas sehingga dapat merusak jaringan khususnya hati dan ginjal. Ginjal merupakan organ ekskresi, termasuk juga ekskresi bahan toksik. Akibatnya ginjal merupakan organ yang sering terpapar oleh bahan toksik. Jika ginjal terpapar secara terus menerus oleh CCl₄ maka dapat menyebabkan nekrosis atau kematian sel pada glomerulus dan tubulus. Dalam penelitian ini yang digunakan sebagai antioksidan adalah buah pepaya (*Carica papaya*. L). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian buah pepaya terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit yang diinduksi CCl₄.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan empat ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah mencit kontrol positif dan negatif, mencit yang diinduksi 0,2 ml CCl₄ dan buah pepaya dosis I (0,13 g/ mencit / hari), mencit yang diinduksi 0,2 ml CCl₄ dan buah pepaya dosis II (0,26 g/ mencit / hari) dan mencit yang diinduksi 0,2 ml CCl₄ dan buah pepaya dosis III (0,52 g/ mencit / hari). Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei-Juni 2008 di Laboratorium Biokimia dan Molekuler Jurusan Biologi UIN Malang. Untuk mengetahui pengaruh pemberian buah pepaya terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit, maka data tingkat nekrosis dianalisis menggunakan Analisis Variansi (ANOVA).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian buah pepaya (*Carica papaya*.L) tidak berpengaruh nyata terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi CCl₄, akan tetapi terdapat kecenderungan penurunan tingkat nekrosisnya. Pada tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal, memberikan pengaruh sangat nyata. Nilai rerata tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal pada kontrol positif sebesar 10,25%, sedangkan pada masing-masing adalah 9,75%; 5,75%; dan 4,50%. Dosis yang paling baik yang dapat menurunkan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi CCl₄ pada penelitian ini adalah dosis 0,52 g/ mencit / hari.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ yang kompak, terikat pada dinding dorsal dan terletak retroperitoneal (Santoso *et al*, 2006). Ginjal normal mempunyai 3 fungsi pokok yaitu: filtrasi glomerular oleh glomerulus, reabsorpsi oleh tubulus dan sekresi tubular oleh tubulus (Soewolo, 2005).

Ginjal menghasilkan urin yang merupakan jalur utama ekskresi toksikan. Ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasi toksikan pada filtrat, dan membawa toksikan melalui sel tubulus, serta mengaktifkan toksikan tertentu. Akibatnya ginjal merupakan organ sasaran utama dari efek toksik (Santoso *et al*, 2006).

Salah satu faktor yang mempengaruhi perubahan struktur dan fungsi dari sel pada ginjal adalah adanya radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh yang bersifat sangat reaktif dan mengandung elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya sehingga bersifat tidak stabil. Karena bersifat reaktif, maka radikal bebas menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak komponen sel hidup seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat. (Rachmawati, 2003).

Secara umum radikal bebas dibagi menjadi dua, yaitu radikal bebas endogen dan radikal bebas eksogen. Radikal bebas endogen diantaranya adalah superoksida (O_2^*), radikal hidroksil (OH^*), radikal nitrat oksida (NO^*) dan radikal lipid peroksil (LOO^*). Sedangkan radikal bebas eksogen diantaranya adalah: asap

rokok, polutan lingkungan, radiasi, obat-obatan tertentu, pestisida, larutan industri dan ozon (Tuminah, 2000).

Beberapa pembahasan mutakhir tentang mekanisme terjadinya penyakit, mensinyalir bahwa stres oksidatif dan radikal bebas sangat berpengaruh terhadap keberadaannya (Harliansyah, 2001). Menurut Sauriasari (2006) Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas. Keadaan stres oksidatif membawa pada kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh dan menyebabkan munculnya beberapa penyakit. Ditambahkan oleh Ardiansyah (2007) bahwa kekurangan zat gizi dan adanya senyawa xenobiotik dari makanan atau lingkungan yang terpolusi akan memperparah keadaan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Pincemail, *et al* (1995) dalam Rachmawati (2003) menyebutkan bahwa peningkatan produksi radikal bebas dapat menyebabkan kelainan pada berbagai organ target misalnya pada ginjal.

Karbon tetraklorida adalah senyawa kimia organik volatil, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, khususnya pada hati dan ginjal (Ogeturk *et al*, 2004). Karbon tetraklorida (CCl_4) adalah salah satu radikal bebas yang dibentuk dari reaksi CH_4 dan Cl_2 dengan bantuan sinar ultraviolet. CCl_4 digunakan sebagai pembersih, penghilang noda pakaian, perabot rumah tangga, karpet dan lain-lain. CCl_4 masuk ke dalam tubuh melalui paru-paru, gastrointestinal dan kulit. CCl_4 dapat merusak hati, ginjal, sistem saraf dan lain-lain (ECO- USA, 2006).

Pada ginjal, CCl_4 dapat menyebabkan nekrosis atau kematian sel pada epitel glomerulus dan tubulus ginjal (Winaya dan Suarsana, 2005). Wardener (1967) menambahkan bahwa adanya nekrosis tersebut karena adanya kontak langsung antara racun yang diekskresi dalam urin dengan epitel-epitel sel tubulus ginjal.

Menurut Koeman (1987) bahwa jika karbon tetraklorida (CCl_4) masuk ke dalam ginjal akan mengakibatkan kerusakan pada ginjal yaitu terjadi nekrosis yang luas sekali pada sel tubulus primer. Kerusakan ini dapat disertai dengan penyumbatan material yang telah mati di dalam tubuli ginjal, sehingga pengeluaran urin terganggu. Bahkan dapat menyebabkan penyumbatan sampai taraf terhentinya produksi urin (anuri).

Allah menciptakan segala apa yang ada di alam ini dalam keadaan seimbang. Tubuh manusia pun diciptakan Allah dalam keadaan seimbang. Sebagaimana yang difirmankan-Nya dalam surat al-Infithar berikut ini:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾

Artinya: Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang, (Q.S. al-Infithar:7)

Keseimbangan dalam tubuh manusia yang dimaksud dalam ayat di atas, tidak hanya dalam bentuknya saja, melainkan juga prose-proses metabolisme yang terjadi di dalamnya. Jika terdapat salah satu proses metabolisme yang tidak seimbang, maka akan terjadi kelainan yang kita kenal dengan penyakit.

Ketika manusia terkena suatu penyakit, maka orang tersebut tidak diperbolehkan untuk berputus asa, atau hanya pasrah dan bersabar menerima cobaan serta rela (ridho) menerima ketentuan (takdir) Allah tanpa berusaha

mencari kesembuhan atau obat. Karena sesungguhnya Allah yang telah menurunkan segala obat untuk semua penyakit. Bagi mereka yang mau mencari kesembuhan, maka hal itu merupakan salah satu bentuk ibadah . Hal tersebut sebagaimana hadist yang diriwayatkan oleh Imam Al-Bukhori dari Usamah bin Syuraik yang berbunyi:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً ، وَإِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً (رَوَاهُ الْبُخَارِيُّ)

Artinya: "Sesungguhnya Allah tidak menurunkan penyakit, melainkan telah pula menurunkan obatnya".

Radikal bebas yang ada di sekitar lingkungan kita baik yang berasal dari dalam atau luar tubuh, khususnya yang berasal dari bahan kimia akan menyebabkan suatu penyakit. Sedangkan kita sebagai manusia diharapkan dapat mengambil suatu pelajaran dari apa yang telah datang dari Allah serta mempelajarinya sebagai suatu petunjuk dan rahmat yang mendatangkan manfaat bagi orang-orang beriman disekitar kita. Karena manusia dibekali kelebihan akal oleh Allah yang membedakan dari makhluk-makhluk yang lain, maka sudah semestinya manusia bisa berfikir tentang segala sesuatu yang diturunkan oleh Allah baik berupa suatu penyakit atau segala bentuk pencegahan dan penyembuhannya.

Meningkatnya akumulasi dari *reactive oxygen species* (ROS) yang merupakan salah satu bentuk radikal bebas dapat menimbulkan toksisitas bahkan kematian sel. Seperti halnya radikal bebas yang dihasilkan dari berbagai sel dalam jumlah yang sedikit, maka keberadaan antioksidan di dalam tubuh juga diharapkan untuk mengimbangi reaksi radikal bebas. (Harliansyah, 2001).

Antioksidan sebagai penangkal radikal bebas dibagi menjadi dua yaitu yang pertama adalah antioksidan yang diproduksi di dalam tubuh (endogen) yang berupa enzim *superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH Px) dan katalase (Mukono, 2005). Yang kedua adalah antioksidan yang tidak diproduksi oleh tubuh atau antioksidan dari luar (eksogen) yang berasal dari bahan makanan. Misalnya vitamin C, vitamin E, betakaroten dan senyawa flavonoid yang diperoleh dari tumbuhan (Tuminah, 1999).

Salah satu antioksidan eksogen adalah antioksidan yang secara alami terkandung dalam tumbuh-tumbuhan misalnya buah pepaya. Pepaya adalah buah tropis yang merupakan sumber vitamin C yang baik, sehingga mampu mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas (Kumalaningsih, 2006). Ditambahkan oleh Hidajat (2005) bahwa selain vitamin C, buah pepaya juga kaya akan betakaroten yang dapat menjaga terhadap proses pengrusakan oksidasi dinding sel dari radikal bebas.

Kita sebagai manusia yang diberikan kelebihan akal oleh Allah dibanding dengan makhluk lain, sudah seharusnya kita selalu memperhatikan, memikirkan dan merenungkan segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah di alam ini. Sebagaimana firman-Nya dalam surat Asy-Syu'araa' ayat 7 disebutkan:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: " Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? "

Pada ayat ini dapat dijelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun digunakan sebagai bahan sebagai obat dalam dunia kesehatan. Pepaya termasuk salah satu jenis tumbuhan yang banyak sekali mendatangkan manfaat bagi kehidupan manusia. Selain untuk dimakan, buah pepaya bisa dijadikan untuk salah satu alternatif pencegahan ataupun obat terhadap suatu penyakit karena manfaatnya yang besar. Dari ayat ini kita sebagai manusia diharapkan dapat memperhatikan dan mempelajari bahwa segala sesuatu yang datang dari Allah SWT selalu mendatangkan manfaat dan tidak ada yang sia-sia, dan dari apa yang telah Allah datangkan diharapkan semua makhluk-Nya terutama manusia agar selalu bersyukur.

Kandungan antioksidan yang cukup tinggi pada buah pepaya membuatnya dipercaya sebagai zat yang dapat digunakan sebagai pelindung tubuh dari berbagai kerusakan yang disebabkan radikal bebas. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rachmawati (2003) menunjukkan bahwa pemberian dekok meniran pada tikus yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl_4) dapat mengurangi kerusakan glomerulus ginjal secara signifikan. Hasil penelitian yang serupa juga dilakukan oleh Winaya dan Suarsana (2005) yang menunjukkan bahwa pemberian CCl_4 dapat mempengaruhi morfologi ginjal, dengan ditemukannya nekrosis (kematian sel) pada bagian tubulus dan glomerulus. Karena itu pada penelitian ini mencoba mengamati tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit yang diinduksi dengan CCl_4 dan pemberian

buah pepaya sebagai salah satu sumber antioksidan yang berasal dari buah-buahan.

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian ini mengambil sebuah tema: "pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya*. L) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah ada pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya* .L) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya* .L) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Buah pepaya dapat dipergunakan untuk pengembangan alternatif pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit yang berkaitan dengan efek merugikan dari radikal bebas.
2. Menambah pengetahuan tentang manfaat tanaman pepaya sebagai tanaman berkhasiat obat.
3. Dapat dipergunakan sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya.

1.5 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah ada pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya* .L) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).

1.6 Batasan Masalah

1. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jenis kelamin jantan strain *Balb/c* yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gr
2. Buah pepaya yang digunakan adalah buah pepaya matang varietas Thailand
3. Parameter yang diamati dalam preparat histologi adalah tingkat nekrosis sel epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit

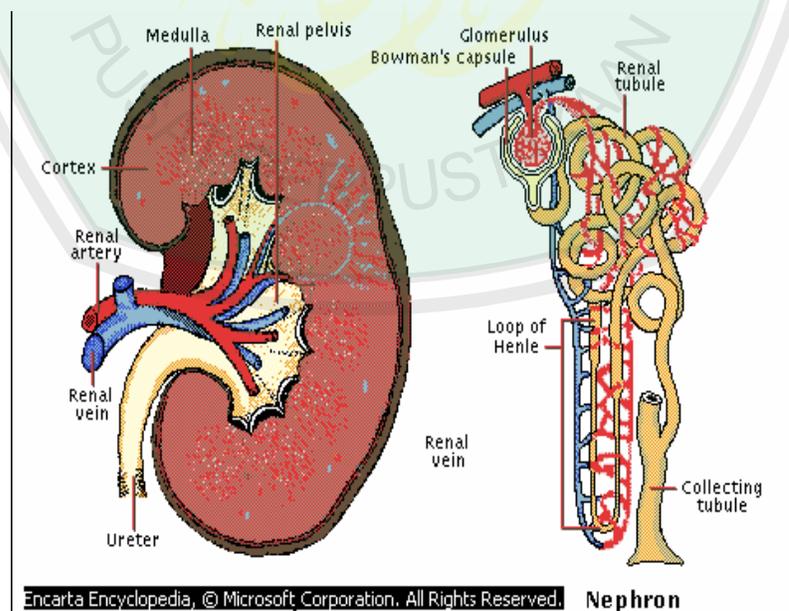
BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Struktur dan Fungsi Ginjal

Bentuk ginjal seperti kacang merah, jumlahnya sepasang dan terletak di dorsal kiri dan kanan tulang belakang di daerah pinggang. Berat ginjal diperkirakan 0,5% dari berat badan, dan panjangnya \pm 10 cm. Setiap menit 20-25% darah dipompa oleh jantung yang mengalir menuju ginjal. Ginjal terdiri dari tiga bagian utama yaitu:

- Korteks (bagian luar)
- Medulla (sumsum ginjal)
- Pelvis renalis (rongga ginjal) (Fendy, 2007)

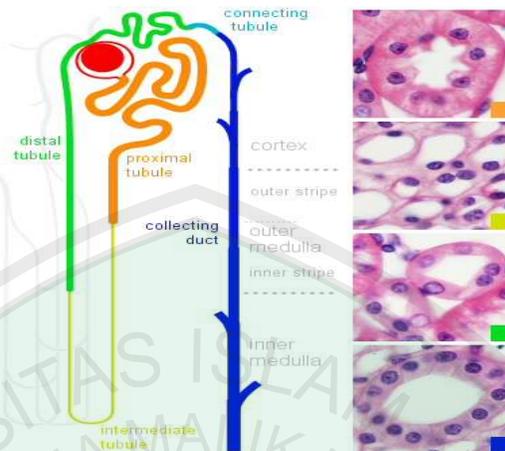


Gambar 2.2. Struktur ginjal dan nefron (Noer, 2006)

Fungsi utama ginjal adalah membuang bahan sisa (terutama senyawa nitrogen seperti urea dan kreatin, yang dihasilkan dari metabolisme makanan oleh tubuh), bahan asing dan produk sisanya. Ginjal juga mengatur keseimbangan air dan elektrolit berupa ekskresi kelebihan air dan elektrolit dan juga mempertahankan asam-basa, suatu proses osmoregulasi. Selain itu juga ginjal mensekresi renin, yang turut dalam pengaturan tekanan darah dan kadar ion natrium dan *eritropoietin*, yang berhubungan dengan produksi eritrosit oleh sumsum tulang. Ekskresi dan pembentukan urin meliputi ultra filtrasi plasma darah membentuk filtrat. Filtrat diubah oleh reabsorpsi selektif sebagian besar air yang terfiltrasi oleh molekul kecil lainnya dan oleh sekresi (Leeson *et al*, 1990).

1. Struktur dan Fungsi Nefron

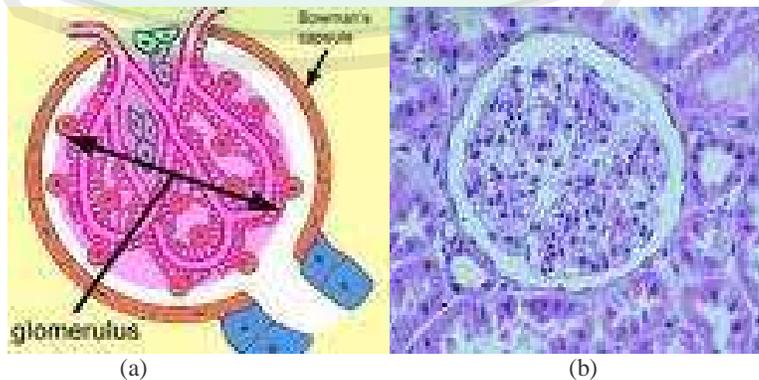
Bagian korteks ginjal mengandung banyak sekali nefron \pm 100 juta sehingga permukaan kapiler ginjal menjadi luas, akibatnya perembesan zat buangan menjadi banyak (Fendy, 2007). Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar, yaitu *korpuskulus renal*; tubulus kontortus proksimal; segman tipis dan tebal *ansa (lengkung) Henle* dan *tubulus kontortus distal*. Tubulus dan duktus koligens, yang asal embriologinya berbeda dari nefron, berfungsi menampung urin yang dihasilkan oleh nefron dan menghantarkannya ke pelvis renis. Nefron dan duktus koligens merupakan tubulus uriniferus yang dapat dipandang sebagai satuan fungsional ginjal (Junqueira *et al*, 1998).



Gambar 2.3. Ultrastruktur sel nefron (Junqueira *et al*, 1998)

2. Struktur dan Fungsi Glomerulus

Glomerulus tersusun dari suatu anyaman kapiler yang dilapisi oleh sel-sel endotel, yaitu suatu daerah sentral sel-sel mesengial (juga disebut daerah sentrotubuler, daerah tangkai, daerah interkapiler) dan lapisan-lapisan dari kapsula Bowman dengan membran dasar yang bersangkutan. Pada irisan jaringan, glomerulus terlihat sebagai benda lonjong atau bulat yang terdiri dari sekumpulan kapiler yang mengandung banyak sel darah merah dan dibatasi oleh ruangan kecil. Glomerulus adalah bagian nefron yang bertanggung jawab untuk produksi suatu ultrafiltrasi dari plasma. (Bevelander dan Ramaley, 1998).

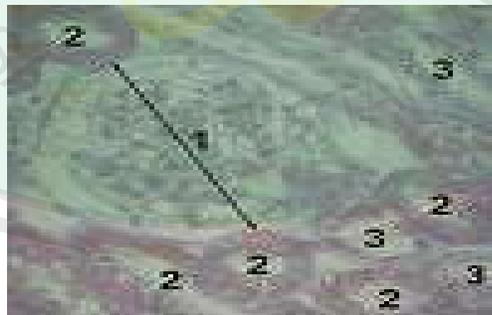


Gambar 2. 4. (a) Struktur glomerulus ginjal, (b) Histologi glomerulus ginjal (Slomianka, 2006)

3. Struktur dan Fungsi Kapsula Bowman

Kapsula Bowman adalah rongga yang terbentuk oleh invaginasi kapiler menjadi suatu pelebaran ujung nefron. Jadi, kapsula Bowman adalah suatu struktur epitel yang berlapis dua yang tersusun dari epitel gepeng dengan nukleus mengembung ke dalam ruangan (Bevelander dan Ramaley, 1998). Lapisan dalam kapsula Bowman dikenal sebagai *lapisan viseral* dan membungkus permukaan kapiler glomerulus. Lapisan luar membentuk batas luar korpuskulus renal dan disebut *lapisan parietal*. Di antara kedua lapisan kapsula Bowman terdapat *ruang urinarius*, yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral. (Junqueira *et al*, 1998).

Celah-celah antara sel-sel epitel kapsula Bowman, yang melapisi kapiler glomerulus diduga bertanggung jawab untuk mengontrol komposisi ultrafiltratnya dengan jalan memblokir hampir sepenuhnya tiap molekul yang berukuran besar (Bevelander dan Ramaley, 1998).



Gambar 2.5. Histologi kapsula Bowman (Slomianka, 2006)

4. Struktur dan Fungsi Tubulus Kontortus Proksimal

Panjang tubulus kontortus proksimal hampir 14 mm dengan diameter luar 50 sampai 60 μm . Sesuai dengan namanya, tubulus ini sangat berkelok dan selalu membentuk lengkung yang besar menghadap ke permukaan kapsula ginjal.

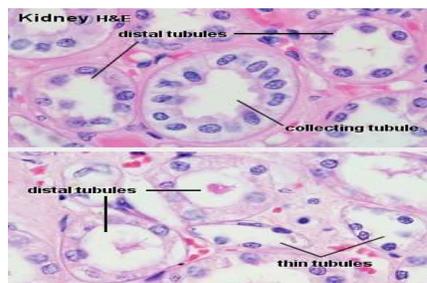
Sebagai bagian nefron yang paling panjang dan paling lebar, tubulus membentuk isi korteks, didalamnya filtrat glomerulus mulai berubah menjadi kemih oleh absorpsi beberapa zat dan penambahan sekresi zat-zat lainnya (Leeson *et al*, 1990).

Salah satu fungsi utama dari tubulus kontortus proksimal adalah penangkapan kembali zat-zat yang tersaring misalnya albumin, protein kecil dan non protein seperti karbohidrat (Leeson *et al*, 1990).

5. Struktur dan Fungsi Tubulus Kontortus Distal

Pada sajian histologi, perbedaan antara tubulus kontortus proksimal dan distal, yang keduanya terdapat di korteks, didasarkan atas ciri tertentu. Sel-sel tubulus proksimal lebih besar dari pada sel tubulus distal. Sel tubulus proksimal memiliki *brush border*, yang tidak terdapat pada tubulus distal. Lumen tubulus distal lebih besar, dan karena sel-sel tubulus distal lebih gepeng dan lebih kecil dari yang ada di tubulus proksimal, maka tampak lebih banyak sel dan inti pada dinding tubulus distal dari pada dinding tubulus proksimal (Junqueira *et al*, 1998).

Fungsi dari tubulus distal meliputi reabsorpsi bikarbonat dan air, transpor atau sekresi ion-ion yang berupa hidrogen, natrium, klorida, amonia, kalsium dan magnesium (Leeson *et al*, 1990).



Gambar 2.6. Histologi tubulus distal (Slomianka, 2006)

6. Struktur dan Fungsi Tubulus Pengumpul

Pada ujung akhir tubula distal terdapat suatu tubula yang pendek. Tubula ini mengandung suatu campuran sifat-sifat sel-sel kubis dari segmen distal dan sel-sel granuler. Ini dianggap daerah pembauran embrionis antara nefron dan tubula pengumpul. Tubula pengumpul merupakan tempat untuk penyesuaian akhir dari komposisi dan volume urin (Leeson *et al*, 1990).

7. Struktur dan Fungsi Ansa (lengkung) Henle

Lengkung Henle adalah struktur berbentuk U yang terdiri atas *ruas tebal desenden*, dengan struktur yang sangat mirip tubulus kontortus proksimal; *ruas tipis desenden*; *ruas tipis asenden*, dan *ruas tebal asenden* yang strukturnya sangat mirip tubulus kontortus distal. Di medula bagian luar, ruas tebal desenden, dengan garis tengah luar sekitar 60 μm , secara mendadak menipis sampai sekitar 12 μm dan berlanjut sebagai ruas tipis desenden. Lumen ruas nefron ini lebar karena dindingnya terdiri dari sel epitel gepeng yang intinya sedikit menonjol ke dalam lumen (Junqueira *et al*, 1998).

8. Struktur dan Fungsi Sel Juksta-Glomerulus

Sel ini berdekatan dengan glomerulus sel-sel otot polos dalam tunika media arteriol aferen bersifat epiteloid. Intinya berbentuk bulat dan sitoplasmanya mengandung granula. Sel-sel ini juga berhubungan erat dengan *makula densa*, yaitu suatu bagian khusus tubulus kontortus distal yang terdapat di antara arteriol aferen dan eferen. Makula densa tidak mempunyai lamina basal. Berhubungan dengan sel yang bergranula terdapat beberapa sel warna pucat disebut sel *Lacis* atau sel mesangial ekstraglomerular, fungsinya tidak diketahui akan tetapi

mungkin menghasilkan eritopoitein, hormon yang merangsang eritopoiesis di dalam sum-sum tulang. Sel juksta-glomerulus (JG) menghasilkan enzim renin. Dalam darah renin mempengaruhi angiotensinogen, suatu protein plasma, untuk menghasilkan angiotensin (Leeson *et al*, 1990).

Salah satu faktor yang mempengaruhi perubahan struktur dan fungsi dari sel pada ginjal adalah adanya radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh yang bersifat sangat reaktif dan mengandung elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya sehingga bersifat tidak stabil. Karena bersifat reaktif, maka radikal bebas menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak komponen sel hidup seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat. (Rachmawati, 2003).

Karbon tetraklorida (CCl_4) adalah salah satu radikal bebas yang dibentuk dari reaksi CH_4 dan Cl_2 dengan bantuan sinar ultraviolet (ECO- USA, 2006). Karbon tetraklorida termasuk senyawa kimia organik volatil, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, khususnya pada hati dan ginjal (Ogeturk *et al*, 2004). Salah satu gangguan pada ginjal akibat produksi radikal bebas yang berlebih salah satunya adalah *Acute Tubular Necrosis* (ATN) yang menyerang tubulus ginjal dan juga glomerulonefritis yang menyerang glomerulus pada ginjal (Suprapti *et al*, 2007).

2.2 ATN (*Acute Tubular Necrosis*)

Nekrosis atau kematian sel pada tubulus ginjal akut dapat disebut sebagai *Acute tubular necrosis* (ATN). ATN disebabkan oleh sel tubular kurang

mendapatkan oksigen (*ischemic* ATN) atau ketika sel mendapat pengaruh dari racun obat atau molekul (*nephrotoxic* ATN). ATN secara definisi hampir sama dengan istilah Gagal Ginjal Akut, tetapi ATN mengacu pada temuan histologik yaitu dua sebab utama gagal ginjal intrinsik akut adalah ischemia ginjal (hipoperfusi ginjal) yang berkepanjangan karena keadaan-keadaan prerenal dan cedera nefrotoksik. (Hasjim dkk, 1981).

Patogenesis *Acute tubular necrosis* (ATN):

1. Berkurangnya aliran darah ke ginjal sebagai akibat suatu penurunan tekanan darah secara umum. Karena epitel tubulus-tubulus ginjal terutama tubulus proksimal, adalah sangat peka terhadap suatu ischemia. Maka jaringan ini dalam batas-batas tertentu akan mengalami kerusakan, walaupun sisa jaringan ginjal lainnya tampak seperti tidak mengalami kelainan (Hasjim dkk, 1981).
2. ATN disebabkan oleh keracunan, misalnya air raksa atau Karbon tetraklorida. Patogenesisnya adalah efek terhadap epitel tubulus adalah langsung akibat kontak antara racun yang diekskresi dalam urin dengan epitel-epitel ini, jadi bukan karena hypotensi (Hasjim dkk, 1981).

Menurut Wardener (1967) bahwa *Acute tubular necrosis* pada ginjal dapat dilihat berdasarkan morfologi, yaitu secara makroskopik dan mikroskopik. Secara makroskopik dapat ditandai dengan ginjal biasanya agak membesar, walaupun dapat juga masih tetap dalam batas normal. Korteks tampak pucat dan bengkak , sedangkan piramid-piramid tampak berwarna merah tua karena kongesti dan adanya pigmen-pigmen hemoglobin. Sedangkan secara mikroskopik tampak adanya torak-torak pigmen hemoglobin yang berserakan didalam tubulus. Torak-

torak ini biasanya tampak granuler atau amorf, tetapi kadang-kadang tampak sebagai koagulasi yang padat.

Epitel-epitel disekitar torak dapat menunjukkan adanya nekrosis atau proses degenerasi. Reaksi radang pada jaringan intersitia terdiri atas sel-sel lekosit polimorfonukleus, limfosit dan sel-sel plasma, seringkali juga dijumpai di daerah ini dan juga biasanya dijumpai tanda-tanda edema pada jaringan interstisial (Wardener, 1967).

2.3 Glomerulonefritis

Glomerulonefritis merupakan salah satu berbagai kelainan yang menyerang sel glomerulus pada ginjal. Kelainan ini terjadi akibat gangguan utama pada ginjal (primer) atau sebagai komplikasi penyakit lain (sekunder), misalnya komplikasi penyakit *diabetes mellitus*, keracunan obat, penyakit infeksi dan lain-lain. Pada penyakit ini terjadi kebocoran protein atau kebocoran eritrosit (Suprapti *et al*, 2007).

Indra (2006) menambahkan bahwa glomerulonefritis merupakan salah satu penyebab gagal ginjal akut kategori intrarenal. Glomerulonefritis dapat disebabkan oleh reaksi imunologis abnormal dan juga infeksi streptokokus A yang dapat merusak glomerulus. Infeksi dapat terjadi pada saluran napas, tonsil, bahkan di kulit.

Kerusakan glomerulus tidak hanya disebabkan oleh infeksi, tetapi reaksi antigen-antibodi menghasilkan kompleks yang mengendap di glomerulus, terutama di membran basalis. Timbunan kompleks antigen-antibodi merangsang

proliferasi sel-sel glomerulus terutama sel mesangial yang terletak antara endotel dan epitel. Selanjutnya, terjadi akumulasi sel darah putih. Reaksi peradangan tersebut mengakibatkan penyumbatan pori glomerulus, sedangkan bagian yang tidak tersumbat biasanya menjadi lebih permeabel sehingga memungkinkan terjadinya kebocoran protein dan eritrosit ke ultrafiltrat glomerulus. Pada kasus yang berat dapat mengakibatkan kegagalan ginjal total (Indra, 2006).

Seperti halnya ATN, glomerulonefritis juga dapat dilihat berdasarkan morfologi yaitu secara mikroskopik dan makroskopik. Secara mikroskopik dapat dilihat bahwa pada sel-sel epitel dan sel-sel endotel menjadi bengkak dan bervakuola, adanya tonjolan-tonjolan seperti paku pada bagian luar membran glomerulus dan diantara tonjolan-tonjolan tersebut terdapat endapan, yang dengan teknik *immunofluorescence* menunjukkan mengandung immunoglobulin dan komplemen (Hasjim dkk, 1981).

Sedangkan secara makroskopik menunjukkan bahwa ginjal yang mengalami kelainan glomerulonefritis tampak besar dan pucat, menandakan adanya perlemakan pada tubulus dan juga bertambahnya cairan dalam jaringan interstitial karena edema umum. Pada daerah korteks umumnya licin tanpa tanda-tanda petechiae (Hasjim dkk, 1981).

2.4 Radikal Bebas dan Antioksidan

2.4.1 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh, dimana senyawa kimia ini sangat reaktif dan mengandung *unpaired* elektron pada orbital

luarnya sehingga sebagian besar radikal bebas ini bersifat tidak stabil (Kumalaningsih, 2006).

Secara umum radikal bebas dibagi menjadi:

1. Radikal bebas endogen

Radikal bebas endogen diantaranya adalah: superoksid (O_2), radikal hidroksil (OH^*), radikal nitrat oksida (NO^*) dan radikal lipid peroksid (LOO^*). Radikal bebas endogen ini dihasilkan oleh sejumlah reaksi seluler yang dikatalisis oleh besi (Fe^{-2}) dan reaksi enzimatik seperti lipooksigenase, peroksidase, NADPH oksidase dan santin oksidase (Tuminah, 2000).

Superoksid (O_2) Merupakan spesi hasil penambahan satu elektron pada O_2 . Secara normal radikal bebas diproduksi di dalam tubuh melalui proses enzimatik maupun nonenzimatik seperti elektron transport di mitokondria, reaksi hidrolisis pada endoplasmik retikulum, autooksidasi katekolamine yang semuanya merupakan proses biokimia yang penting untuk kelangsungan proses fisiologis tubuh (Sauriasari, 2006).

Oksigen yang kita hirup akan diubah oleh sel tubuh secara konstan menjadi senyawa yang sangat reaktif, dikenal sebagai senyawa reaktif oksigen yang dikenal dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS), satu bentuk radikal bebas. Peristiwa ini berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 di hati. Produksi ROS secara fisiologis ini merupakan konsekuensi logis dalam kehidupan aerobik (Sauriasari, 2006).

3. Radikal bebas eksogen

Radikal bebas eksogen diantaranya adalah berasal dari asap rokok, polutan lingkungan, radiasi, obat-obatan tertentu, pestisida, larutan industri dan ozon (Tuminah, 2000).

Kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh serangan radikal bebas antara lain:

1) Membran sel

Komponen utama penyusun membran adalah berupa asam lemak tak jenuh yang merupakan bagian dari fosfolipid dan juga protein. Perusakan bagian dalam pembuluh darah akan mempermudah pengendapan berbagai zat pada bagian yang rusak tersebut, termasuk kolesterol, sehingga timbul atherosklerosis. Serangan radikal hidroksil pada asam lemak tak jenuh dimulai dengan interaksi oksigen pada rangkaian karbon pada posisi tak jenuh sehingga terbentuk lipid hidroperoksida, yang selanjutnya merusak bagian sel di mana hidroperoksida ini berada (Muhilal, 1991).

2) Kerusakan protein

Terjadinya kerusakan protein termasuk oksidasi protein akan mengakibatkan kerusakan jaringan tempat protein itu berada; sebagai contoh kerusakan protein pada lensa mata mengakibatkan terjadinya katarak (Muhilal, 1991).

3) Kerusakan DNA

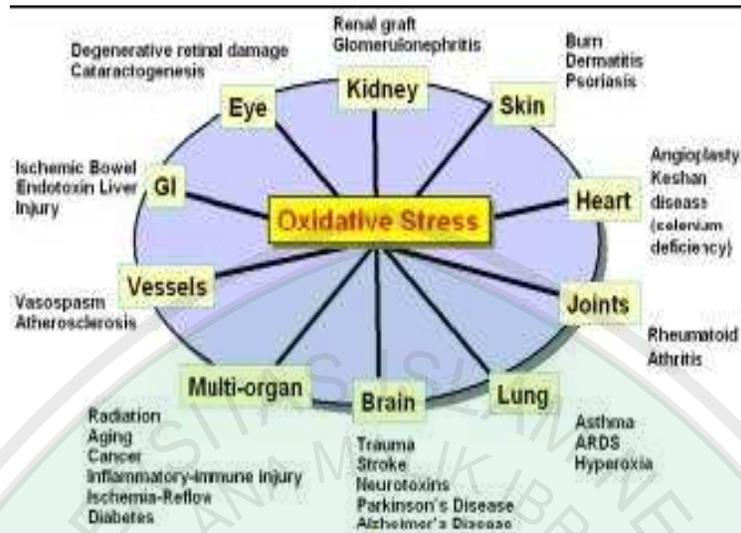
Radikal bebas hanya salah satu dari banyak faktor yang menyebabkan kerusakan DNA. Penyebab lain misalnya virus, radiasi dan zat kimia karsinogen.

Sebagai akibat kerusakan DNA ini dapat timbul penyakit kanker. Kerusakan dapat berupa kerusakan awal, fase transisi dan permanent (Muhilal, 1991).

4) Peroksida lipida

Lipida dianggap molekul yang paling sensitif terhadap serangan radikal bebas sehingga terbentuk lipid peroksida. Terbentuknya lipid peroksida yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan lain dianggap salah satu penyebab pula terjadinya berbagai penyakit degeneratif (Muhilal, 1991).

Beberapa pembahasan mutakhir tentang mekanisme terjadinya penyakit degeneratif, mensinyalir bahwa stres oksidatif dan radikal bebas sangat berpengaruh terhadap keberadaannya (Harliansyah, 2001). Ditambahkan oleh Pincemail, *et al* (1995) dalam Rachmawati (2003) bahwa peningkatan produksi radikal bebas dapat menyebabkan kelainan pada berbagai organ target seperti glomerulonephritis (ginjal), asma dan ARDS (paru-paru), coronary thrombosis (jantung), solar radiation, psoriasis dan dermatitis (kulit), dementia, pancreatitis, endotoxin liver injury (gastrointestinal), kataraktogenesis reknopati, degenerative retinal damage (mata), atherosclerosis (pembuluh darah), stroke, diabetes dan lain-lain.



Gambar 2.1. Beberapa Penyakit yang Dipengaruhi Stres Oksidatif (Harliansyah, 2001)

2.4.2 Antioksidan

Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menunda, memperlambat, dan mencegah proses oksidasi lipid. Dalam arti khusus, antioksidan adalah zat yang dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi antioksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid (Ardiansyah, 2007).

Menurut Kumalaningsih (2006), antioksidan adalah senyawa yang mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas tanpa mengganggu fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas.

Antioksidan berdasarkan sumbernya yaitu:

- 1). Antioksidan yang dibuat oleh tubuh kita sendiri (endogen) yang berupa enzim antara lain:

a. *Superoksida Dismutase (SOD)*

Enzim SOD yang terletak di mitokondria membutuhkan Mn (mangan), sedangkan dalam sitosol bekerjanya enzim SOD memerlukan bantuan Cu (tembaga) dan Zn (seng). Dengan demikian pengendalian tahap awal radikal bebas yang terbentuk pada tingkat awal memerlukan bantuan mineral Mn, Cu dan Zn. Selenium (Se) juga merupakan mineral yang berperan sebagai antioksidan. Keempat mineral tersebut perlu tersedia cukup dalam makanan kita (Muhilal, 1991).

b. *Glutathione Peroksidase*

Adalah enzim yang berperan aktif dalam menghilangkan H_2O_2 dalam tubuh dan mempergunakannya untuk merubah *glutathione* (GSH) menjadi *glutathione* teroksidasi (GSSG). Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim *katalase* dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi prooksidan (Kumalaningsih, 2006). Enzim ini berada di eritrosit (sel darah merah) (Mukono, 2005).

c. *Katalase*

Enzim *katalase* berada pada *endoplasmic reticulum* dalam sel, pada pulmonary epithelium type II, pada *clara cell* dan ada pula di dalam *alveolar macrophage* (Mukono, 2005). Enzim ini di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air (Kumalaningsih, 2006).

2). Antioksidan alami yang dapat diperoleh dari tanaman atau hewan (eksogen) diantaranya adalah vitamin C, betakaroten, vitamin E (tokoferol), flavonoid dan senyawa fenolik (Kumalaningsih, 2006).

a. Vitamin C (asam askorbat)

Vitamin C adalah substansi yang larut dalam air. Vitamin ini diyakini menjadi antioksidan dalam cairan ekstraseluler yang paling penting, dan mempunyai aktivitas intraseluler yang baik (Tuminah, 1999). Menurut Kumalaningsih (2006) vitamin C merupakan antioksidan yang berperan penting dalam membantu menjaga kesehatan sel. Sumber vitamin C yang penting berada dalam makanan terutama berasal dari buah-buahan dan sayur-sayuran, sedangkan bahan makanan yang berasal dari hewani pada umumnya tidak merupakan sumber yang kaya akan vitamin C.

b. Betakaroten

Betakaroten merupakan salah satu bentuk pigmen dari karoten (carotenoid). Karoten berfungsi sebagai antioksidan, sedangkan betakaroten merupakan salah satu bentuk senyawa karoten sebagai penawar yang kuat untuk oksigen reaktif (suatu radikal bebas destruktif) (Tim Redaksi Vitahealth, 2004). Ditambahkan oleh Esvandiary (2007) bahwa beta karoten juga mampu menangkap oksigen reaktif dan radikal peroksil lalu menetralkannya. Hidajat (2005) mengatakan bahwa betakaroten sebagai antioksidan yang larut dalam lemak yang dapat menjaga terhadap proses pengrusakan oksidasi dinding sel yang terdiri dari lemak.

c. Vitamin E (Tokoferol)

Vitamin E adalah substansi yang larut dalam lemak. Vitamin ini merupakan antioksidan utama dalam semua membran seluler, dan melindungi asam lemak tak jenuh terhadap peristiwa oksidasi. (Tuminah, 1999).

d. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru dan sebagian zat warna kuning yang ditemukan di tumbuhan (Lenny, 2006). Senyawa flavonoid kemungkinan memiliki peran dalam aktivitasnya sebagai antikarsinogenesis maupun sitotoksik. Senyawa ini umumnya memiliki sifat sebagai antioksidan sehingga mampu menghambat aktivasi karsinogen (Meiyanto dan Septisetyani, 2005).

d. Senyawa Fenolik

Senyawa fenolik merupakan antioksidan yang berperan dalam penghambatan karsinogenik dan menghambat proliferasi sel sehingga mampu menghambat perkembangan tumor setelah inisiasi melalui *cell cycle arrest* (Jenie *et al*, 2006).

Sedangkan berdasarkan fungsinya antioksidan dibagi menjadi 5 yaitu:

1. Antioksidan primer

Antioksidan ini berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena ia dapat merubah radikal bebas yang ada menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya, yaitu sebelum sempat bereaksi. Antioksidan primer yang ada dalam tubuh adalah enzim *superoksida dismutase*. Enzim ini sangat penting karena dapat melindungi hancurnya sel-sel dalam tubuh akibat serangan radikal bebas. Kerja enzim ini sangat dipengaruhi oleh mineral-mineral seperti mangan, seng, tembaga dan selenium yang harus terdapat dalam makanan dan minuman (Kumalaningsih, 2006).

2. Antioksidan Sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas serta mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contoh dari antioksidan ini adalah vitamin E, vitamin C dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan (Kumalaningsih, 2006).

3. Antioksidan Tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Biasanya yang termasuk antioksidan ini adalah jenis enzim misalnya *metionin sulfoksidan seduktase* yang dapat memperbaiki DNA dalam inti sel (Kumalaningsih, 2006).

4. *Oxygen Scavenger*

Antioksidan yang termasuk *oxygen scavenger* yang mampu mengikat oksigen sehingga tidak mendukung reaksi oksidasi, misalnya vitamin C (Kumalaningsih, 2006).

5. *Chelators atau Sequesstrants*

Senyawa yang dapat mengikat logam sehingga logam tersebut tidak dapat mengkatalis reaksi oksidasi. Akibatnya kerusakan dapat dicegah. Contoh senyawa ini adalah asam sitrat dan asam amino (Kumalaningsih, 2006).

Mekanisme antioksidan secara umum adalah menghambat oksidasi lemak. Oksidasi lemak terdiri dari tiga tahap utama, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Pada tahap inisiasi terjadi pembentukan radikal asam lemak, yaitu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen (reaksi 1). Pada tahap selanjutnya, yaitu

propagasi, radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi (reaksi 2). Radikal peroksi lebih lanjut akan menyerang asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak baru (reaksi 3).



2.5 Karbon Tetraklorida (CCl₄)

2.5.1 Sifat Karbon Tetraklorida (CCl₄)

Karbon tetraklorida adalah senyawa kimia organik volatil, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, khususnya pada hati dan ginjal (Ogeturk *et al*, 2004). Karbon tetraklorida (CCl₄) adalah zat cair yang sangat mudah menguap. Sebagian besar CCl₄ ditemukan di alam dalam bentuk gas. Sifat karbon tetraklorida (CCl₄) tidak mudah terbakar, memiliki bau yang manis dan sebagian besar dapat tercium oleh manusia di udara bila konsentrasi karbon tetraklorida mencapai 10 ppm (ECO-USA, 2006).

Winaya dan Suarsana (2005) menyatakan bahwa karbon tetraklorida adalah produk hasil karbon disulfida atau reaksi dari disulfida dengan sulfur monoklorida. Karbon tetraklorida adalah zat volatil yang tidak berwarna, terasa panas, berbau seperti kloroform. Karbon tetraklorida tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut dalam alkohol, kloroform, ether dan minyak volatil.

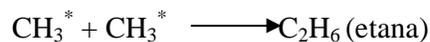
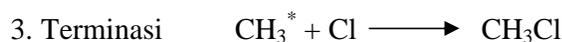
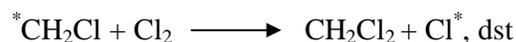
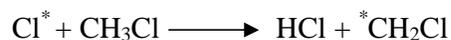
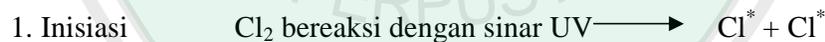
2.5.2 Penggunaan Karbon Tetraklorida (CCl₄)

CCl₄ merupakan hidrogen alifatik yang terdiri dari komponen kimia yang digunakan pada pertanian dan beberapa perkebunan. Penggunaan CCl₄ secara terus-menerus akan berpotensi sebagai polutan lingkungan (Rhodes, 2000).

CCl₄ digunakan sebagai pembersih, penghilang noda pakaian, perabot rumah tangga, karpet dan lain-lain (ECO-USA, 2006). CCl₄ juga digunakan untuk mengasapi biji-bijian, seperti padi ataupun gandum. Saat ini CCl₄ masih banyak digunakan sebagai bahan dasar *chloroflouorocarbon* (CFC) untuk pendingin lemari es atau AC. Petani di Indonesia menggunakan *chlorinated hydrocarbon* untuk pestisida (WHO, 2002).

2.5.3 Reaksi dan Metabolisme Karbon Tetraklorida (CCl₄)

Karbon tetraklorida dapat dibuat di laboratorium dengan mereaksikan gas Cl dan CH₄. Reaksi CCl₄ dan Cl₂ terjadi dengan bantuan sinar ultraviolet yang menyediakan energi yang cukup untuk menyebabkan *homolytic fission* pada ikatan kovalen molekul halogen. Reaksi tersebut menghasilkan reaksi radikal bebas yang pada gambar dibawah ini ditandai dengan (*) yaitu:



Oleh karena itu CH_4 dikonversikan pada CH_3Cl , CH_2Cl , CHCl_2 dan CCl_4 (Rachmawati, 2003).

Karbon tetraklorida adalah salah satu toksin yang metabolismenya dilakukan oleh sitokrom P_{450} yang menghasilkan produk merusak yaitu *trichloromethyl radical* (CCl_3^*) (Muhilal, 1991). Karbon tetraklorida dapat masuk ke dalam tubuh melalui paru-paru jika kita menghirup udara yang mengandung CCl_4 , atau melalui saluran pencernaan jika kita mengkonsumsi bahan yang tercemar CCl_4 . CCl_4 juga dapat masuk melalui kulit (ECO-USA, 2006).

2.5.4 Pengaruh Karbon Tetraklorida Terhadap Tubuh

Banyak informasi yang menyebutkan bahwa pengaruh dari karbon tetraklorida pada kesehatan misalnya dapat merusak hati, ginjal, sistem saraf dan lain-lain (ECO-USA, 2006). Putra (2003) menyatakan bahwa karbon tetraklorida mempunyai efek yang tidak baik terhadap kesehatan. Senyawa ini diabsorpsi segera melalui kulit atau paru-paru. Di dalam tubuh, karbon tetraklorida menyebabkan kerusakan pada hati dan kemudian ginjal bila terpapar secara terus menerus (*on continued exposure*). Karbon tetraklorida juga potensial menyebabkan tumor hati. Ditambahkan oleh Rachmawati (2003) bahwa CCl_4 dapat menyebabkan *acute tubular necrosis* dengan gambaran patologi; sel epitel tubulus bengkak, edema intestinal dan adanya sel epitel cost ditubulus. Sel epithelial cost tersebut akan menyebabkan obstruksi dari tubulus.

Sedangkan Golgfrank, *et al* (1990) dalam Rachmawati (2003) menyebutkan bahwa karbon tetraklorida menyebabkan nekrosis dari tubulus proksimal dan *loop of henle*, kerusakan glomerulus dengan pembengkakan

membran basal dan sel epitel parietal. Gambaran kliniknya menunjukkan adanya *acute renal failure*, hematuri, moderate proteinuria dan kristaluria.

2.6 Tanaman Pepaya (*Carica papaya*)

2.6.1 Taksonomi Pepaya (*Carica papaya*)

Berikut ini adalah taksonomi pepaya:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Brassicales
Famili	: Caricaceae
Genus	: <i>Carica</i>
Spesies	: <i>Carica papaya</i> (L) (Anonimous, 2008).

2.6.2 Morfologi Pepaya (*Carica papaya*)

Pepaya (*Carica papaya* (L)) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika tropis. Pusat penyebaran tanaman pepaya ini diduga berada di daerah sekitar Meksiko bagian selatan dan Nikaragua dan kini menyebar luas dan banyak ditanam di seluruh daerah tropis termasuk Indonesia (Ditjen BPPHP Departemen Pertanian, 2002).

Pohon pepaya umumnya tidak bercabang atau bercabang sedikit, tumbuh hingga 5-10 m dengan daun-daunan yang membentuk serupa spiral pada batang pohon bagian atas. Daun menyirip lima dengan tangkai yang panjang dan

berlubang di bagian tengah. Bentuknya dapat bercangap atau tidak (Anonimus, 2008).

Pepaya adalah *monodioecious* (berumah tunggal sekaligus berumah dua) dengan tiga kelamin yaitu: tumbuhan jantan, betina dan banci. Bunga pepaya memiliki mahkota bunga berwarna kuning pucat dengan tangkai duduk pada batang. Bunga jantan pada tumbuhan jantan tumbuh pada tangkai panjang. Bunga biasanya ditemukan pada daerah sekitar pucuk (Anonymous, 2008).

Bentuk buah bulat hingga memanjang, dengan ujung biasanya meruncing. Warna buah ketika muda hijau gelap, dan setelah masak hijau muda hingga kuning. Bentuk buah membulat bila berasal dari tanaman betina dan memanjang (oval) bila dihasilkan tanaman sempurna. Tanaman pepaya sempurna lebih disukai dalam budidaya karena dapat menghasilkan buah lebih banyak dan buahnya lebih besar. Daging buah berasal dari karpela yang menebal, berwarna kuning hingga merah, tergantung varietasnya. Bagian tengah buah berongga. Biji-biji berwarna hitam atau kehitaman dan terbungkus semacam lapisan berlendir (*pulp*) untuk mencegahnya dari kekeringan. Dalam budidaya, biji-biji untuk ditanam kembali diambil dari bagian tengah buah (Anonymous, 2008).

2.6.3 Pepaya Sebagai Antioksidan

Buah pepaya merupakan salah satu buah sebagai sumber antioksidan. Pepaya kaya akan vitamin C dan merupakan sumber antioksidan yang baik. Vitamin C dapat membantu menjaga kesehatan sel, meningkatkan penyerapan asupan zat besi dan memperbaiki sistem kekebalan tubuh (Kumalaningsih, 2006).

Selain vitamin C, buah pepaya juga mengandung betakaroten yang merupakan salah satu bentuk pigmen dari karoten (carotenoid). Karoten berfungsi sebagai antioksidan, sedangkan betakaroten merupakan salah satu bentuk senyawa karoten sebagai penawar yang kuat untuk oksigen reaktif, dan menstimulasi kemampuan tubuh untuk mengubah substansi toksik menjadi senyawa tidak berbahaya. (Tim redaksi Vitahealth 2004). Ditambahkan oleh Suwandi (1991) bahwa betakaroten juga mampu menginaktivasi molekul *singlet oksigen*.

Menurut Kumalaningsih (2006) dengan mengkonsumsi 100 gram buah pepaya per hari sudah mampu mencukupi kebutuhan vitamin C dan betakaroten per harinya.

Tabel 1. Kandungan gizi dan unsur penting dalam pepaya per 100 gram bahan

No	Unsur gizi	Pepaya mentah	Pepaya matang
1.	Energi (kal)	26	46
2.	Protein (g)	2,1	0,5
3.	Lemak (g)	0,1	-
4.	Karbohidrat (g)	4,9	12,2
5.	Kalsium (mg)	50	23
6.	Fosfor (mg)	16	12
7.	Besi (mg)	0,4	1,7
8.	Vitamin A (SI)	50	365

9.	Vitamin B (mg)	0,02	0,04
10.	Vitamin C (mg)	19	78
11.	Air (g)	92,3	86,7

Sumber: Nilai Gizi, Manfaat dan Teknologi Pengolahan Pepaya. Ditjen BPPHP Departemen Pertanian. 2002

2.7 Biologi Mencit (*Mus musculus*)

Klasifikasi mencit adalah sebagai berikut:

Kerajaan	:	Animalia
Filum	:	Chordata
Kelas	:	Mammalia
Ordo	:	Rodentia
Famili	:	Muridae
Subfamili	:	Murinae
Genus	:	Mus
Spesies	:	<i>Mus musculus</i> (Anonymous, 2008).

Mencit yang dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar. Sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Peningkatan temperatur tubuh tidak mempengaruhi tekanan darah, sedangkan frekuensi jantung, *cardiac output* berkaitan dengan ukuran tubuhnya. Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif

pada malam hari dari pada siang hari. Di antara spesies-spesies hewan lainnya, mencitlah yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Tabel 2. Data Biologi Mencit (Kusumawati, 2004)

Berat badan	
Jantan (gram)	: 20- 40
Betina (gram)	: 18-35
Lama hidup (tahun)	: 1-3
Temperatur tubuh ($^{\circ}\text{C}$)	: 36,5
Kebutuhan air	: ad libitum
Kebutuhan makanan (g/hari)	: 4-5
Pubertas (hari)	: 28-49
Lama kebuntingan (hari)	: 17-21
Mata membuka (hari)	: 12-13
Tekanan darah	
Systolik (mmHg)	: 133-160
Diastolik (mmHg)	: 102-110
Frekuensi respirasi (per menit)	: 163
Tidal volume (ml)	: 0,18 (0,09-0,38)

2.8 Kajian Keislaman

Allah menciptakan segala sesuatu yang ada di alam semesta ini dalam keadaan seimbang. Jika keseimbangan ini sudah hilang maka apa yang ada di alam ini sudah tidak berfungsi dengan baik. Begitu juga tubuh kita diciptakan oleh Allah dalam keadaan yang seimbang, seperti firman Allah berikut:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Artinya: Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang. Dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu. (Q.S Al-Infithar: 7-8)

Pada ayat diatas jelas disebutkan bahwa Allah adalah yang menciptakan manusia dalam keadaan sempurna dan menyusun tubuhnya juga dalam keadaan

seimbang. Penyempurnaan yang Allah berikan kepada manusia yang membedakan dari makhluk lain adalah akal. Dengan adanya akal manusia dapat selalu merenung, berfikir dan menyibak segala sesuatu yang telah diciptakan oleh Allah. Karena kelebihan akal yang dimilikinya, manusia bertugas sebagai khalifah (pemimpin) di muka bumi ini. Manusia diharapkan mampu menjaga, melestarikan serta memanfaatkan segala apa yang ada di bumi ini yang telah diciptakan oleh Allah sebagai bentuk kekuasaan-Nya dan lambang rahmat bagi hamba-Nya.

Tentang kelebihan yang Allah berikan kepada manusia merupakan konsekuensi agar manusia selalu berfikir, merenung, *bertadabbur* atas segala ciptaan-Nya. Dan merekalah termasuk golongan Ulul Albab. Sebagaimana firman Allah dalam Al-Qur'an surat Ali-Imron ayat 190 dan 191.

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ
الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ
السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ

Artinya: *Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka (Q.S Ali-imron 190-191).*

Ayat diatas jelas sekali menjelaskan bahwa yang dimaksud dengan *Ulul Albab* adalah orang-orang yang selalu mengingat Allah dalam keadaan apapun. Baik dalam keadaan berdiri atau duduk bahkan dalam keadaan berbaring atau sedang tidur, mereka tidak henti-hentinya memikirkan tentang penciptaan langit

dan bumi serta isinya. Dan Allah tidak akan menciptakan apa yang ada di langit dan di bumi sebagai sesuatu yang sia-sia. Sudah seharusnya manusia sebagai satu-satunya manusia *ulul albab* (berakal) merenung, berfikir dan mempelajarinya sebagai suatu pelajaran.

Salah satu bentuk ciptaan Allah yang ada di bumi ini adalah diciptakan-Nya berbagai macam tumbuhan yang sangat bermanfaat bagi semua hamba-Nya khususnya bagi manusia. Sebagaimana firman-Nya dalam surat Asy-Syu'araa' ayat 7 disebutkan:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: " *Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? "*

Pada ayat ini dapat dijelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun digunakan sebagai bahan sebagai obat dalam dunia kesehatan. Dari ayat ini kita sebagai manusia diharapkan dapat memperhatikan dan mempelajari bahwa segala sesuatu yang datang dari Allah SWT selalu mendatangkan manfaat dan tidak ada yang sia-sia, dan dari apa yang telah Allah datangkan diharapkan semua makhluk-Nya terutama manusia agar selalu bersyukur.

Menurut Shihab (1996) Dalam al-Qur'an ditegaskan bahwa, " *Barang siapa yang menghidupkan seseorang, maka dia bagaikan menghidupkan manusia semuanya...*" (QS. Al-Maidah [5]: 32). "Menghidupkan" disini dalam arti luas

dapat mencakup "memelihara kehidupan", juga dapat mencakup upaya "memperpanjang harapan hidup" dengan cara apapun yang tidak melanggar hukum.

Namun dalam ajaran islam juga ditekankan bahwa obat dan upaya hanyalah "sebab", sedangkan penyebab sesungguhnya dibalik sebab atau upaya itu adalah Allah SWT, seperti ucapan Nabi Ibrahim a.s. yang diabadikan Al-Qur'an dalam surat Al-Syu'ara' (26): 80 (Shihab, 1996).

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبِهِوَءِ شِفَائِي

Artinya: *"Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku"*

Berdasarkan ayat diatas dapat dijelaskan bahwa Allah adalah satu-satunya yang dapat menyembuhkan segala penyakit dan hal demikian merupakan bagian dari kekuasaan-Nya. Ketika manusia terkena suatu penyakit, maka orang tersebut tidak diperbolehkan untuk berputus asa, karena sesungguhnya Allah yang telah menurunkan segala penyakit tersebut dan pasti akan menurunkan obatnya. Hal tersebut sebagaimana hadist yang diriwayatkan oleh Imam Al-Bukhori dari Usamah bin Syuraik yang berbunyi:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً ، وَلَا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً (رَوَاهُ الْبُخَارِيُّ)

Artinya: *"Sesungguhnya Allah tidak menurunkan penyakit, melainkan telah pula menurunkan obatnya "*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 4 ulangan.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Variabel bebas : Pemberian buah pepaya (*Carica papaya* (L)) dengan tiga dosis yang berbeda dengan cara dicampurkan pada pakan. Yaitu dosis I = 0,13 g/mencit/hari, dosis II = 0,26 g/mencit/hari dan dosis III = 0,52 g/mencit/hari
- b. Variabel terikat : Tingkat nekrosis pada sel epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi CCl₄ (karbon tetraklorida)
- c. Variabel terkontrol : Jenis mencit yang digunakan merupakan mencit jantan dari strain *Balb/c* yang diinduksi dengan CCl₄ (karbon tetraklorida) dengan dosis 0,2 ml/ekor mencit, diberi makan pellet dan diberi minum air PDAM

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biokimia dan Molekuler Jurusan Biologi UIN Malang pada bulan Mei sampai Juni 2008.

3.4 Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) yang diperoleh dari UPHP (Unit Pengembangan Hewan Percobaan) UGM Yogyakarta dengan kriteria: umur 2-3 bulan, berat badan 20-30 g dan jenis kelamin jantan dengan strain *Balb/c*.

Perkiraan besar sampel yang digunakan adalah sekitar 20 ekor mencit, yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Jadi setiap kelompok perlakuan terdiri 4 ekor mencit sebagai ulangan.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: kandang mencit, tempat pakan mencit, tempat minum mencit, jarum suntik, gelas ukur, spatula disposabel, seperangkat alat bedah, pipet tetes, botol kecil, timbangan analitik dan mikroskop (mikroskop komputer).

3.5.2 Bahan

Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: hewan coba mencit (*Mus musculus*), buah pepaya matang varietas

Thailand, CCl_4 0,2 ml, minyak kelapa sebagai pelarut CCl_4 (Winaya dan Suarsana, 2005), kloroform 90%, formalin 10% dan alkohol 70%.

3.6 Prosedur Kerja

3.6.1 Persiapan Hewan Coba

Sebelum diberi perlakuan, mencit terlebih dahulu diaklimatisasi selama 7 hari pada kondisi laboratorium (Winaya dan Suarsana, 2005). Selama aklimatisasi mencit diberi pakan pelet dan diberi minum air yang berasal dari PDAM. Kemudian mencit dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit dan selanjutnya diberi perlakuan.

3.6.2 Persiapan Perlakuan

3.6.2.1 Pembagian Kelompok Sampel

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit. Kelompok perlakuan dibagi sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif : mencit tanpa pemberian CCl_4 dan tanpa pemberian buah pepaya
2. Kelompok kontrol positif : mencit dengan pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml tanpa pemberian buah pepaya.
3. Kelompok I : mencit dengan pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml dan pemberian buah pepaya dosis I selama 1 bulan

4. Kelompok II : mencit dengan pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml dan pemberian buah pepaya dosis II selama 1 bulan
5. Kelompok III : mencit dengan pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml dan pemberian buah pepaya dosis III selama 1 bulan

3.6.2.2 Penghitungan Dosis Pemberian Buah Pepaya

Menurut Sri (2006) bahwa kebutuhan manusia akan buah pepaya per hari adalah sebanyak 100 gram. Kusumawati (2004) menyatakan bahwa faktor konversi dari manusia ke mencit dengan berat badan untuk manusia 70 kg dan berat badan mencit 20 g adalah 0,0026. Jadi $100 \text{ g} \times 0,0026 = 0,26 \text{ g}$.

Pada penelitian ini menggunakan tiga dosis yang berbeda yaitu:

- a. Dosis I : 0,13 g/ mencit / hari
- b. Dosis II : 0,26 g/ mencit / hari
- c. Dosis III : 0,52 g/ mencit / hari

3.6.3 Kegiatan Penelitian

3.6.3.1 Perlakuan Penginduksian CCl_4 (Karbon Tetraklorida)

Pemberian dosis CCl_4 0,2 ml berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Winaya dan Suarsana (2005). Pada penelitian tersebut pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml dapat menyebabkan perubahan morfologi hati dan ginjal mencit dengan ditemukannya kongesti difusa, degenerasi hidrofilik, meleak dan nekrosis. CCl_4 disuntikkan secara sub kutan pada daerah punggung dan

disuntikkan dua kali seminggu dengan rentan 3 hari selama dua minggu (Winaya dan Suarsana, 2005).

3.6.3.2 Perlakuan Pemberian Buah Pepaya

Buah pepaya matang varietas Thailand ditimbang dengan menggunakan timbangan analitik sebanyak 0,13 g (dosis I), 0,26 g (dosis II) dan 0,52 g (dosis III). Kemudian buah pepaya tersebut diberikan kepada masing-masing kelompok mencit yaitu kelompok I, II dan III setiap hari selama 1 bulan dengan cara dicampurkan pada pakan. Pemberian buah pepaya dilakukan setelah perlakuan penginduksian CCl₄. Hal ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh tingkat nekrosis pada sel epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit secara signifikan setelah diinduksi CCl₄.

3.6.3.3 Pembuatan Preparat Histologi Ginjal

Pada akhir perlakuan semua mencit dibius dengan kloroform 90%, kemudian dilakukan pembedahan dan diambil sampel ginjalnya. Sampel ginjal tersebut kemudian akan dibuat preparat histopatologi yang sebelumnya telah direndam dengan larutan formalin 10%.

Adapun langkah-langkah pembuatan preparat ginjal (Hidaya, 2008) adalah sebagai berikut:

1. Tahap pertama adalah *coating*, dimulai dengan menandai objek glass yang akan digunakan dengan kikir kaca pada area tepi, lalu direndam dengan alkohol 70% minimal selama semalam. Kemudian objek glass dikeringkan dengan tissue dan dilakukan perendaman dalam larutan gelatin 0,5% selama 30

sampai 40 detik per slide, lalu dikeringkan dengan posisi disandarkan sehingga gelatin yang melapisi kaca dapat merata.

2. Tahap kedua, organ ginjal yang telah disimpan dalam larutan formalin 10% dicuci dengan alkohol selama 2 jam. Kemudian dilanjutkan dengan pencucian secara bertingkat dengan alkohol yaitu dengan 90%, 95%, etanol absolut (3 kali), xylol (3 kali) masing-masing selama 20 menit.
3. Tahap ketiga, adalah proses infiltrasi yaitu dengan menambahkan parafin 3 kali 30 menit.
4. Tahap keempat, *embedding*, bahan beserta parafin dituangkan ke dalam kotak karton atau wadah yang telah dipersiapkan dan diatur sehingga tidak ada udara yang terperangkap di dekat bahan. Blok parafin dibiarkan semalam dalam suhu ruang, kemudian diinkubasi dalam *freezer* sehingga blok benar-benar keras.
5. Tahap pemotongan dengan mikrotom. *Cutter* dipanaskan dan ditempelkan pada dasar blok sehingga parafin sedikit meleleh. *Holder* dijepitkan pada mikrotom putar dan ditata dengan mengatur ketebalan irisan. Kemudian ginjal dipotong dengan ukuran 6 μm , lalu pita hasil irisan diambil dengan menggunakan kuas dan dimasukkan air dingin untuk membuka lipatan. Kemudian dimasukkan air hangat dan dilakukan pemilihan irisan yang terbaik. Irisan yang dipilih diambil dengan gelas objek yang sudah *dicoating* lalu dikeringkan di atas *hot plate*.
6. Tahap deparafisasi yakni preparat dimasukkan dalam *xylol* sebanyak dua kali lima menit.

7. Tahap rehidrasi, preparat dimasukkan dalam larutan etanol bertingkat mulai dari etanol absolut (2 kali), etanol 95%, 90%, 80% dan 70% masing-masing selama 5 menit. Kemudian preparat direndam dalam aquades selama 10 menit.
8. Tahap pewarnaan, preparat ditetesi dengan Hematoxilen selama 3 menit atau sampai didapatkan hasil warna yang terbaik. Selanjutnya dicuci dengan air mengalir selama 30 menit dan dibilas dengan aquades selama 5 menit. Setelah itu preparat dimasukkan dalam pewarnaan Eosin alkohol selama 30 menit dan dibilas dengan aquades selama 5 menit.
9. Tahap berikutnya adalah dehidrasi dengan memasukkan preparat pada seri etanol bertingkat dari 80%, 90% dan 95% hingga etanol absolut (2 kali).
10. Tahap *clearing* dilakukan dengan memasukkan preparat pada xilol dua kali selama 5 menit dan dikeringkan.
11. Selanjutnya dilakukan dengan entellan. Hasil diamati di bawah mikroskop komputer (mikeokom) dengan perbesaran 40 x dan dipotret kemudian dicatat tingkat nekrosis pada sel epitel tubulus dan glomerulus ginjal.

3.7. Tabel Pengamatan

Pengamatan tingkat nekrosis sel epitel glomerulus dan tubulus ginjal untuk tiap kelompok perlakuan dihitung melalui petak yang ada dalam sajian preparat histologi (lampiran 1). Data hasil pengamatan kemudian disajikan dalam bentuk persentase dan diletakkan dalam tabel dibawah ini.

Perlakuan	Tingkat Nekrosis pada Sel Epitel Glomerulus Ginjal			
	Ulangan			
	I	II	III	IV
Kontrol (-)				
Kontrol (+)				
Dosis I				
Dosis II				
Dosis III				

Perlakuan	Tingkat Nekrosis pada Sel Epitel Tubulus Ginjal			
	Ulangan			
	I	II	III	IV
Kontrol (-)				
Kontrol (+)				
Dosis I				
Dosis II				
Dosis III				

3.8 Analisis Data

Data hasil tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit yang diperoleh akan ditransformasi dengan menggunakan transformasi arcsin (transformasi sudut). Transformasi ini digunakan untuk data yang dirupakan dalam data enumerasi persen (%) (Sastrosupadi, 2000).

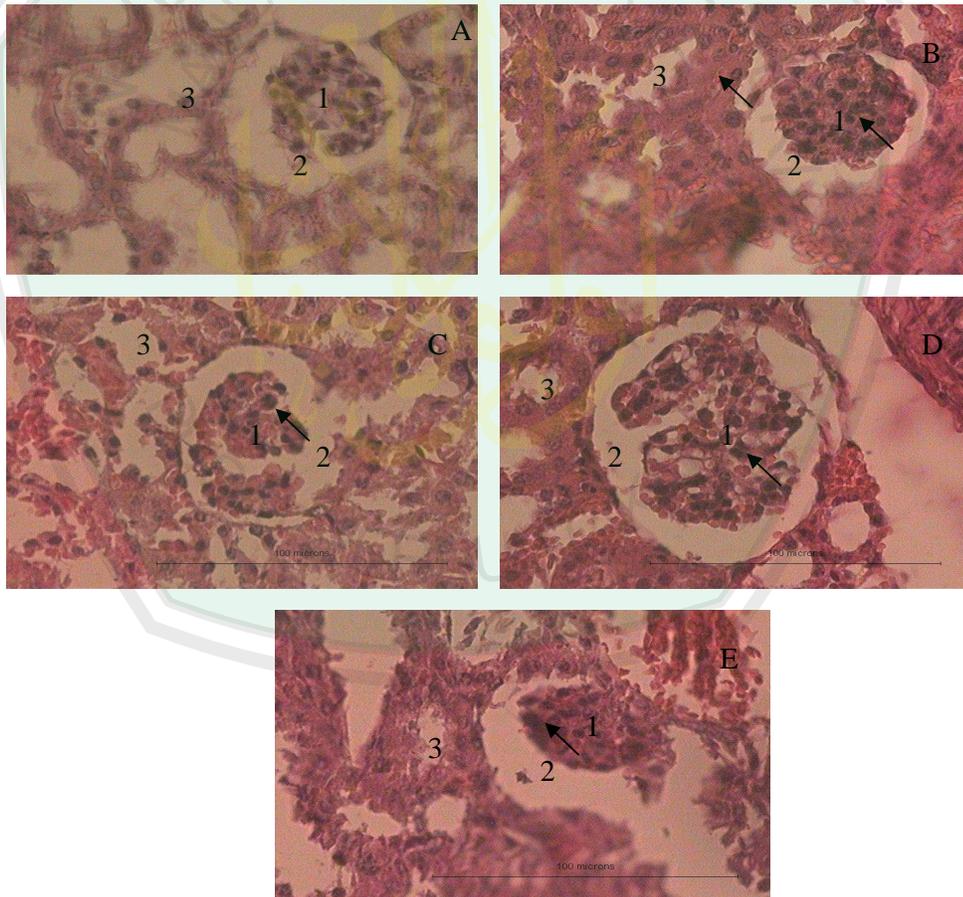
Setelah ditransformasi, data yang didapat kemudian dianalisis dengan menggunakan ANOVA One-way. Jika hasil yang diperoleh terdapat perbedaan maka akan dilanjutkan dengan uji BNT 5 % untuk mengetahui perbedaan tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit dari tiap kelompok perlakuan.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) dengan perlakuan pemberian buah pepaya (*Carica papaya* .L) pada berbagai dosis yang berbeda dapat diuraikan sebagai berikut.



Gambar 4.1. Anatomi glomerulus dan tubulus ginjal mencit kontrol negatif (A); mencit kontrol positif (B); dosis I (0,13 g) (C); dosis II (0,26 g) (D); dosis III (0,52 g) (E). Ket gambar: 1. glomerulus; 2. kapsula Bowman; 3. tubulus (perbesaran 40 x dengan ukuran 100 μ m)

Gambar (4.1) di atas merupakan hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit dengan ukuran 100 μm . Nekrosis pada epitel glomerulus dan tubulus ditandai dengan adanya warna inti sel dari merah sampai hitam pekat dan juga adanya torak-torak pigmen hemoglobin yang membentuk koagulasi seperti yang ditunjuk dengan tanda panah. Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus dan tubulus ginjal tersebut kemudian dimasukkan dalam tabel dibawah ini.

4.1.1 Tingkat Nekrosis Epitel Glomerulus Ginjal Mencit

Tabel 4.1 Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit dalam persen (%)

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata
	I	II	III	IV		
Kontrol (+)	16	22	15	20	73	18,25
Dosis I	13	11	9	10	43	10,75
Dosis II	7	14	16	21	58	14,50
Dosis III	10	11	12	11	44	11,00

Tabel 4.1 di atas merupakan hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) (Gambar 4.1) dengan perlakuan pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*). Kemudian hasil tersebut dihitung dengan menggunakan ANOVA yang terlebih dahulu data hasil tersebut ditransformasi menggunakan transformasi arcsin. Adapun transformasi data tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 4.2 Hasil ANOVA pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4)

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{1%}
Perlakuan	4	78,342	19,58	0,14	5,41
Galat	12	1591,108	132,59		
Total	16	1669,45			

Ket: Hasil ANOVA setelah data ditransformasi

Dari tabel 4.2 di atas, dapat diketahui bahwa $F_{hitung} < F_{\alpha 1\%}$. Dengan demikian hipotesis nol (H_0) diterima dan H_1 ditolak. Jadi pemberian perlakuan buah pepaya tidak dapat berpengaruh nyata pada tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4).

4.1.2 Tingkat Nekrosis Epitel Tubulus Ginjal Mencit

Tabel 4.3 Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit dalam persen (%)

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata
	I	II	III	IV		
Kontrol (+)	12	5	14	10	41	10,25
Dosis I	8	9	12	10	39	9,75
Dosis II	7	5	4	7	23	5,75
Dosis III	5	6	2	5	18	4,50

Tabel 4.3 di atas merupakan hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) (Gambar 4.1) dengan perlakuan pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*). Seperti pada hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit, maka pada hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel tubulus di atas juga sebelum dihitung dengan menggunakan ANOVA terlebih dahulu data ditransformasi menggunakan transformasi arcsin. Adapun transformasi data tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 4.4 Hasil ANOVA pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya*. L) terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{1%}
Perlakuan	4	87,95	21,98	10,03	5,41
Galat	12	26,3	2,19		
Total	16	350,95			

Ket: Hasil ANOVA setelah data ditransformasi

Dari tabel 4.4 di atas dapat diketahui bahwa $F_{hitung} > F_{\alpha 1\%}$, maka hipotesis nol (H_0) ditolak dan H_1 diterima. Jadi dengan demikian terdapat pengaruh pemberian buah pepaya terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄).

Untuk dapat mengetahui ada tidaknya perbedaan pada tiap perlakuan serta dosis mana yang paling efektif, maka dilakukan uji lanjut BNT 5% yang dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 4.5. Hasil uji BNT 5% pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya*. L) terhadap tingkat nekrosis tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)

Perlakuan	Rata-rata	Notasi
D III (dosis III)	12,08	a
D II (dosis II)	13,78	a
D I (dosis I)	18, 15	a
K + (kontrol positif)	18,40	b

Berdasarkan hasil uji BNT 5% (tabel 4.5) di atas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata terhadap penurunan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit setelah diberi perlakuan buah pepaya dengan dosis yang berbeda. Perlakuan pemberian buah pepaya dosis III berbeda nyata dengan kontrol positif, tetapi tidak berbeda nyata dengan dosis I dan II. Jadi, buah pepaya dapat menurunkan tingkat nekrosis atau kematian sel epitel tubulus ginjal mencit yang

diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) dan dosis yang paling baik adalah dosis III meskipun masih belum menunjukkan kondisi normal.

4.2 Pembahasan

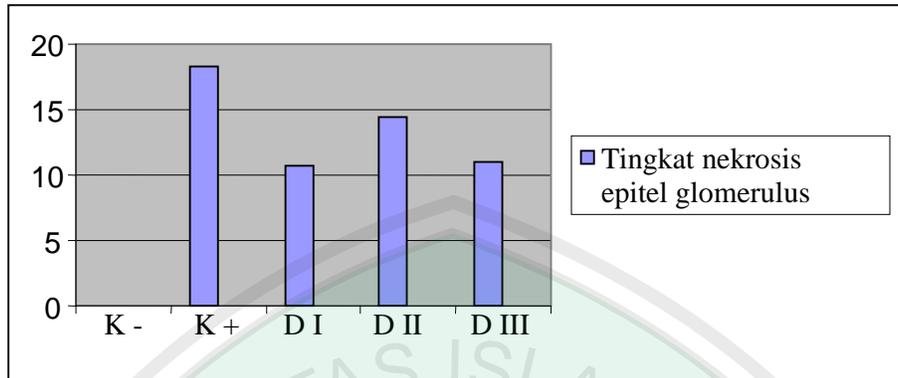
Penelitian ini ingin mempelajari tentang penggunaan buah pepaya sebagai tanaman salah satu sumber antioksidan yang baik, yang nantinya akan diuji dengan variasi pemberian dosis yang berbeda dalam upaya mendapatkan penurunan tingkat nekrosis atau kematian sel pada epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit dari adanya radikal bebas yang disebabkan paparan bahan kimia tertentu dalam hal ini adalah karbon tetraklorida (CCl_4).

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) yang berjenis kelamin jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat 20-30 gr sebagaimana yang tertera pada bab III (sub. bab 3.4). Mencit merupakan salah satu hewan coba yang sering digunakan dalam penelitian biomedis. Menurut Kusumawati (2004) mencit merupakan salah satu hewan yang paling sesuai digunakan dalam jumlah banyak untuk evaluasi terhadap toksisitas akut dan kemampuan karsinogenik. Selain itu mencit memiliki beberapa *idiosyncrasi* seperti kepekaan mencit jantan terhadap chloroform. Mukono (2005) menambahkan bahwa mencit jantan lebih respon terhadap efek toksik. Oleh karena itu mencit seringkali digunakan sebagai salah satu hewan coba untuk uji toksisitas.

Untuk menjadikan adanya nekrosis pada hewan coba dilakukan dengan memberikan karbon tetraklorida (CCl_4) dengan cara disuntikkan secara sub kutan

dengan dosis yang sama untuk masing-masing mencit yaitu 0,2 ml. Pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Winaya dan Suarsana (2005) yang menunjukkan bahwa pemberian CCl_4 dengan dosis tersebut dapat mempengaruhi morfologi ginjal, dengan ditemukannya nekrosis (kematian sel) pada bagian tubulus dan glomerulus, sedangkan pada penelitian ini pemberian CCl_4 dengan dosis 0,2 ml juga dapat menyebabkan nekrosis pada epitel glomerulus dan tubulus ginjal mencit.

Pada hasil perhitungan ANOVA tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) (tabel 4.2) menunjukkan bahwa $F_{\text{hitung}} < F_{\alpha 1\%}$. Dengan demikian hipotesis nol (H_0) diterima dan H_1 ditolak. Jadi pemberian perlakuan buah pepaya tidak berpengaruh secara signifikan terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4). Akan tetapi jika dilihat dari hasil rerata pada tabel hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal (tabel 4.1) menunjukkan bahwa rerata yang paling tinggi tingkat nekrosisnya adalah pada kontrol positif (K^+) dengan nilai rerata 18,25%, sedangkan nilai rerata terendah adalah pada perlakuan dosis I (D I) dengan nilai 10,75%. Maka dari data tersebut menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan penurunan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit setelah perlakuan pemberian buah pepaya. Hal ini dapat dilihat pada gambar diagram batang di bawah ini.



Gambar 4.2. Diagram batang tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit pada berbagai perlakuan pemberian buah pepaya (*Carica papaya*. L) dalam persen (%)

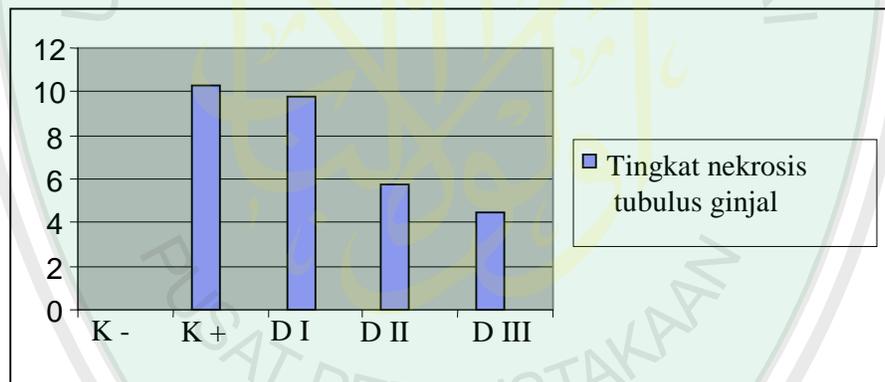
Berdasarkan hasil di atas, maka pemberian buah pepaya belum memberikan pengaruh yang nyata terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4). Hal ini dimungkinkan dosis pemberian tersebut kurang dan juga waktu pemberian buah pepaya tersebut kurang lama, sehingga belum mampu mengurangi atau menurunkan tingkat nekrosis pada glomerulus ginjal mencit secara optimal.

Pada hasil perhitungan ANOVA tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) (tabel 4.4) menunjukkan bahwa $F_{hitung} > F_{\alpha 1\%}$. Dengan demikian hipotesis nol (H_0) ditolak dan H_1 diterima. Jadi pemberian perlakuan buah pepaya sangat berpengaruh terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4).

Pada uji BNT 5 % (tabel 4.5) menunjukkan adanya perbedaan yang cukup signifikan dari pemberian buah pepaya dengan berbagai dosis yang berbeda terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit. Hal ini dapat terlihat bahwa

dosis III berbeda nyata dengan kontrol positif, akan tetapi tidak berbeda nyata dengan dosis I dan II.

Pada tabel hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal (tabel 4.3) juga menunjukkan nilai rerata tingkat nekrosis epitel tubulus tertinggi adalah pada kontrol positif (K +) dengan nilai 10,25%. Sedangkan nilai rerata terendah tingkat nekrosis epitel tubulus adalah pada perlakuan dosis III (D III) dengan nilai 4,50%. Hal ini menunjukkan adanya penurunan tingkat nekrosis tubulus ginjal dari berbagai dosis, dan dosis yang paling baik adalah dosis III walaupun penurunan tingkat nekrosis epitel tubulus masih belum dalam keadaan normal (0%). Sebagaimana dapat dilihat pada gambar diagram batang dibawah ini.



Gambar 4.3 Diagram tingkat nekrosis epitel tubulus mencit pada berbagai perlakuan pemberian buah pepaya (*Carica papaya*. L) dalam persen (%)

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan salah satu zat kimia yang mampu menjadi sumber radikal bebas. Menurut Ogeturk *et al* (2004) CCl_4 adalah senyawa kimia organik volatil, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, khususnya pada hati dan ginjal. Sehingga dari penelitian ini diharapkan karbon

tetraklorida (CCl_4) mampu merusak jaringan yang ada pada ginjal yaitu terjadinya nekrosis atau kematian sel pada daerah glomerulus dan tubulus.

Adanya nekrosis pada glomerulus ginjal menyebabkan terjadinya penyakit glomerulonefritis. Glomerulonefritis merupakan salah satu berbagai kelainan yang menyerang sel glomerulus pada ginjal. Kelainan ini terjadi akibat gangguan utama pada ginjal (primer) atau sebagai komplikasi penyakit lain (sekunder), misalnya komplikasi penyakit *diabetes mellitus*, keracunan obat, penyakit infeksi dan lain-lain. Pada penyakit ini terjadi kebocoran protein atau kebocoran eritrosit (Suprapti *et al*, 2007).

Jika nekrosis yang terjadi pada tubulus ginjal akan menyebabkan terjadinya ATN (*Acute Tubular Necrosis*). ATN adalah kematian sel tubular yang disebabkan sel tubular kurang mendapatkan oksigen (*ischemic ATN*) atau ketika sel mendapat pengaruh dari racun obat atau molekul (*nephrotoxic ATN*). ATN secara definisi hampir sama dengan istilah Gagal Ginjal Akut, tetapi ATN mengacu pada temuan histologik yaitu dua sebab utama gagal ginjal intrinsik akut adalah ischemia ginjal (hipoperfusi ginjal) yang berkepanjangan karena keadaan-keadaan prerenal dan cedera nefrotoksik. (Hasjim dkk, 1981).

Sunnatullah untuk makhluk-Nya ialah mengatasi suatu takdir dengan menggunakan takdir. Mengatasi takdir lapar dengan makan, mengatasi takdir haus dengan minum, dan mengatasi takdir sakit dengan berobat (Al-Qardhawy, 1999).

Pernyataan di atas menjelaskan bahwa manusia ketika sakit tidak boleh hanya pasrah dan bersabar menerima cobaan serta rela (*ridho*) menerima ketentuan (takdir) Allah tanpa berusaha mencari kesembuhan atau obat. Menurut

Shihab (1996) Dalam al-Qur'an ditegaskan bahwa, " *Barang siapa yang menghidupkan seseorang, maka dia bagaikan menghidupkan manusia semuanya...*" (QS. Al-Maidah [5]: 32). "Menghidupkan" disini dalam arti luas dapat diartikan "memelihara kehidupan", atau upaya "memperpanjang harapan hidup".

Namun dalam ajaran islam juga ditekankan bahwa obat dan upaya hanyalah "sebab", sedangkan penyebab sesungguhnya dibalik sebab atau upaya itu adalah Allah SWT, seperti ucapan Nabi Ibrahim a.s. yang diabadikan Al-Qur'an dalam surat Al-Syu'ara' (26): 80 (Shihab, 1996).

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي

Artinya: "Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku"

Penurunan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal yang dicapai dalam penelitian ini terbukti dipengaruhi oleh besarnya dosis pemberian buah pepaya (*Carica papaya*.L) yang diberikan. Semakin tinggi dosis yang diberikan maka kandungan zat aktif dari buah pepaya juga akan semakin tinggi. Dalam hal ini zat aktif tersebut adalah zat yang mampu bertindak sebagai antioksidan yang ada pada buah pepaya. Zat yang berfungsi sebagai antioksidan dalam buah pepaya terdiri atas berbagai macam diantaranya yang paling dominan adalah vitamin C dan betakaroten. Masing-masing zat tersebut mempunyai mekanisme yang berbeda dalam menangkal adanya radikal bebas, akan tetapi saling melengkapi antara satu dengan yang lain (Umniyah, 2007).

Menurut Tuminah (1999) vitamin C adalah substansi yang larut dalam air. Vitamin ini diyakini menjadi antioksidan dalam cairan ekstraseluler yang paling

penting, dan mempunyai aktivitas intraseluler yang baik. Ditambahkan oleh Kumalaningsih (2006) bahwa vitamin C merupakan antioksidan yang berperan penting dalam membantu menjaga kesehatan sel, meningkatkan penyerapan asupan zat besi dan memperbaiki sistem kekebalan tubuh.

Kebutuhan vitamin C yang dianjurkan adalah sebesar 30-60 mg per hari. Sedangkan rata-rata kecukupan vitamin C untuk keluarga adalah sebesar $53,7 \pm 2,2$ mg. Pepaya merupakan salah satu sumber vitamin C yang baik, sehingga mampu mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Pengonsumsi buah pepaya 100 gr per hari dapat memenuhi kebutuhan vitamin C per harinya (Kumalaningsih, 2006).

Menurut Miller (2005) dalam Umniyah (2007) vitamin C (asam askorbat) merupakan inhibitor pembentukan radikal bebas dan scavenger radikal bebas. Vitamin ini mencegah oksidasi pada molekul yang berbasis cairan, misalnya plasma darah. Ditambahkan oleh Tambunan (2003) dalam Umniyah (2007) asam askorbat mudah dioksidasi menjadi asam dehidroaskorbat. Dengan demikian vitamin C berperan dalam menghambat reaksi oksidasi yang berlebihan dalam tubuh. Namun penggunaan vitamin C dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan vitamin C berubah menjadi prooksidan.

Selain vitamin C, kandungan zat yang dapat berperan sebagai antioksidan adalah betakaroten. Betakaroten merupakan salah satu bentuk pigmen dari karoten (carotenoid). Karoten berfungsi sebagai antioksidan, sedangkan betakaroten merupakan salah satu bentuk senyawa karoten sebagai penawar yang kuat untuk oksigen reaktif (suatu radikal bebas destruktif). Betakaroten juga dapat

membantu mencegah kerusakan jaringan, DNA, dan menstimulasi kemampuan tubuh untuk mengubah substansi toksik menjadi senyawa tidak berbahaya (Tim Redaksi Vitahealth, 2004).

Karotenoid tertentu yang mempunyai struktur kimia khusus mampu menetralkan atau memadamkan (*quench*) reaktivitas *singlet oxigen* dengan cara menghamburkan energi ke seluruh molekul karotenoid. Supaya dapat memadamkan *singlet oxigen* tersebut, karotenoid harus mempunyai sembilan ikatan rangkap dengan ikatan tunggal di antara ikatan rangkap. Susunan ikatan kimia ini dinamakan *conjugated double bonds*. Betakaroten mempunyai 11 ikatan kimia tersebut. Energi dari *singlet oxigen* dipindahkan ke betakaroten dan dihamburkan ke semua ikatan tunggal dan rangkap, kemudian dilepas sebagai panas dan molekul betakaroten kembali ke energi semula. Pada saat itu *singlet oxigen* telah diubah menjadi oksigen normal. Betakaroten tidak rusak oleh pemindahan energi dari *singlet oxigen* tersebut dan dapat mengulangi proses yang sama dengan *singlet oxigen* lain (Suwandi, 1991).

Menurut Esvandiary (2007) bahwa beta karoten juga mampu menangkap oksigen reaktif dan radikal peroksil lalu menetralkannya. Hidajat (2005) mengatakan bahwa betakaroten sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dapat menjaga terhadap proses pengrusakan oksidasi dinding sel yang terdiri dari lemak. Ditambahkan oleh Kurniasih dan Wijaya (2002) dalam Umniyah (2007) bahwa betakaroten adalah antioksidan yang dapat melindungi membran sel terhadap stress oksidatif. Selain itu, betakaroten juga mampu mencegah terjadinya reaksi berantai dari radikal bebas.

Menurut Kumalaningsih (2006) bahwa pada 100 gr buah pepaya mengandung vitamin A 365 UI. Vitamin A ini merupakan hasil konversi dari betakaroten. Suwandi (1999) juga menambahkan betakaroten merupakan salah satu dari sekitar 500 karotenoid yang ada di alam dan mempunyai aktivitas vitamin A paling tinggi. Dalam metabolisme, diperkirakan 1/3 betakaroten diabsorpsi dan separuhnya diubah menjadi retinol (vitamin A). Jadi dengan mengkonsumsi 100 buah pepaya gr per hari sudah mencukupi kebutuhan betakaroten.

Dengan adanya kandungan zat antioksidan yang cukup tinggi pada buah pepaya, maka buah pepaya dapat digunakan sebagai salah satu buah-buahan sumber antioksidan yang cukup baik yang dapat memperbaiki kerusakan bahkan nekrosis atau kematian sel yang disebabkan oleh adanya aktivitas radikal bebas. Dengan demikian jika radikal bebasnya sudah menjadi molekul yang lebih stabil, ia tidak dapat mengganggu molekul lain. Jika radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh ini sudah dapat ditangkap oleh antioksidan, maka sel-sel yang telah dirusak oleh radikal bebas memperoleh kesempatan untuk meregenerasi diri (Umniyah, 2007).

Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa buah pepaya dapat memberikan pengaruh dalam memperbaiki sel atau meregenerasi sel kembali yang mengalami nekrosis pada epitel tubulus ginjal akibat adanya radikal bebas dari CCl_4 . Dengan demikian jika sel-sel pada tubulus (khususnya) dapat beregenerasi kembali, maka akan mempengaruhi keoptimalan fungsi dari tubulus tersebut sebagai saluran pembawa toksikan yang akan dikeluarkan bersama urin.

Salah satu bentuk ciptaan Allah yang ada di bumi ini adalah diciptakan-Nya berbagai macam tumbuhan yang sangat bermanfaat bagi semua hamba-Nya khususnya bagi manusia. Sebagaimana firman-Nya dalam surat Asy-Syu'araa' ayat 7 disebutkan:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: " Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? "

Pada ayat ini dapat dijelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik yang dapat diambil manfaatnya, baik untuk dimakan maupun digunakan sebagai bahan sebagai obat dalam dunia kesehatan. Dari ayat ini kita sebagai manusia diharapkan dapat memperhatikan dan mempelajari bahwa segala sesuatu yang datang dari Allah SWT selalu mendatangkan manfaat dan tidak ada yang sia-sia, dan dari apa yang telah Allah datangkan diharapkan semua makhluk-Nya terutama manusia agar selalu bersyukur.

Buah pepaya merupakan salah satu jenis buah-buahan yang dapat mendatangkan manfaat yang cukup besar bagi manusia. Pada penelitian ini buah pepaya mampu menjadi salah satu sumber antioksidan yang cukup baik dalam memperbaiki kerusakan bahkan kematian sel sekalipun. Hal ini terlihat pada hasil penelitian ini yaitu pemberian buah pepaya mampu menurunkan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal. Ini dapat terlihat pada pemberian buah pepaya dosis III mampu menurunkan tingkat nekrosis atau kematian sel epitel tubulus ginjal dari

nilai rerata 10,25% pada kontrol positif (K +) menjadi 4,50% setelah pemberian buah pepaya dosis III. Karena penurunan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal pada dosis III ini belum sampai mencapai normal (0) maka perlu penambahan dosis pemberian buah pepaya.

Manusia adalah makhluk yang paling sempurna yang diciptakan oleh Allah. Kelebihan manusia diantara makhluk yang lain adalah diberikannya akal untuk selalu dapat merenung, berfikir dan menyibak segala sesuatu yang telah diciptakan oleh Allah. Karena kelebihan akal yang dimilikinya, manusia bertugas sebagai khalifah (pemimpin) di muka bumi ini. Manusia diharapkan mampu menjaga, melestarikan serta memanfaatkan segala apa yang ada di bumi ini yang telah diciptakan oleh Allah sebagai bentuk kekuasaan-Nya dan lambang rahmat bagi hamba-Nya.

Tentang kelebihan yang Allah berikan kepada manusia merupakan konsekuensi agar manusia selalu berfikir, merenung, *bertadabbur* atas segala ciptaan-Nya. Dan merekalah termasuk golongan Ulul Albab. Sebagaimana firman Allah dalam Al-Qur'an surat Ali-Imron ayat 190 dan 191.

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ
الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ
السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ

Artinya: *Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah*

Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka (Q.S Ali-imron 190-191).

Ayat diatas jelas sekali menjelaskan bahwa yang dimaksud dengan *Ulul Albab* adalah orang-orang yang selalu mengingat Allah dalam keadaan apapun. Baik dalam keadaan berdiri atau duduk bahkan dalam keadaan berbaring atau sedang tidur, mereka tidak henti-hentinya memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi serta isinya. Dan Allah tidak akan menciptakan apa yang ada di langit dan di bumi sebagai sesuatu yang sia-sia. Sudah seharusnya manusia sebagai satu-satunya manusia *ulul albab* (berakal) merenung, berfikir dan mempelajarinya sebagai suatu pelajaran.

Kegiatan penelitian ini merupakan salah satu bentuk merenung, berfikir dan mempelajari suatu fenomena yang melibatkan akal dan hati. Dengan akal manusia bisa berfikir dan memahami segala bentuk fenomena di alam ini sebagai sumber ilmu pengetahuan. Dengan hati manusia bisa merenung dan menyakini bahwa segala yang ada di alam ini tidak luput dari pencipta-Nya.

Menurut Muhyidin (2006) fungsi akal adalah untuk mengetahui, memahami, dan menyadari setiap fakta dan fenomena, sedang fungsi hati adalah untuk menyelami dan meyakini serta mensucikan setiap fakta dan fenomena tersebut. Dengan akal dan hati inilah manusia tampil sebagai makhluk Allah yang paling indah dan paling baik diantara makhluk lain.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian di atas, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian buah pepaya (*Carica papaya*. L) tidak memberikan pengaruh pada tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) akan tetapi memberikan pengaruh pada tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄). Dosis yang paling baik mengurangi tingkat nekrosis epitel tubulus adalah dosis III (0,52 g/mencit / hari).

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian di atas dikemukakan saran sebagai berikut:

1. Parameter pemeriksaan perlu ditambahkan misalnya pemeriksaan kadar kreatinin urin atau kreatinin serum terhadap ginjal.
2. Saran untuk masyarakat agar selalu mengkonsumsi buah pepaya (*Carica papaya*.L) sebagai salah satu buah-buahan sumber antioksidan yang baik terhadap serangan radikal bebas yang dapat merusak sel.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Qur'an Al-Karim

Al-Qardhawi, Yusuf. 1999. *As-Sunnah sebagai Sumber IPTEK dan Peradaban*. Jakarta: Pustaka Al-Kautsar

Anonimous, 2008. *Pepaya*. <http://id.wikipedia>. Dari Wikipedia Indonesia, Ensiklopedia Bebas Berbahasa Indonesia.org/wiki/Pepaya. Diakses 24 Maret 2008

Ardiansyah, 2007. *Antioksidan dan Peranannya Bagi Kesehatan*. <http://www.damandiri.or.id/detail.php?id=568>. Diakses 29 Desember 2007

Bakri, Syakib. 2005. *Deteksi Dini dan Upaya-Upaya Pencegahan Progresifitas Penyakit Ginjal Kronik*. Dalam: Jurnal Supplement Vol. 26 No.3. tt: Bidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Bevelander, Ramaley. 1998. *Dasar-dasar Histologi*. Alih bahasa Gunarso. Jakarta: Erlangga

Ditjen BPPHP Departemen Pertanian, 2002. *Nilai Gizi, Manfaat dan Teknologi Pengolahan Pepaya*. Jakarta: Subdit Teknologi Pengolahan Hasil Hortikultura Departemen Pertanian

Effendi, Hasjim; Jazir, Jasmeiny; Lubis, Harun dan Hoesodowidjojo, Soegito. 1981. *Fisiologi dan Pathofisiologi Ginjal, Cairan Tubuh Keseimbangan Asam Basa*. Bandung: Penerbit Alumni

Esvandiary, Jeanne; Utami, Maria FS dan Wijoyo, Yosef. 2007. *Efek Analgetik dan Efek Anti Inflamasi Betakaroten Pada Mencit*. Dalam: Jurnal Penelitian. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma

ECO-USA, 2006. *Carbon Tetrachlorida*. <http://www.eco-usa.net/Aoxics/ccl4.shtml>. Diakses 28 Januari 2008

Fendy, 2007. *Struktur Ginjal*. [http://www.sciencefendy multiply.com](http://www.sciencefendy.multiply.com). Diakses 8 Februari 2008

Giriwijoyo, Santoso. 2007. *Berdayakan Diri Anda Sampai Akhir Hayat*. <http://www.nad.90.id/index.php?option+isi&taks+view&id+497&item+2>. Diakses 8 Maret 2008

Harliansyah, 2001. *Mengunyah Halia Menyah Penyakit*. Dalam: Paksi Jurnal Indonesian Student Association in Malaysia. Selangor: Jabatan Biokimia Fakulti Perubatan University Kebangsaan Malaysia

- Hidajat, Boerhat. 2005. *Penngunaan Antioksidan Pada Anak (the use of antioxidant in children)*. Dalam: Naskah Lengkap Continuing Education Ilmu Kesehatan anak XXXV Kapita Selekta Ilmu Kesehatan anak IV "Hot Topics in Pediatrics". Surabaya: FK UNAIR RSU Dr. Soetomo
- Hidaya, Rochmah. 2008. Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) Terhadap Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes. *Skripsi Tidak Dipublikasikan*. Malang: Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Malang
- Indra, M Rasjad. 2006. *Fisiologi Ginjal*. Malang: Laboratorium Ilmu Faal FK Unibraw
- Jenie, Riris Istighfari; Meiyanto, Edy dan Murwanti, Retno. 2006. *Efek Antiangiogenik Ekstrak Etanolik Daun Sambung Nyawa (Gynura procumbens (Lour.) Merr.) Pada Membran Korio Alantois (CAM) Embrio Ayam*. Dalam: Majalah Farmasi Indonesia, 17(1), 50 – 55. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada
- Junqueira, Carneiro, Kelley. 1998. *Histologi dasar*. Alih Bahasa Tambayong. Jakarta: EGC
- Junqueira, Carneiro. 1998. *Basic Histology, a text and atlas* . www.mc.vanderbilt.edu/.../UrinaryTract03.htm. Diakses 15 Februari 2008
- Kusumawati, 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gadjah mada University Press
- Koeman, 1987. *Pengantar Umum Toksikologi*. Alih bahasa Yudono, R. Jogjakarta: UGM Press
- Leeson, Leeson dan Paparo. 1990. *Buku Ajar Histologi*. Alih bahasa Tambajong. Jakarta: EGC
- Lenny, Sovia. 2006. *Senyawa Flavonoida, Fenipropanoida dan Alkaloida*. Dalam: Karya Ilmiah. Medan: Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara
- Meiyanto, Edy dan Septisetyani, Endah P. 2005. *Efek Antiproliferatif dan Apoptosis Fraksi Fenolik Ekstrak Etanolik Daun Gynura procumbens (lour.) Merr. Terhadap Sel hela*). Dalam Jurnal Penelitian: Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

- Muhilal, 1991. *Teori Radikal Bebas Dalam Gizi dan Kedokteran*. Dalam: Jurnal Cermin Dunia Kedokteran No. 73. Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi Departemen Kesehatan RI
- Muhyidin, Muhammad. 2006. *Qu anfusakum Wa ahlikum Nara*. Yogyakarta: Diva Press
- Mukono, J. 2005. *Toksikologi Lingkungan*. Surabaya: Airlangga University Press
- Noer, Mohammad Sjaifullah. 2006. *Evaluasi Fungsi Ginjal Secara Laboratorik (Laboratoric Evaluation on Renal Function)*. Dalam: Jurnal Penelitian. Surabaya: Lab - SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR RSU Dr. Soetomo Surabaya
- Ogeturk, M; Kus I; Kavakli, A; Zararsiz, I; Ilhan, N dan Sarsilmaz, M. 2004. *Effects of Melatonin on Carbon tetrachloride-Induced Changes in rat Serum*. in: Journal of Departement Physiology and Biochemistry Vol. 60
- Putra, Effendy. 2003. *Keracunan Bahan Organik dan Gas di Lingkungan Kerja dan Upaya Pencegahannya*. Dalam: Jurnal Penelitian. Sumatera utara: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara
- Rachmawati, Yulia. 2003. Efek Pemberian Dekok Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) terhadap Glomerulus Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar yang Diinduksi CCl₄. *Skripsi Tidak Dipublikasikan*. Malang: FKUB
- Rhodes, Christopher J. 2000. *Toxicologi of The Human Environment: the critical role of free radicals*. London: School of Pharmacy and Chemistry Liverpool John Moores University
- Santoso, Heri; Nurliani, Anni. 2006. *Efek Doksisisiklin Selama Masa Organogenesis Pada Struktur Histologi Organ Hati dan Ginjal Fetus mencit*. Dalam: Jurnal Penelitian Bioscientiae Vol.3 No.1, Hal 15-27. Kalimantan Selatan: Program Studi Biologi Universitas Lambung Mangkurat
- Sauriasari, Rani. 2006. *Mengenal dan Menangkal Radikal Bebas*. <http://www.damandiri.or.id/detail.php?id=568>. Diakses 29 Desember 2007
- Sastrosupadi, Adji. 2000. *Rancangan Percobaan Praktis Bidang Pertanian*. Yogyakarta: Kanisius
- Shihab, M. Quraish. 1996. *Wawasan Al-Qur'an*. Bandung: Mizan

Slomianka, Lutz. 2006. *Urinary System*
www.lab.anhb.uwa.edu.au/.../Urinary/urinary.htm. Diakses 15 Februari 2008

Kumalaningsih, Sri. 2006. *Antioksidan alami*, Surabaya: Trubus Agrisarana

Suprapti, Niwayan; Rahayu Dwi; Sari N.P; Dakhi, Jovan R dan Christanto Trio. 2007. *Glomerulonephriti Akut (GNA)*.
<http://www.jovandc.multiply.com/journal/item/3>. Malang: Akademi Keperawatan Kenedes Malang

Suwandi, Usman. 1991. *Manfaat Beta-Karoten Bagi Kesehatan*. Dalam: Jurnal Cermin Dunia Kedokteran No. 73. Jakarta: Pusat Penelitian Pengembangan P.T Kalbe Farma

Soewolo, 2005. *Fisiologi Manusia*. Malang: Universitas Negeri Malang

Tim redaksi VitaHealth, 2004. *Seluk-Beluk Food Supplement*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Umum

Tuminah, Sulistyowati. 1999. *Pencegahan Kanker dengan Antioksidan*. Dalam: Jurnal Cermin Dunia Kedokteran No. 122. Jakarta: Pusat Penelitian Penyakit Tidak Menular dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI

Tuminah, Sulistyowati. 2000. *Radikal Bebas dan Anti Oksidan -kaitannya dengan nutrisi dan penyakit kronis*. Dalam: Jurnal Cermin Dunia kedokteran No. 128. Jakarta: Pusat Penelitian Penyakit Tidak Menular dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI

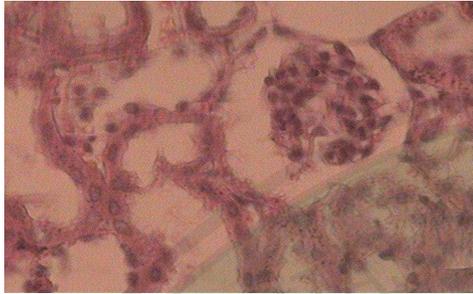
Umniyah, Ifa. N, 2007. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia sinensis (L.) Kuntze*) Terhadap Kadar Transaminase Pada hepar Mencit (*Mus musculus*) Diabetes. *Skripsi Tidak Dipublikasikan*. Malang: Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Malang

Wardener, H.E. 1967. *The Kidney an Outline Of Normal and Abnormal Structure and Function*. Boston: Littlebrown and Company

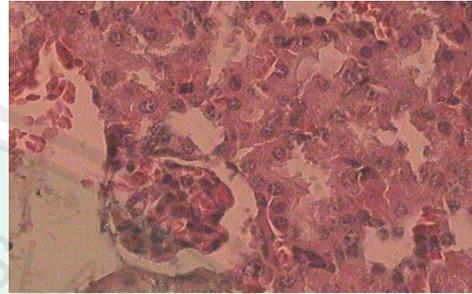
Winaya, Ida Bagus Oka dan Suarsana, I Nyoman. 2005. *Perubahan Morfologi Hati dan Ginjal Mencit Yang Diinduksi Karbon tetraklorida (CCl4)*. Dalam: Jurnal Veteriner. Denpasar: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana

WHO, 2002. *Summary Carbon Tetrachloride*.
www.who.int/pcs/ehc/summaries/ehc_208.html. Diakses 28 Januari 2008

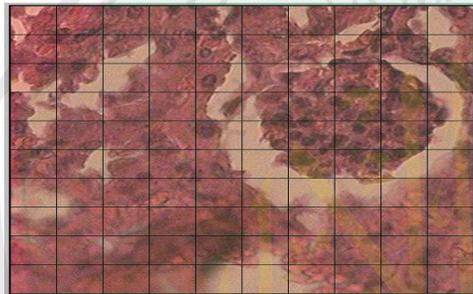
Lampiran 1. Gambar hasil pengamatan anatomi glomerulus dan tubulus ginjal menci



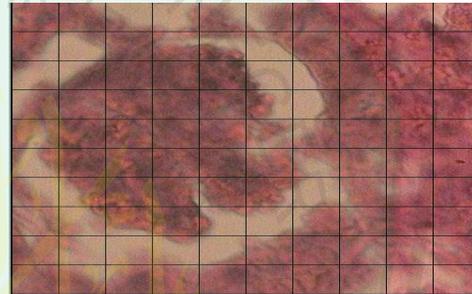
(A) Kontrol negatif – 1



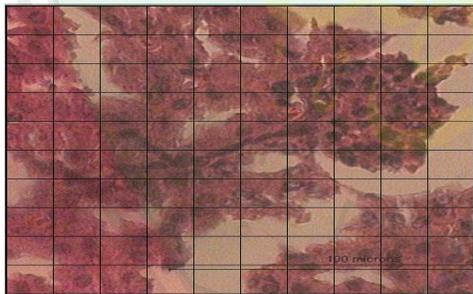
(B) Kontrol negatif - 2



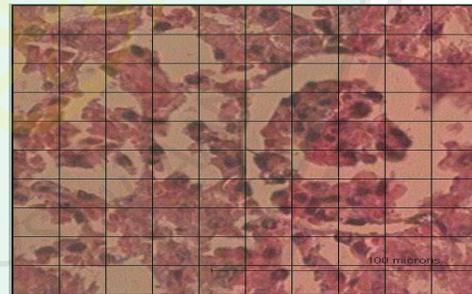
(C) Kontrol positif – 1



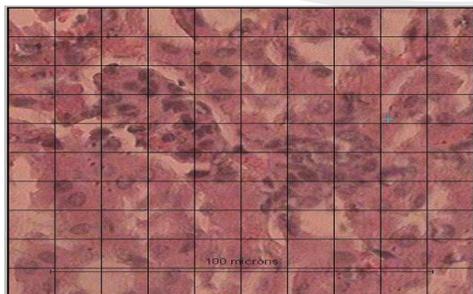
(D) Kontrol positif -2



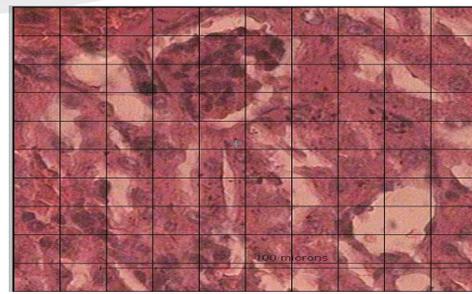
(E) Dosis I- 1



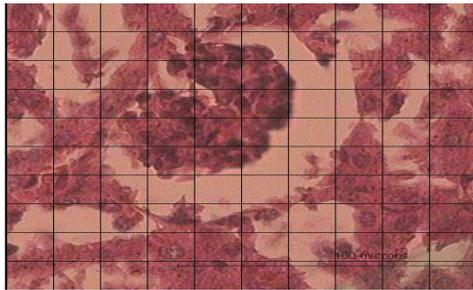
(F) Dosis I- 2



(G) Dosis I - 3



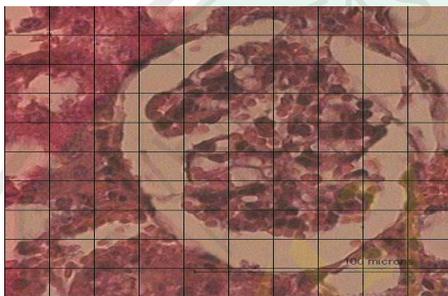
(H) Dosis II- 1



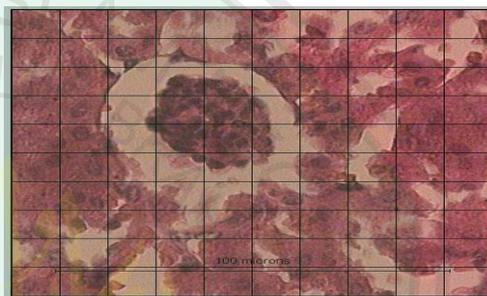
(I) Dosis II- 2



(J) Dosis II- 3



(K) Dosis II- 4



(L) Dosis III - 1



(M) Dosis III - 2



(N) Dosis III - 3

Lampiran 2. Hasil perhitungan pengamatan tingkast nekrosis dalam persen (%)

A. Tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit

$$1. K - 1 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0 \%$$

$$5. K + 1 = \frac{16}{100} \times 100\% = 16 \%$$

$$2. K - 2 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0 \%$$

$$6. K + 2 = \frac{22}{100} \times 100\% = 22 \%$$

$$3. K - 3 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0 \%$$

$$7. K + 4 = \frac{15}{100} \times 100\% = 15 \%$$

$$4. K - 4 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0 \%$$

$$8. K + 4 = \frac{20}{100} \times 100\% = 20 \%$$

$$9. D I - 1 = \frac{13}{100} \times 100\% = 13 \%$$

$$13. D II - 1 = \frac{7}{100} \times 100\% = 7 \%$$

$$10. D I - 2 = \frac{11}{100} \times 100\% = 11 \%$$

$$14. D II - 2 = \frac{14}{100} \times 100\% = 14 \%$$

$$11. D I - 3 = \frac{9}{100} \times 100\% = 9 \%$$

$$15. D II - 3 = \frac{16}{100} \times 100\% = 16 \%$$

$$12. D I - 4 = \frac{10}{100} \times 100\% = 10 \%$$

$$16. D II - 4 = \frac{21}{100} \times 100\% = 21 \%$$

$$17. D III - 1 = \frac{10}{100} \times 100\% = 10 \%$$

$$18. D III - 2 = \frac{11}{100} \times 100\% = 11 \%$$

$$19. D III - 3 = \frac{12}{100} \times 100\% = 12 \%$$

$$20. D III - 4 = \frac{11}{100} \times 100\% = 11 \%$$

B. Tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal menci

$$1. K - 1 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0\%$$

$$5. K + 1 = \frac{12}{100} \times 100\% = 12\%$$

$$2. K - 2 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0\%$$

$$6. K + 2 = \frac{5}{100} \times 100\% = 5\%$$

$$3. K - 3 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0\%$$

$$7. K + 4 = \frac{14}{100} \times 100\% = 14\%$$

$$4. K - 4 = \frac{0}{100} \times 100\% = 0\%$$

$$8. K + 4 = \frac{10}{100} \times 100\% = 10\%$$

$$9. D I - 1 = \frac{8}{100} \times 100\% = 8\%$$

$$13. D II - 1 = \frac{7}{100} \times 100\% = 7\%$$

$$10. D I - 2 = \frac{9}{100} \times 100\% = 9\%$$

$$14. D II - 2 = \frac{5}{100} \times 100\% = 5\%$$

$$11. D I - 3 = \frac{12}{100} \times 100\% = 12\%$$

$$15. D II - 3 = \frac{4}{100} \times 100\% = 4\%$$

$$12. D I - 4 = \frac{10}{100} \times 100\% = 10\%$$

$$16. D II - 4 = \frac{7}{100} \times 100\% = 7\%$$

$$17. D III - 1 = \frac{5}{100} \times 100\% = 5\%$$

$$18. D III - 2 = \frac{6}{100} \times 100\% = 6\%$$

$$19. D III - 3 = \frac{2}{100} \times 100\% = 2\%$$

$$20. D III - 4 = \frac{5}{100} \times 100\% = 5\%$$

Lampiran 3. Tabel-tabel hasil ANOVA

1. Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata
	I	II	III	IV		
Kontrol (-)	0	0	0	0	0	0,00
Kontrol (+)	16	22	15	20	73	18,25
Dosis I	13	11	9	10	43	10,75
Dosis II	7	14	16	21	58	14,50
Dosis III	10	11	12	11	44	11,00

2. Hasil ANOVA pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{1%}
Perlakuan	4	119,4	29,85	0,46	5,41
Galat	12	768,4	64,03		
Total	16	887,8			

3. Transformasi Arcsin tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata
	I	II	III	IV		
Kontrol (-)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kontrol (+)	23,58	27,97	22,79	26,56	100,9	25,22
Dosis I	21,13	19,37	17,46	18,44	76,4	19,1
Dosis II	15,34	21,97	23,58	27,28	88,17	22,04
Dosis III	18,44	19,37	20,27	19,37	77,45	19,36

4. Hasil ANOVA (transformasi arcsin) pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{1%}
Perlakuan	4	97,16	24,29	3,46	5,41
Galat	12	887,41	73,99		
Total	16	985,06			

5. Hasil pengamatan tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata
	I	II	III	IV		
Kontrol (-)	0	0	0	0	0	0,00
Kontrol (+)	12	5	14	10	41	10,25
Dosis I	8	9	12	10	39	9,75
Dosis II	7	5	4	7	23	5,75
Dosis III	5	6	2	5	18	4,50

6. Hasil ANOVA pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4)

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{5%}	F _{1%}
Perlakuan	4	97,386	24,34	0,32	3,26	5,41
Galat	12	888,49	74,04			
Total	16	985,06				

7. Hasil uji BNT 5% pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4)

Perlakuan	Rata-rata	Notasi
A (K -)	0,00	a
E (D III)	4,50	b
D (D II)	5,75	bc
C (D I)	9,75	bc
B (K +)	10,25	c

8. Transformasi Arcsin tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata
	I	II	III	IV		
Kontrol (-)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kontrol (+)	20,27	12,92	21,97	18,44	73,6	18,40
Dosis I	16,43	17,46	20,27	18,44	72,6	18,15
Dosis II	15,35	12,92	11,54	15,34	55,15	13,78
Dosis III	12,92	14,16	8,13	12,92	48,13	12,08

9. Hasil ANOVA (transformasi arcsin) pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{1%}
Perlakuan	4	87,95	21,98	10,03	5,41
Galat	12	26,3	2,19		
Total	16	350,95			

10. Hasil uji BNT 5% (transformasi arcsin) pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya. L*) terhadap tingkat nekrosis tubulus ginjal mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄)

Perlakuan	Rata-rata	Notasi
A (K -)	0,00	a
E (D III)	12,08	b
D (D II)	13,78	bc
D (D I)	18, 15	bc
E (K +)	18,40	c

Lampiran 4. Perhitungan ANOVA

1. Tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit

a. $FK = \frac{\sigma^2}{rxn}$

$$\frac{218^2}{20} = 2376,2$$

b. Menghitung JK

1. JK total = $0^2 + 0^2 + 0^2 + 0^2 + 16^2 + 22^2 + 15^2 + \dots - FK = 887,8$

2. JK perlakuan = $\frac{0^2 + 73^2 + 43^2 + 58^2 + 44^2}{5} - FK$
 $= \frac{12478}{5} - 2376,2$
 $= 119,4$

3. JK galat = JK total – JK perlakuan
 $= 887,8 - 119,7$
 $= 768,4$

2. Tingkat nekrosis epitel glomerulus ginjal mencit (data transformasi arcsin)

a. $FK = \frac{\sigma^2}{rxn}$

$$\frac{342,92^2}{20} = 5879,7$$

b. Menghitung JK

1. JK total = $0,00^2 + 0,00^2 + 0,00^2 + 0,00^2 + 23,58^2 + 27,97^2 + 22,79^2 + \dots - FK = 1669,45$

2. JK perlakuan = $\frac{0,00^2 + 100,9^2 + 76,4^2 + 88,17^2 + 77,45^2}{5} - FK$
 $= \frac{23910,51}{5} - 5879,7$
 $= 78,342$

3. JK galat = JK total – JK perlakuan
 $= 1669,45 - 78,342$
 $= 1591,108$

3. Tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal menci

a. $FK = \frac{\sigma^2}{rxn}$

$$\frac{121^2}{20} = 732,05$$

b. Menghitung JK

1. JK total = $0^2 + 0^2 + 0^2 + 0^2 + 12^2 + 5^2 + 14^2 \dots \dots \dots - FK = 350,95$

2. JK perlakuan = $\frac{0^2 + 41^2 + 39^2 + 23^2 + 18^2}{5} - FK$
 $= \frac{4055}{5} - 732,05$
 $= 87,95$

3. JK galat = JK total - JK perlakuan
 $= 350,95 - 87,95$
 $= 26,3$

c. Perhitungan BNT

$$BNT\ 5\% = t_{0,05\ (12)} \times \frac{\sqrt{2KTgalat}}{Ulangan}$$

$$= 2,179 \times \frac{\sqrt{2 \times 26,3}}{4}$$

$$= 2,179 \times \sqrt{1,095}$$

$$= 2,179 \times 1,046$$

$$= 2,27$$

4. Tingkat nekrosis epitel tubulus ginjal menci (data transformasi arcsin)

a. $FK = \frac{\sigma^2}{rxn}$

$$\frac{249,47^2}{20} = 3,11176$$

b. Menghitung JK

1. JK total = $0,00^2 + 0,00^2 + 0,00^2 + 0,00^2 + 20,27^2 + 12,92^2 + 21,97^2 \dots - FK = 985,88$

2. JK perlakuan = $\frac{0,00^2 + 73,6^2 + 72,6^2 + 55,14^2 + 48,13^2}{5} - FK$
 $= \frac{16045,73}{5} - 3111,76$
 $= 97,386$

3. JK galat = JK total - JK perlakuan
 $= 985,88 - 97,386$
 $= 888,49$

d. Perhitungan BNT

$$BNT\ 5\% = t_{0,05\ (12)} \times \frac{\sqrt{2KTgalat}}{Ulangan}$$

$$= 2,179 \times \frac{\sqrt{2 \times 73,99}}{4}$$

$$= 2,179 \times 6,08$$

$$= 13,24$$

Lampiran 5. Gambar alat-alat dan bahan-bahan penelitian



(Alat-alat penelitian: gelas ukur, gelas beker, pipet tetes, spet, jarum suntik dan timbangan analitik)



(Bahan-bahan penelitian: kapas, alkohol 70%, CCl₄, aquades, formalin dan VCO)



(Kandang mencit)



(Tempat pakan dan minum)



(Buah pepaya)



(Ginjal dalam botol kecil)



Lampiran 6. Gambar pelaksanaan penelitian



A. Pemegangan mencit



B. Pengambilan CCl₄



C. Penyuntikan secara sub kutan di daerah punggung



D. Pembedahan mencit