

TESIS

**EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica
Papaya L*) TERHADAP KADAR IL 6 PADA TIKUS BETINA
(*Rattus Norvegicus*) YANG DIINDUKSI KARAGENAN**

***ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF PAPAYA LEAFT
EXTRACT (CARICA PAPAYA L) ON IL-6 LEVELS IN
(RATTUS NORVEGICUS) CARRAGEENAN INDUCED***

FATIMAH



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019

**EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica
Papaya L*) TERHADAP KADAR IL 6 PADA TIKUS BETINA
(*Rattus Norvegicus*) YANG DIINDUKSI KARAGENAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Kebidanan

Disusun dan diajukan oleh

FATIMAH

P102171004

Kepada

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019

TESIS

**EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica papaya* L)
TERHADAP KADAR IL 6 PADA TIKUS BETINA (*Rattus Norvegicus*)
YANG DI INDUKSI KARAGENAN**

Disusun dan diajukan oleh

FATIMAH
Nomor Pokok P102171004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 01 Agustus 2019

Menyetujui
Komisi Penasehat,


Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes
Ketua


Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt
Anggota

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Kebidanan,


Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG(K)

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc



SURAT PERNYATAAN KEASLIAN HASIL PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : FATIMAH

Nomor Induk Mahasiswa : P102171004

Program Studi : Magister Ilmu Kebidanan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa hasil penelitian tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari hasil tesis ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan isinya merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2019

Yang menyatakan



FATIMAH

PRAKATA

Alhamdulillah, Puji syukur penulis panjatkan atas Kehadirat Allah SWT yang telah memberikan Rahmat dan Hidayahnya yang sangat luar biasa, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efek antiinflamasi ekstrak daun papaya (*Carica Papaya L*) terhadap kadar IL 6 pada tikus betina (*Rattus Norvegicus*) yang di induksi karagenan”.

Banyak kendala yang dihadapi oleh peneliti dalam rangka penyusunan tesis ini, tetapi berkat bantuan berbagai pihak maka tesis ini dapat terselesaikan. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus ingin menyampaikan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, SE., MS selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jumpa.,M.Sc Selaku Dekan Sekolah Pasca sarjana Universitas Hasanuddin Makasssar
3. Dr. dr. Sharvianty Arifuddin., Sp.OG.,(K) selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
4. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes selaku pembimbing I dalam memberikan arahan dan masukannya dalam penyusunan hasil penelitian

5. Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt selaku pembimbing II dalam memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan hasil penelitian.
6. Dewan penguji Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb, Dr. dr. Sultan Buraena, MS., Sp.OK, Dr. Azniah, SKM., M.Kes. Yang memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan penelitian ini.
7. Seluruh Staf pengajar S2 Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
8. Kedua orang Tua, Kakak dan Suami yang senantiasa memberikan motivasi, doa, perhatian serta semangat kepada peneliti dalam penyusunan hasil penelitian ini.
9. Semua teman-teman angkatan Magister Ilmu Kebidanan yang sama berjuang dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini semoga kesuksesan kita sama-sama.

Terima kasih penulis ucapkan kepada banyak pihak yang telah membantu dalam pengumpulan data dan informasi sehingga dapat menyelesaikan hasil penelitian ini. Akhir kata peneliti mengucapkan Terima Kasih.

Makassar, Agustus 2019

FATIMAH

ABSTRAK

Inflamasi merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan ageng asing. Respon inflamasi tersebut ditandai edema karena pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke daerah interstitial. Daun pepaya mengandung senyawa aktif yaitu enzim papain dan flavonoid sebagai anti radang yang dapat menetralsir mediator inflamasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun pepaya terhadap kadar IL-6 pada tikus betina yang diinduksi karagenan. Jenis penelitian yang digunakan adalah *true experimental* atau eksperimen murni yaitu percobaan pada laboratorium dengan rancangan *Post test only control group design*, yang dilakukan pada 18 tikus, dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan. semua kelompok diinduksi karagenan, selanjutnya kadar IL-6 diperiksa melalui serum menggunakan ELISA. Data dianalisis menggunakan uji *Anova* dilanjutkan dengan *Kruskal Wallis*. Diperoleh hasil penelitian *P Value* setelah 3 jam $0,144 > 0,05$ menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan nilai mean 5,981 pada kelompok negative, 6,666 pada kelompok positif, 8,387 pada kelompok perlakuan, *P Value* setelah 6 jam $0,031 > 0,05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai mean 2,779 pada kelompok negative, 6,588 pada kelompok positif, 7,197 pada kelompok perlakuan. Dapat disimpulkan bahwa Ekstrak daun pepaya belum bisa menurunkan kadar IL-6 secara signifikan, penurunan nilai mean kelompok negative masih lebih besar dibandingkan kelompok perlakuan sehingga belum bisa digunakan sebagai terapi komplementer pada ibu pasca salin.

Kata kunci : *Carica Papaya L*, Antiinflamasi, IL-6

ABSTRACT

Inflammation is a body's defense mechanism against foreigners. The inflammatory response is characterized by edema due to the delivery of fluid and cells from the blood circulation to the interstitial region. Where both have quite a lot of side effects. Papaya leaves contain active compounds, namely the enzyme papain and flavonoids as anti-inflammatory which can neutralize inflammatory mediators. The purpose of this study was to determine the anti-inflammatory effects of papaya leaf extract on IL-6 levels in carrageenan-induced female rats. This type of research is a true experimental or pure experiment that is an experiment in a laboratory with a post test only control group design, which was conducted on 18 rats, divided into 3 groups, namely the negative control group, positive control and treatment group. all groups induced carrageenan, then IL-6 levels were examined through serum using ELISA. Data were analyzed using the Anova test followed by Kruskal Wallis. P value obtained after 3 hours of research $0.144 > 0.05$ shows no significant difference with the mean value of 5.981 in the negative group, 6.666 in the positive group, 8.338 in the treatment group, P Value after 6 hours $0.031 > 0.05$ shows, and the difference which is significant with a mean value of 2.779 in the negative group, 6.588 in the positive group, 7.197 in the treatment group. It can be concluded that papaya leaf extract has not been able to reduce levels of IL-6 significantly, the decrease in the mean value of the negative group is still greater than the treatment group so that it cannot be used as a complementary therapy in post-saline mothers.

Keywords : Carica Papaya L, Anti-inflammatory, IL-6.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUANiii
HALAMAN KEASLIAN JURNAL	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. LatarBelakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
E. Batasan Penelitian.....	5
F. Sistematika Penulisan.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Tentang Peradangan (Inflamasi)	7
B. Tinjauan Tentang Daun Papaya.....	15
C. Interlukin 6.....	26

D. Karagenan.....	27
E. Hewan coba tikus betina (<i>Rattus Norvegicus</i>).....	29
F. Kerangka Teori.....	32
G. Kerangka Konsep.....	33
H. Hipotesis	33
I. Definisi Operasional	34

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	35
B. Lokasi dan Waktu.....	37
C. Populasi dan Sampel	37
D. Protokol Penelitian	39
E. Alur Penelitian	45
F. Analisa Data	46
G. Etika Penelitian	46

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	48
B. Pembahasan	55
C. Keterbatasan Penelitian	60

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	61
B. Saran.....	61

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 : Kerangka Teori

Gambar 2.2 : Kerangka Konseptual

Gambar 3.1 : Rancangan Penelitian

Gambar 3.2 : Alur Penelitian

DAFTAR TABEL

- Tabel 4.1 Tabel Hasil Uji Senyawa Fitokimia Ekstrak Daun Papaya
- Tabel 4.2 Tabel Rerata berat badan tikus pada masing-masing kelompok
- Tabel 4.3 Tabel Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar IL-6 pada masing-masing kelompok
- Tabel 4.4 Perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok saat pengukuran jam ke-3 dan jam ke-6 setelah intervensi.
- Tabel 4.5 Perbedaan kadar IL-6 pada pengukuran jam ke-3 dan jam ke-6 setelah intervensi.

DAFTAR SINGKATAN

α	:	Alpha
AINS	:	<i>Anti Inflamasi Non Stroid</i>
CD4+	:	Cluster of Differentiation
COX-1	:	Cyclooxygenase-1
CRP	:	C-Reaktif Protein
DNA	:	Deoxyribo nucleic acid
ELIZA	:	Enzyme-linked immunosorben assay
IL-6	:	Interlukin 6
PGE1	:	Prostaglandin E1
RODT	:	Reaksi obat yang tidak diinginkan
SMAF	:	Spesific Makrofag Activating Factor
Th1	:	T helper
TNF- α	:	Tumor Necrosis Factor- α
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Perhitungan Dosis Obat
- Lampiran 2 : Perhitungan Dosis Ekstrak
- Lampiran 3 : Dokumentasi
- Lampiran 4 : Master Tabel
- Lampiran 5 : Dokumentasi
- Lampiran 6 : Hasil Uji Statistik
- Lampiran 7 : Surat Permohonan Etik
- Lampiran 8 : Rekomendasi Persetujuan Etik
- Lampiran 9 : Surat Keterangan Selesai Penelitian Lab. Fitokimia
- Lampiran 10 : Surat Keterangan Selesai Penelitian Lab. Farmasetika
- Lampiran 11 : Surat Keterangan Selesai Penelitian Lab. Entomologi
- Lampiran 12 : Surat Izin penelitian RSP. Unhas
- Lampiran 13 : Surat Keterangan Selesai Penelitian RSP. Unhas

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan ageng asing. Jaringan yang mengalami inflamasi akan melepaskan berbagai zat yang menimbulkan perubahan sekunder disekeliling jaringan yang normal. Tanda-tanda inflamasi adalah rubor, kalor, dolor dan tumor (Corwin, 2008; Katzung *et al.* 1998; Guyton *et al.* 2007). Untuk mengatasi hal tersebut, masyarakat awam biasanya menggunakan obat-obat farmasetik yang bersifat analgetik/ antiinflamasi. Oleh karena itu, perlu tersedia obat-obat lain berupa obat-obat tradisional yang dapat memberikan aktivitas antiinflamasi.

Obat sintetik yang banyak digunakan untuk mengatasi inflamasi adalah kelompok obat Anti Inflamasi Non Stroid (AINS) dan Kortikosteroid. Penggunaan obat-obat tersebut menimbulkan reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) dan yang paling sering terjadi adalah gangguan pada saluran pencernaan (Katzung *et al* 1998; Guyton *et al* 2007), sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mencari terapi alternatif yang memiliki reaksi obat yang tidak diinginkan yang ringan.

Salah satu tanaman tropis yang banyak dijumpai di wilayah Indonesia adalah pepaya (*Carica papaya L*), bagian dari tumbuhan

papaya yang dapat dimanfaatkan, yaitu daun pepaya. Secara empiris masyarakat menggunakan daun papaya sebagai obat untuk demam malaria, flu, melancarkan haid dan mengobati jerawat (Sabit *et al.* 2007; Halim *et al.* 2010; Afzan *et al.* 2012. Ayaz *et al.* 2011).

Dilaporkan bahwa daun *Carica papaya* L yang diberikan secara oral memberikan efek antiinflamasi pada tikus yang diinduksi kakinya dengan karagenan (Owoyele *et al.*, 2008). Daun papaya dapat menghambat peradangan yang hampir sama dengan pemberian oral indomethacin pada betis tikus yang ditanam kapas steril selama tujuh hari (Imaga *et al.*, 2010). Daun papaya mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid dan enzim papain sebagai anti radang. Penelitian Mahatriny *et al.*, (2014), ekstrak etanol daun papaya mengandung senyawa alkaloid, steroid dan tanin dalam bentuk bebas dan kompleks tanin-protein berkhasiat sebagai antiinflamasi.

Organisasi Kesehatan dunia (WHO) mendefinisikan obat tradisional sebagai praktik kesehatan, pendekatan, pengetahuan dan keyakinan menggabungkan tanaman, hewan dan obat-obatan berbasis mineral, terapi spiritual, teknik manual dan latihan, diterapkan tunggal atau dalam kombinasi untuk mengobati, mendiagnosa dan mencegah penyakit atau mempertahankan kesehatan/ kesejahteraan (WHO.2013).

Di berbagai Negara Asia dan Afrika, hingga 80% dari populasi bergantung pada obat tradisional untuk kebutuhan utama mereka dalam

merawat kesehatan. Ketika diterapkan di luar budaya tradisional, obat tradisional sering disebut pengobatan komplementer dan alternatif. Hampir empat miliar jenis tanaman digunakan di seluruh dunia sebagai obat (Dorai, 2012).

Dunia kedokteran sekarang ini sedang memperhatikan penggunaan produk herbal yang dapat memberikan aktivitas antiinflamasi. Pada suatu penelitian, Ekstrak papaya merupakan jenis herbal dengan kandungan kimia yaitu alkaloid, saponin dan flavonoid pada daun, sementara akar dan kulit batangnya mengandung politenol, serta mengandung saponin pada bijinya (Depkes 2000). Daun papaya mengandung senyawa aktif yaitu enzim papain dan flavonoid sebagai anti radang. Dilaporkan daun papaya muda dapat menurunkan jumlah sel makrofag pada gingiva tikus (Nwofia *et al.*2012).

Beberapa penelitian yang dilakukan tentang khasiat tanaman papaya antara lain antiinflamasi dan ekstrak etanol akar papaya (Adjirni dan Sa'roni 2006), Efek spermid (antifertilitas) dari ekstrak biji papaya (Ilyas dkk), Sukardiman (2000) menunjukkan bahwa ekstrak methanol daun papaya memiliki aktifitas inhibisi terhadap enzim DNA Topoisomerase II, suatu enzim yang berperan dalam proses replikasi, transkripsi, rekombinan DNA dan proliferasi sel kanker. Penelitian oleh Huda (2011) menunjukkan bahwa ekstrak methanol daun papaya memiliki aktivitas sitotoksik terhadap kultur sel myeloma.

Hasil skrining fitokimia diperoleh daun pepaya dengan penyari methanol mengandung alkaloid, flavonoid dan ekstrak n-heksana mengandung senyawa steroid yang berkhasiat sebagai antiinflamasi (Aditya Chandra. 2017). Oleh karena itu, potensi yang dimiliki ekstrak daun pepaya sebagai anti-inflamasi perlu juga untuk dievaluasi responnya khususnya pada sitokin pro-inflamasi yakni TNF- α , INF α/β serta Interlukin 6. Sitokin pro-inflamasi akan diaktifkan ketika terjadi kerusakan sel seperti terjadinya luka akut (Dembic, 2015; Preedy, 2011). Salah satu tanda inflamasi yang memanjang yaitu meningkatnya kadar IL-6 saat terjadi luka akut setelah melewati fase inflamasi fisiologis (3-5 hari setelah luka) (Dembic, 2015). Oleh karena itu gejala fase inflamasi bisa dipantau melalui kadar IL-6. Oleh karena itu diperlukan penelitian untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L) terhadap kadar IL-6 pada tikus betina (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi karagenan. Daun pepaya banyak ditemukan di daerah khususnya di Provinsi Sulawesi Selatan. Dan untuk pemeriksaan dengan menggunakan ELIZA kit untuk melihat efek antiinflamasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L) terhadap kadar IL-6 bisa dilaksanakan di wilayah kota Makassar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan beberapa uraian latar belakang di atas maka dirumuskan masalah penelitian yaitu “ Apakah ada Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* L) Terhadap Kadar IL 6 Pada Tikus betina (*Rattus Norvegicus*) Yang Di Induksi Karagenan”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui Efek Antiinflamasi Estrak Daun papaya (*Carica papaya* L) terhadap kadar IL-6 pada tikus Betina (*Rattus Norvegicus*) yang di induksi Karagenan.

2. Tujuan khusus

- a. Menilai perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan setelah pemberian intervensi.
- b. Menilai perbedaan kadar IL-6 setelah 6 jam pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan setelah pemberian intervensi.
- c. Menilai perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam dan setelah 6 jam pemberian intervensi.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Diharapkan dapat menjadi bahan masukan yang bermanfaat untuk pembelajaran khususnya tentang pengobatan herbal pada ibu pasca salin serta dapat digunakan sebagai bahan masukan pengetahuan dan informasi serta pengembangan bagi penelitian selanjutnya.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat berguna menjadi terapi komplementer sebagai antiinflamasi yang diakibatkan oleh luka pasca salin.

E. Batasan Penelitian

Penelitian ini menitik beratkan pada efek antiinflamasi ekstrak daun pepaya terhadap kadar IL 6 .

F. Sistematika Penulisan

Secara garis besar pembahasan pada penelitian ini terbagi dalam beberapa bagian, antara lain :

BAB I Pendahuluan, menguraikan latar belakang, merumuskan masalah, tujuan, manfaat, batasan penelitian dan sistematika dalam penulisan.

BAB II Tinjauan pustaka berisi tentang peradangan (inflamasi), tanaman pepaya, interleukin 6 (IL 6), karagenan, hewan coba tikus betina (*Rattus Novergicus*), kerangka teori, kerangka konsep, hipotesis, dan definisi operasional penelitian.

BAB III Desain dan metode penelitian, tempat dan waktu penelitian, populasi dan sampel, teknik pengumpulan data, protokol penelitian, alur penelitian, pengolahan dan analisa data, etika penelitian.

BAB IV Hasil penelitian, pembahasan dan keterbatasan penelitian.

BAB V Kesimpulan dan saran.

DAFTAR PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Peradangan (Inflamasi)

1. Pengertian

Inflamasi adalah reaksi sistemik atau local dari jaringan dan mikrosirkulasi terhadap gangguan patogen. Reaksi ini ditandai dengan elaborasi mediator-mediator inflamasi serta pergerakan cairan dan leukosit dari pembuluh darah ke dalam jaringan ekstrasvaskular. Respon inflamasi bertujuan untuk melokalisasi dan mengeliminasi sel-sel yang terinfeksi, partikel asing, mikroorganisme, dan antigen sehingga jaringan dapat kembali pada struktur dan fungsi normal (Rubin *et al*, 2001).

Respon inflamasi terhadap vasodilatasi, edema dan kerusakan jaringan biasanya diikuti dengan beberapa tanda, diantaranya adalah *rubor* (merah), *calor* (panas), *tumor* (bengkak) dan *dolor* (nyeri). Sedangkan respon terhadap luka jaringan ditandai dengan *function laesa* (kehilangan fungsi) (Rubin *et al*, 2001).

1. Tahapan Inflamasi

Berikut tahapan yang menggambarkan proses terjadinya respon inflamasi (Rubin *et al*, 2001) :

- a. Inisiasi ditandai dengan aliran cepat cairan, faktor koagulasi, sitokin, kemokin, trombosit, sel-sel inflamasi dan neutrofil menuju jaringan yang terluka.
- b. Amplifikasi tergantung pada sejauh mana cedera dan aktivasi mediator seperti kinin dan komponen pelengkap. Pada tahapan ini leukosit dan makrofag ditambahkan pada jaringan luka.
- c. Dekstruksi agen pemicu melalui proses fagositosis dan mekanisme enzimatik maupun nonenzimatik untuk mereduksi dan mengeliminasi bahan asing serta agen infeksius. Pada saat yang sama komponen jaringan yang rusak juga dieliminasi dan jalan untuk memulai perbaikan dibuka.
- d. Terminasi respon inflamasi dimediasi oleh mekanisme antiinflamasi instrinsik yang membatasi kerusakan jaringan dan memungkinkan jaringan untuk melakukan pemulihan dengan kembali ke fungsi fisiologi normal, atau perbaikan dan pengembangan bekas luka di jaringan yang normal.

2. Jenis – jenis Inflamasi

Secara umum terdapat dua bentuk respon inflamasi yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronik.

a. Inflamasi Akut (Porth, 2015)

Inflamasi akut merupakan respon cepat terhadap luka jaringan atau pembuluh darah yang terjadi dengan onset yang cepat. Durasinya pun relative singkat, dari beberapa menit hingga

beberapa hari. Respon ini dapat dipicu oleh berbagai stimulus seperti infeksi, reaksi imun, trauma, cedera fisik, bahan kimia dan nekrosis jaringan. Tujuan utama inflamasi akut adalah untuk menghilangkan agen penginfeksi dan mencegah perluasan kerusakan jaringan.

Respon inflamasi akut memiliki dua stase yaitu vascular dan selular. Stase vascular ditandai dengan peningkatan aliran darah (vasodilatasi) dan peningkatan permeabilitas vascular sehingga memungkinkan protein plasma untuk meninggalkan sirkulasi. Stase selular melibatkan pengeluaran leukosit (umumnya neutrofil) dari mikrosirkulasi dan akumulasinya pada jaringan yang terinfeksi atau terluka.

b. Inflamasi Kronik (Porth, 2015)

Inflamasi kronik merupakan respon inflamasi yang terjadi dalam jangka waktu yang lebih lama yaitu beberapa hari sampai beberapa tahun. Respon ini biasanya berkaitan dengan proliferasi pembuluh darah (angiogenesis), nekrosis jaringan dan fibrosis (luka).

3. Mediator Inflamasi

Mediator kimia merupakan bagian integral dari proses inisiasi, amplifikasi dan terminasi pada respon inflamasi. Mediator - mediator ini dapat diperoleh atau diproduksi dari sel dan plasma yang bekerja dengan mengaktifkan sel dengan (1) berikatan pada reseptor

tertentu, (2) mengerahkan sel ke daerah yang terinfeksi, dan (3) menstimulasi pelepasan mediator larut tambahan. Berikut tipe –tipe mediator inflamasi menurut (Porth, 2015):

a. Mediator Turunan Plasma

Plasma merupakan sumber mediator inflamasi yang memproduksi 3 sistem utama protein: sistem kallikrein-kininogen, sistem koagulasi dan sistem komplemen. Sistem kallikrein-kininogen akan menghasilkan kinin yang merupakan produk dari liver dan faktornya pada system koagulasi, Disamping itu system koagulasi juga terlibat pada fase vascular inflamasi, terutama pada proses pembentukan fibrin. Sedangkan system komplemen terdiri dari kompleks plasma protein yang berperan penting dalam imunitas dan inflamasi. Protein-protein ini bekerja pada respon inflamasi dengan menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas vascular, mengaktivasi leukosit, adhesi, kemotaksis dan fagositosis.

b. Mediator Turunan Sel

Mediator turunan sel dilepaskan dari sel-sel yang berada pada daerah inflamasi. Jaringan makrofag, sel mast, sel endothelial dan leukosit yang diarahkan pada *site* inflamasi dari darah dapat melepaskan mediator-mediator inflamasi yang berbeda.

4. Obat Antiinflamasi

a. Antiinflamasi Steroid (Glukokortikoid)

Glukokortikoid (seperti kortison dan kortisol) menghasilkan respon antiinflamasi dari mekanisme (Yassin, 2007)

a) Reduksi produksi mediator inflamasi terutama eikosanoid.

Kortikosteroid mencegah pembentukan asam arakidonat dari membrane fosfolipid dengan menginduksi sintesis polipeptida lipokortin. Lipokortin menghambat fosfolipase A_2 yang merupakan enzim penghasil asam arakidonat dari membrane fosfolipase sehingga pembentukan prostaglandin dan leukotrin dihambat.

b) Reduksi jumlah dan sirkulasi sel immunosupresan, neutrofil dan makrofag.

c) Menurunkan aktivitas makrofag dan fibroblast yang terlibat dalam respon inflamasi kronik.

b. Antiinflamasi Non Steroid (AINS)

Mekanisme kerja utama AINS sebagai antiinflamasi adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase yang terlibat dalam proses pembentukan asam arakidonat menjadi prostanoid. Efek analgetik dan antiinflamasi AINS terutama disebabkan karena inhibisi enzim COX-2. Enzim siklooksigenase terdapat dalam dua bentuk yaitu COX-1 yang terdapat dalam sebagian besar jaringan terutama trombosit, mukosa lambung dan pembuluh darah ginjal

yang terbentuk dalam semua jenis kondisi fisiologi, sedangkan COX-2 terdapat di makrofag, leukosit dan fibroblast yang terbentuk akibat induksi tertentu seperti peradangan (Yassin, 2007).

c. Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak adalah senyawa antiinflamasi dan analgetik turunan asam fenil asetat yang termasuk golongan non steroid (AINS). Obat ini digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, penyakit sendi degenerative, ankylosing spondylitis, dan penanganan nyeri yang terjadi pada operasi ringan, trauma dan dismenorea (Brogden *et al.* 1980).

1) Farmakologi

Natrium diklofenak telah terbukti aktif dalam menekan inflamasi secara *in vivo* dengan metode induksi edema pada paha tikus dengan karagenan, kaolin, minyak mustard atau *croton* dan dalam menekan pembentukan glanuloma pada tikus dan eritema akibat ultraviolet pada babi guinea. Disamping itu, natrium diklofenak juga terbukti memiliki aktivitas antipiretik dan analgetik pada tikus dalam percobaan terapeutik pada pasien dengan rheumatoid arthritis dan osteoarthritis. Secara *in vitro* natrium diklofenak diketahui sebagai inhibitor kuat, kompetitif dan irreversible dari prostaglandin sintetase dalam efeknya sebagai antiinflamasi (Brogden *et al.*, 1980).

2) Farmakokinetik

Absorpsi 100%; bioavailabilitas 50-60%; waktu puncak plasma: larutan oral (10-30 menit), *extended-release* table (2-3 jam); konsentrasi plasma puncak (dosis 50mg): 1-1.5 mcg/mL ; ikatan protein: 99-99.8%; volume distribusi: 1.3-1.4 L/kg; waktu paruh 1.2-2 jam; klirens: 263-350mL/min; ekskresi: urin (50-70%), feses (30-35%) (*Medscape*).

Di Indonesia sediaan yang beredar berupa sediaan sistemik (tablet, kapsul, suppositoria dan injeksi) dan topical dengan nama dagang dan generik (dosis 25mg dan 50mg). Dosis maksimal obat ini adalah 100 mg per hari (dosis awal maksimal 150 mg per hari pada hari pertama) dalam dosis terbagi dan dengan durasi sesingkat mungkin (BPOM RI, 2015).

5. Metode Uji Antiinflamasi

Beberapa metode yang dapat digunakan untuk uji aktivitas antiinflamasi adalah sebagai berikut (Agbaje & Fageyinbo, 2012) :

a. Induksi Karagenan

Pada metode ini tikus disuntikkan suspensi karagenan 1% pada kakinya secara subplantar untuk menginduksi terbentuknya edema. Senyawa uji diberikan secara oral dan kemudian volume edema diukur dan dihitung persentase inhibisi edema. Aktivitas

senyawa uji dilihat dari kemampuannya menghambat pembentukan edema yang diinduksi pada kaki tikus.

b. Induksi Histamin

Metode induksi histamine hampir sama dengan metode induksi karagenan, namun untuk menginduksi pembentukan edema tikus disuntikkan histamine 1%.

c. Induksi Serotonin

Pada metode ini tikus disuntikkan serotonin pada kakinya secara subplantar untuk menginduksi terjadinya edema. Senyawa uji diberikan secara oral dan kemudian volume edema diukur setiap 30 menit selama 3 jam. Aktivitas senyawa uji dilihat dari kemampuannya menghambat pembentukan edema yang diinduksi pada kaki tikus.

d. Induksi Formalin

Pada metode ini, inflamasi dengan menyuntikan formalin 2% pada kaki tikus secara subplantar. Ketebalan kaki tikus diukur sebelum dan sesudah injeksi formalin. Pemberian senyawa uji dilakukan kontiniu selama 6 hari dan edema diukur satu jam setelah pemberian senyawa tiap harinya.

B. Tinjauan Umum Tentang Daun Pepaya

1. Pepaya

Pepaya (*Carica papaya L*) berasal dari *family Caricaceae*. Pepaya bukan pohon, melainkan tanaman obat barair banyak yang mempengaruhi *self supporting* pada batang (Dick, 2003). Pepaya merupakan tanaman obat yang memiliki pertumbuhan yang cepat dan masa hidup yang pendek, tetapi dapat memproduksi buah hamper lebih dari 20 tahun (Peter, 1991).

Tumbuhan pepaya biasanya tumbuh di daerah India Utara, Filipina, Srilanka, India, Bangladesh, Malaysia, dan di negara tropikal. Banyak sekali bagian dari pepaya yang bernilai komersial. Bagian berbeda dari tumbuhan pepaya (buah, daun, getah, dan biji) bisa dimakan dan bisa dijadikan obat untuk berbagai penyakit. Dalam beberapa studi, daun pepaya terbukti sebagai antisykling, dan efektif melawan ulcer gastrik pada tikus, sedangkan bunga pepaya terbukti memiliki aktivitas antibakteri (Halim, et al, 2011).

a. Taksonomi Tanaman Pepaya

Kata taksonomi diambil dari bahasa Yunani *tassein* yang berarti untuk mengelompokkan dan *nomos* yang berarti aturan. Taksonomi dapat diartikan sebagai pengelompokkan suatu hal berdasarkan hierarki (tingkatan) tertentu. Dimana taksonomi yang lebih tinggi bersifat lebih umum dan taksonomi yang lebih rendah bersifat lebih spesifik (Wikipedia, 2018).

Taksonomi	
Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Sub Divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotiledone
Ordo	Violales
Family	Caricaceae
Genus	Carica
Species	Carica Papaya L

Sumber : Mahendra C. Gunde (2016)

Di Indonesia tanaman papaya banyak dijumpai diberbagai wilayah karena sifatnya mudah tumbuh di daerah tropis, namun sentra penanamannya terdapat di Jawa Barat (Kab. Sukabumi), Jawa Timur (Kab.Malang), Yogyakarta (Sleman), Lampung Tengah, Sulawesi Selatan (Toraja), Sulawesi Utara (Manado) (Enni, 2012).

b. Kandungan kimia daun papaya

Daun papaya mengandung sejumlah komponen aktif yang dapat meningkatkan kekuatan total antioksidan di dalam darah dan menurunkan level *peroxidation level*, seperti papain, chymopapain, cystatin, α -tocopherol, ascorbic acid, flavonoid, cynagenic glucosides dan glucosinolates (Seigler, 2002).

Daun papaya mengandung enzim papain, alkaloid karpain, pseudo karpain, glikosida, karposid, dan saponin. (Muhlisah, 2001).

Pemeriksaan Kimia dari Daun Papaya

Konstitusi	Bioassay		
	Daun Hijau	Daun Kuning	Daun Coklat
Saponin	+	+	+
Tannins	-	-	-
Cardiac Glycoside	+	+	+
Alkaloid	+	+	+

Sumber : Ayoola dan Adeyeye (2010)

Kandungan Biochemical Daun Papaya

Bahan Aktif	Kandungan (ppm)
Alkaloid	1.300-4.000
Flavonoid	0-2.000
Tannin	5.000-6.000
Dehydrocarpaine	1.000
Pseudocarpaine	100

Sumber : Cornell University (2009)

2. Morfologi papaya

Tanaman papaya berasal dari Amerika Tengah dan Hindia Barat. Tanaman ini ditanam orang di daerah tropis maupun sub tropis. Pepaya termaksud buah yang paling banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia, disamping buah-buahan lain. Buah ini tidak musiman, namun volume produksinya masih terbatas. Tanaman pepaya dikenal sebagai tanaman multiguna, karena hampir seluruh bagian tanaman mulai dari akar hingga daun bermanfaat bagi manusia maupun hewan. Dapat dimanfaatkan sebagai makanan, minuman, obat, kecantikan maupun pakan ternak.

No	Bagian pepaya	Keterangan
1	Bunga 	Bunga tanaman pepaya memiliki 3 jenis, berupa bunga jantan, bunga betina, dan bunga sempurna. Bunga pepaya berwarna putih kekuningan, dan memiliki tangkai kecil, bagian atas runcing serta memiliki bagian tengah berkelopak
2	Daun 	Daun papaya menjari dan melebar, tangkai daun panjang dan berkelompok dekat puncak. Tangkai daunnya berlubang
3	Buah 	Buah berkulit tipis dan tidak mudah terlepas dari daging buah. Daging buah tebal dan berisi biji yang banyak. Kulit buah berwarna hijau waktu masih muda dan biji warna putih. Bila buah masak akan berubah jadi kuning, merah orange sampai oranye. Rasa sedikit manis sampai manis sekali. Biji-biji dari buah yang masak berwarna hitam. Panjang buah 7 cm – 30 cm. berat beberapa ons sampai 8 kg. buah mentah bergetah dan makin tua getah makin jernih.

4	Biji		Biji berkeping dua dan berada dalam rongga buah dengan 5 larikan. Bentuk biji kecil, bulat telur, permukaan biji keriput dan diselimuti oleh kulit ari. (Aravind et. al., 2013) (Gunde et. al., 2016)
5	Batang		Umumnya papaya tumbuh lurus tunggal, tetapi akan bercabang bila batang bagian atas di potong dan cabang-cabang juga menghasilkan buah. Batangnya berlubang di tengah dan mengandung getah dan air.
6	Akar		Akar tanaman papaya berupa akar tunggang, akar tidak mengayuh sehingga membutuhkan tanah yang gembur, cukup air pada musim kemarau dan tidak menggenang pada musim hujan.

Sumber : (Aravind *et al.* 2013)

3. Manfaat

Banyak manfaat yang dapat diperoleh dari papaya, mulai dari akar sampai daunnya, antara lain;

- a. Akar dapat digunakan untuk mengobati sakit ginjal dan kandung kemih

- b. Batang, buah muda dan daunnya mengandung “papain” dipakai untuk melunakkan daging dan bahan kosmetik serta penjernih bir.
- c. Daun dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit malaria, sakit panas. Daun muda enak dilalap
- d. Buah papaya masak dapat dimakan segar. Selain itu papaya masak dapat dibuat sari papaya dan dodol, juga dijadikan pencampur saus tomat.
- e. Bunga berwarna putih dapat dirangkai dan digunakan sebagai “bunga kalung” pengganti bunga melati. Juga dapat dibuat urap. (Aravind *et al.* 2013) (Milind & Gurditta 2011) (Teixeira *et al.* 2007)

4. Senyawa aktif

Tanaman papaya mengandung zat kimia yang dapat mencegah dan mengobati beberapa penyakit. Ekstrak daun papaya dapat bertindak sebagai anti inflamasi, anti diabetes, anti kanker immunodulator dan menghambat perkembangan sel line tumor seperti kanker serviks (sel hela), kanker payudara (sel MCF 7), kanker hati (sel HepG20), kanker paru - paru (sel PC14), kanker pancreas (sel Panc -1) dan kanker mesothelioma (sel H2452) dan sel line hemopoetik seperti kanker limfoma sel T (sel Jurkat), dan leukeumia plasma (se ARH77), dapat dijadikan sebagai obat malaria, sedang bijinya dapat digunakan sebagai alat kontrasepsi alamiah untu laki-laki.

Studi terbaru menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya dapat digunakan untuk mengobati luka.

Senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak pepaya yakni alkaloid, glikosida, flavonoid, saponin, tanin, fenol dan steroid. Batang, daun dan buah pepaya mengandung banyak getah (lateks). Lateks dari pepaya adalah sumber senyawa papain. (Minarno 2016) (Qurrota & Laily 2011)

1. Alkaloid

Merupakan golongan senyawa organik yang paling banyak ditemukan dalam tumbuhan. Alkaloid merupakan senyawa yang menyerupai basa, terbukti dari asal namanya alkali (basa) dan oid (menyerupai). Dalam struktur dasarnya alkaloid banyak mengandung gugus atom N. Sebagian besar terbentuk dari gugusan asam amino (Trubus Vol 8, tanpa tahun). Alkaloid memiliki aktivitas terapeutik yang menonjol. Isolasi murni alkaloid dan derivatnya digunakan untuk sebagai bahan medis dasar karena efek analgesik, antispasmodik dan antibakteri (Stray, 1998). Senyawa yang bersifat sitotoksik seperti alkaloid dapat mempunyai efek immunosupresif pada dosis tinggi. Immunosupresif dapat menghambat proliferasi sel imun, sitotoksitas, dan menghambat produksi limfosit sel T (Hargono, 1996).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sanoesi (2008), pemberian ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 100% dapat

menurunkan jumlah makrofag pada ikan mas yang diinduksi oleh *A. hydrophila*.

2. Flavonoid

Hasil metabolisme sekunder yang termasuk dalam senyawa fenolat terdiri dari beragam senyawa dengan struktur molekul yang heterogen. Yang terkenal dalam dunia pengobatan dan farmasi adalah kelompok flavonoid dan tanin. Sudah ada kurang lebih 2.000 macam flavonoid yang berhasil diidentifikasi. Flavonoid bertanggung jawab melindungi tanaman dari pengaruh buruk sinar ultra violet dan berperan sebagai pemberi warna pada tanaman (Trubus Vol 8, tanpa tahun). Flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek antitumor, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang, antivirus, antibakteri, dan anti fungi. Penelitian membuktikan bahwa senyawa flavonoid dapat meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel CD4+, kemudian menyebabkan sel Th1 teraktivasi (Baratawidjaja, 2002). Sel Th1 yang teraktivasi akan mempengaruhi SMAF (Specific Makrofag Activating Factor), yaitu molekul molekul multipel termasuk IFN γ yang dapat mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag mengalami peningkatan angka metabolik, motilitas dan aktivitas fagositosis secara cepat dan lebih efisien dalam membunuh bakteri, atau mikroorganisme patogen lainnya (Paul, 2003).

Sifat antiinflamasi dari flavonoid telah terbukti secara *in vivo* maupun *in vitro*, sedangkan mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya inflamasi melalui dua cara, yaitu: a. Menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotelial. b. Menghambat fase proliferasi dan fase eksudasi dari proses inflamasi. Landofi et al (Sabir, 2003), melaporkan bahwa konsentrasi tinggi dari beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan enzim lisosom dari membran dengan jalan memblok jalur siklooksigenase, jalur lipoksigenase, dan fosfolipase A₂, sementara pada konsentrasi rendah hanya memblok jaringan lipoksigenase. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat bagi jalur siklooksidasase dan lipooksidasase pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, asam hidrosiekosatetrainoat, leukotrin disisi lainnya (Sabir, 2003).

3. Vitamin C

Dalam 100 gram daun pepaya segar terdapat 140 mg vitamin C (LIPI, 2009). Vitamin C dapat berbentuk sebagai dan asam L-dehidroaskorbat, keduanya mempunyai keaktifan sebagai vitamin C. Kekurangan vitamin C menyebabkan kerapuhan dinding-dinding kapiler, gusi berdarah, gigi mudah tanggal, sariawan, dan penyakit pada sendi tulang (Anonim, 2009).

Vitamin C termasuk vitamin yang larut dalam air, berpengaruh penting dalam pembentukan kolagen, komponen penting pembentuk jaringan ikat dalam tubuh. Sintesis kolagen yang adekuat perlu untuk ligamen yang kuat, tendon, dentin kulit, pembuluh darah, dan tulang, dan untuk proses penyembuhan luka (Economos, 1999). Vitamin C mempunyai sifat sebagai antioksidan yang dapat melindungi molekul-molekul yang sangat diperlukan oleh tubuh seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat dari kerusakan oleh radikal bebas dan reaktif oksigen spesies (Higdon, 2004).

Beberapa fungsi vitamin C dipercaya berhubungan dengan konversi reaksi reduksi-reduksi di dalam jaringan tubuh. Beberapa zat dalam makanan, di dalam tubuh dihancurkan atau dirusak jika mengalami oksidasi. Seringkali zat tersebut dihindari dari oksidasi dengan menambahkan antioksidan. Suatu oksidan adalah zat yang dapat melindungi zat lain dari oksidasi dimana dirinya sendiri yang dioksidasi. Vitamin C, karena memiliki daya antioksidan, sering ditambahkan pada makanan untuk mencegah perubahan oksidatif. Dalam penelitian Goldenberg (2003), vitamin C dapat melindungi aktivitas fagositosis dari auto-oksidasi, meningkatkan produksi interleukin-1 dan TNF- α , dan meningkatkan fagositosis sel NK dan sel makrofag. Selain itu, vitamin C juga menghambat terjadinya

kerusakan jaringan dengan menghambat produksi reactive oxygen species (ROS) secara berlebihan (Arifin, et al, 2007).

C. Interlukin 6

Interleukin-6 atau yang biasa disebut juga dengan interveron β -2 merupakan sitokin yang multifungsi dalam memodulasi hormon pertumbuhan dan reseptornya. IL-6 diproduksi dari beberapa type sel yang berbeda seperti sel T dan B limfosit, monosit, Fibroblast dan makrofak yang diaktifkan selain itu IL-6 juga diproduksi oleh TNF α , IL-1 yang merupakan bagian dari sitokin pro inflamasi. Meningkatnya IL-6 menjadi salah satu indikator bahwa terjadi inflamasi kronik pada tubuh hal ini bisa dianalisa bahwa peningkatan IL-6 itu sendiri karena meningkatnya jumlah oleh sel T dan B limfosit yang merupakan sel imun yang diproduksi ketika terjadi inflamasi yang turut menghasilkan IL-6. Selain itu, IL-6 menghasilkan fase akut protein pada hati, pengembangan saraf, maturasi megakaryocyte, aktivasi osteoblast, proliferasi dari kreatinosit dan sangat baik dalam proses penyembuhan luka (Dembic, 2015; Preedy, 2011).

Pada awal proses inflamasi akan dihasilkan sitokin pro inflamasi salah satunya adalah IL-6 yang akan memicu pembentukan CRP dan fibrinogen oleh hati yang meningkat pesat dalam 2 jam pertama dan mencapai puncaknya pada 48 jam. Pesan fisiologis dari CRP ini adalah mengikat fosfokolin yang diekskresikan pada permukaan sel-sel mati atau

sekarat (dan beberapa jenis bakteri), CRP meningkatkan proses fagositosis oleh makrofag. Hal ini dapat diartikan bahwa CRP turut berpartisipasi dalam pembersihan sel-sel mati dan apoptosis. Karena merupakan reaktan pada fase akut ia akan meningkat drastis pada fase inflamasi yang merupakan dampak dari meningkatnya konsentrasi IL-6 dalam darah.

D. Karagenan

Iritan yang digunakan untuk pengujian efek antiinflamasi beragam jenisnya, satu diantaranya adalah karagenan. Karagenan merupakan polisakarida hasil ekstraksi rumput laut dari family Eucheuma, Chondrus, dan Gigartina. Bentuknya berupa serbuk berwarna putih hingga kuning kecoklatan, ada yang berbentuk butiran kasar hingga serbuk halus, tidak berbau, serta member rasa berlendir di lidah. Berdasarkan kandungan sulfat dan potensi pembentukan gelnnya, karagenan dapat dibagi menjadi tiga jenis, yaitu lamda karagenan, iota karagenan, dan kappa karagenan. Ketiga karagenan ini memiliki sifat larut dalam air bersuhu 80⁰C (Rowe, Paul, & Marian, 2009).

1. Kappa Karagenan

Kappa karagenan terdiri dari unit D-galaktosa-4-sulfat dan 3,6-anhidro-D-galaktosa. Karagenan juga sering mengandung D-galaktosa-6 sulfat dapat menurunkan daya gelasi dari karagenan, tetapi dengan pemberian alkali mampu menyebabkan transeliminasi

gugusan 6-sulfat, sehingga menghasilkan bentuk 3,6-anhidro-D-galaktosa. Dengan demikian derajat keragenan molekul meningkat dan daya gelasnya juga bertambah.

2. Iota Karagenan

Iota karagenan ditandai dengan adanya 4-sulfat ester pada setiap residu D galaktosa dan gugusan 2-sulfat ester pada setiap gugusan 3,6-anhidro-D-galaktosa. Gugusan 2-sulfat ester tidak dapat dihilangkan oleh proses pemberian alkali seperti halnya kappa karagenan.

3. Lamda Karagenan

Lamda karagenan berbeda dengan kappa dan iota karagenan, karena memiliki sebuah residu disulphated α -(1,4)- D-galaktosa.

Karagenan berperan dalam pembentukan udem dalam model inflamasi akut (Singh, *et al.* 2008). Karagenan dipilih karena dapat melepaskan prostaglandin setelah disuntikkan ke hewan uji. Penggunaan karagenan sebagai penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibanding senyawa iritan lainnya (Siswanto dan Nurilita, 2005).

Pada proses pembentukan edema, karagenan akan menginduksi cedera sel dengan dilepaskannya mediator yang mengawali proses inflamasi. Edema yang disebabkan induksi karagenan dapat bertahan

selama 6 jam dan berangsur-angsur berkurang dalam waktu 24 jam. Edema yang disebabkan oleh injeksi karagenan diperkuat oleh mediator inflamasi terutama PGE1 dan PGE2 dengan cara menurunkan permeabilitas vaskuler. Apabila permeabilitas vaskuler turun maka protein-protein plasma dapat menuju ke jaringan yang luka sehingga terjadi edema (Corsini dkk, 2005).

E. Hewan Coba Tikus Betina (*Rattus Norvegicus*)

Hewan coba atau sering disebut dengan hewan laboratorium adalah hewan yang khusus diternakkan untuk keperluan penelitian farmakologi. Hewan laboratorium tersebut digunakan sebagai model untuk penelitian pengaruh bahan kimia atau obat pada manusia.

1. Taksonomi Tikus Putih menurut Hedrich (2006):

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae
Marga	: <i>Rattus</i>
Jenis	: <i>Rattus norvegicus</i> .

2. Data biologic normal

Tabel 1. Data biologic normal tikus (Malole dan Pramono, 1989)

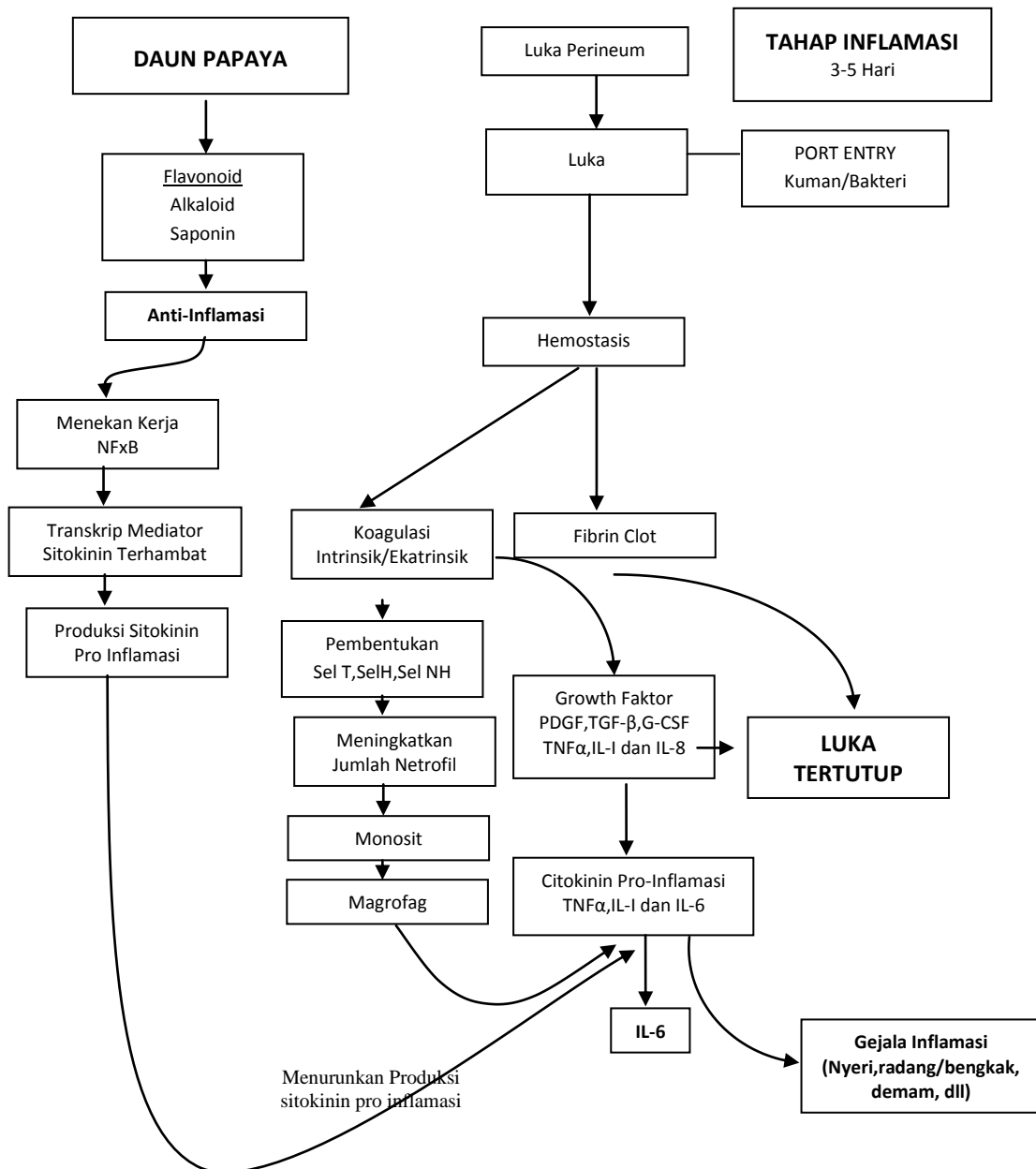
Konsumsi pakan perhari	5 g/100g bb
Konsumsi air minum perhari	8-11 ml/100 g bb
Diet protein	12%
Ekskresi urine perhari	5,5 ml/100 g bb
Lama hidup	2,5-3 tahun
Bobot badan dewasa :	
Jantan	200-400 g
Betina	200-250 g
Bobot lahir	5-6 g
Dewasa kelamin (jantan=betina)	50 + 10 hari
Siklus estrus (menstruasi)	5 hari (polyestrus)
Umur sapih	21 hari, 40-50 g
Mulai makan pakan kering	12 hari
Rasio kawin	1 jantan 3 atau 4 betina
Jumlah kromoson	42
Suhu rectal	37,5 ⁰ C
Laju respirasi	85 x/mm
Denyut jantung	300-500x/mm
Pengambilan darah maksimum	5,5 ml/Kg
Jumlah sel darah merah	7,2-9,6x 10 ⁶ /μ1
Kadar haemoglobin (Hb)	15,6 g/dl
Pack Cell Volume (PCV)	46%
Jumlah sel darah putih	14 x 10 ³ /μ1

Tikus merupakan hewan mamalia yang mempunyai peranan penting yang baik bagi manusia untuk tujuan ilmiah karena memiliki daya adaptasi baik. Tikus yang banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dan peliharaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus

putih memiliki beberapa keunggulan antara lain penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat dan bersih, kemampuan reproduksi tinggi dan masa kebuntingan singkat, serta memiliki karakteristik produksi dan reproduksi dengan mamalia lainnya.

Kelebihan dari tikus putih sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivore (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hamper sama dengan manusia dan kebutuhan gizinya juga hamper sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomis harganya murah, ukurannya kecil dan perkembangannya cepat. Tikus percobaan strain wistar yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungan (Ngatijan, 2006).

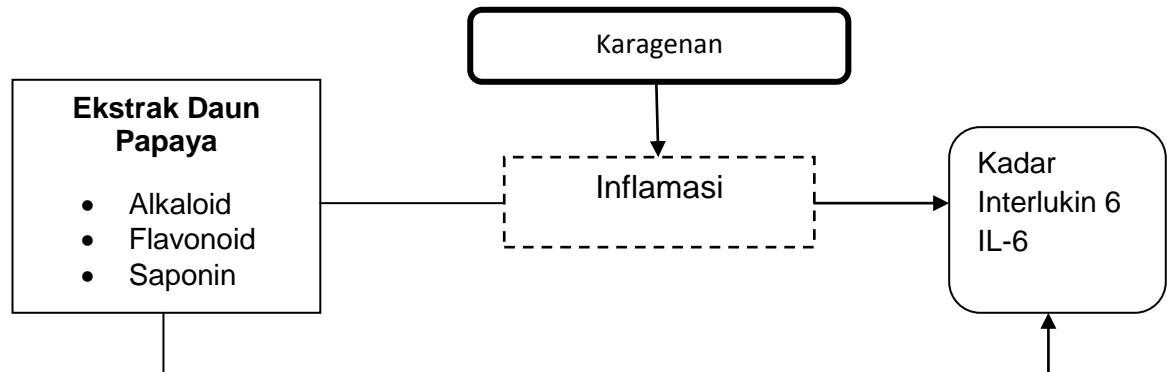
F. KERANGKA TEORI



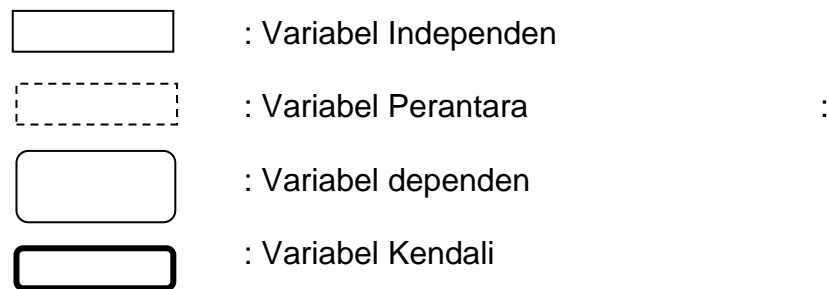
Gambar. 2.1 Kerangka Teori

Sumber : (Han, 2016; Korting et al., 2011; Nurliyana et al, 2010; Preedy, 2011)

G. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konseptual



H. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini yakni Pemberian ekstrak daun papaya dapat menurunkan kadar IL-6 pada tikus betina yang diinduksi karagenan.

I. Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

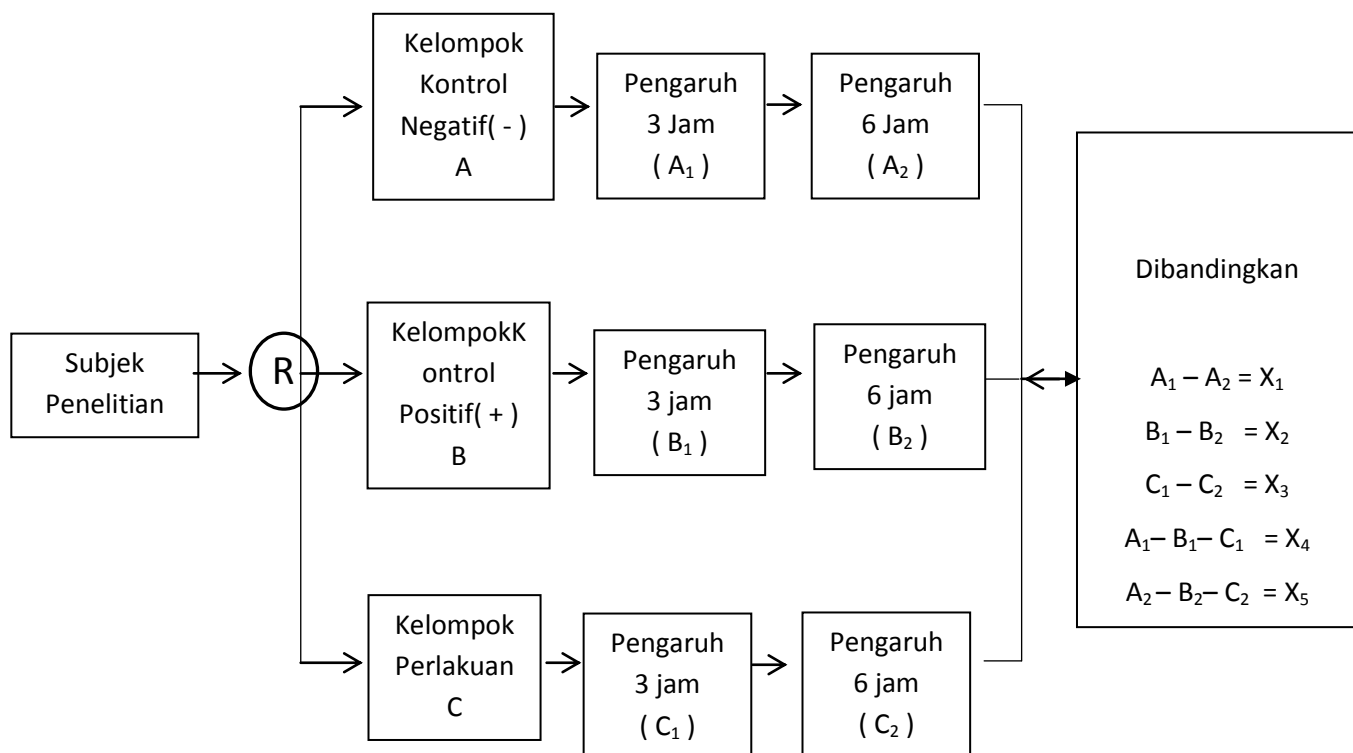
No	Variabel	Definisi Operasional	Tolak Ukur	Skala Pengukuran
1	Ekstrak daun pepaya	Ekstrak yang dibuat menggunakan larutan etanol 70% dan diberikan kepada tikus sesuai dengan dosis per kgBB	Dosis sesuai dengan berat badan tikus.	Rasio
2	Kadar IL-6	Kadar sitokin yang banyak disekresi oleh monosit, yang memiliki efek pleiotrofik pada system kekebalan dan peradangan, diukur sebelum, dan setelah diberikan perlakuan.	Menggunakan Eliza kit	Rasio

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah true experimental atau eksperimen murni yaitu percobaan pada laboratorium, dengan rancangan Post test only control group design. Kelompok dibagi menjadi 3 (tiga) kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan.



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

Keterangan :

X1 : Perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam perlakuan pada kelompok kontrol negatif yaitu diinduksi karagenan dan diberikan air.

X2 : Perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam perlakuan pada kelompok kontrol positif yaitu diinduksi karagenan dan diberikan natrium diklofenak

X3 : Perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam perlakuan pada kelompok kontrol perlakuan yaitu diinduksi karagenan dan diberikan natrium diklofenak dan ekstrak daun pepaya

X4 : Perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam diberikan perlakuan pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan.

X5 : Perbedaan kadar IL-6 setelah 6 jam diberikan perlakuan pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan.

B. Lokasi dan waktu penelitian

Pembuatan ekstrak daun pepaya dilakukan di laboratorium Biofarmaka Universitas Hasanuddin Makassar. Perlakuan pada tikus sampai dengan tindakan eksisi biopsi dilakukan di Animal Lab. Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pengukuran volume radang pada kaki tikus dilakukan di laboratorium Biofarmasi Universitas Hasanuddin Makassar. Interpretasi berupa pemeriksaan kadar Interlukin 6

(IL-6) menggunakan teknik ELIZA dengan Mouse IL-6 Kit dilakukan di Laboratorium Lantai 6 RS.Universitas Hasanudin Makassar. Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Desember 2018 sampai maret 2019.

C. Populasi dan sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus *Rattus Norvegicus* dengan berat badan 150-250 gram sebanyak 18 ekor. Sampel dalam penelitian ini adalah tikus *Rattus Norvegicus* dengan berat badan 150-250 gram sebanyak 18 ekor, namun dilakukan pengelompokan secara acak untuk menghindari bias karena faktor umur. Penarikan sampel dilakukan berdasarkan uji coba *research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine* sesuai dengan standar WHO yaitu 5 (lima) ekor tikus *Rattus Norvegicus* pada masing-masing kelompok dan cadangan ditambah 1 (satu) setiap kelompok sehingga jumlah tikus yang dibutuhkan adalah 18 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok.

Guna mengantisipasi kekurangan sampel maka sebelum perlakuan tikus *Rattus Norvegicus* yang disiapkan adalah 18 ekor untuk dipelihara di laboratorium Animal Fakultas Kedokteran Unhas selama 14 (empat belas) hari agar kondisi fisik dan psikis tikus stabil dalam kandang dengan sirkulasi udara yang cukup dan dipertahankan pada suhu

ruangan dengan kondisi standar. Kandang dibersihkan dan diberi penerangan lampu ruangan dengan siklus 12 jam dinyalakan dan 12 jam dipadamkan.

Selama pemeliharaan tikus diberikan pakan standar alamiah dan diberi minum secukupnya secara ad libitum. Berikut kriteria sampel :

1. Kriteria Inklusi
 - a. Tikus Betina *Rattus Norvegicus*
 - b. Berat badan 150-250 gram
 - c. Sehat (gerak aktif) dan tidak ada kecatatan.
2. Kriteria eksklusi
 - a. Tikus dengan gerak tidak aktif dan sakit selama adaptasi.
3. Kriteria drop out
 - a. Tikus mati sebelum pengambilan darah yang terakhir (akhir perlakuan).

D. Teknik pengumpulan data

1. Alat dan Bahan Penelitian

Adapun bahan yang akan digunakan selama penelitian ini, yaitu :

- a. Daun papaya yang diperoleh dari kecamatan lamuru kabupaten Bone dan diekstraksi di laboratorium fitokimia farmasi Unhas.
- b. Hewan uji, tikus Wistar *Norvegicus*, berat 150-250 gram.
- c. Makanan Hewan (Pallet)

- d. Natrium Diklofenak @50mg sebanyak
- e. Karagenan 1%

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. Kandang hewan coba
- b. Timbangan digital
- c. Eliza kit
- d. Sarung tangan
- e. Plestimometer air raksa manual
- f. Mikropipet dan spoit 1 ml.

2. Protokol Penelitian

Tahap persiapan

- a. Persiapan hewan coba

Tikus wistar betina dalam penelitian ini diperoleh dari unit pengembangan hewan coba sebanyak 18 ekor dengan berat badan 150-250. Dimana sebelumnya telah dilakukan adaptasi selama 14 hari. Setelah proses adaptasi selama 14 hari tikus wistar betina dipisahkan sesuai kelompok pada masing-masing kandang.

- b. Pembuatan ekstrak daun papaya dengan etanol 70 %

Sebanyak 2500 gram daun papaya tua dikeringkan dan di ekstrak dengan metode maserasi menggunakan etanol 70 % sebanyak 1000 cc. Proses ekstraksi dilakukan selama 24 jam

dengan pengadukan berulang kali. Selanjutnya ekstrak disaring. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyaring. Simplisia ditempatkan pada wadah bermulut lebar bersama larutan penyaring etanol 70%. Wadah di tutup rapat kemudian diaduk berulang-ulang sehingga memungkinkan pelarut masuk ke seluruh permukaan simplisia. Rendaman tersebut di simpan terlindung dari cahaya langsung (untuk mencegah reaksi katalisasi oleh cahaya atau perubahan warna). Ekstrak disaring untuk memisahkan cairan ekstrak dan ampas, selanjutnya ampas dimaserasi kembali dengan cara yang sama.

Setelah proses maserasi selesai, cairan ekstrak dikumpulkan untuk dievaporasi/ diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental untuk ditimbang bobot ekstraknya.

c. Persiapan Induktor Radang (Karagenan 1%)

Karagenan 1% dibuat dengan ditimbang sebanyak 100 mg karagenan, lalu dimasukkan dalam labu tentu ukur 10,0 ml kemudian dicelupkan dengan larutan NaCL 0.9%, sampai garis tanda. Lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

d. Uji efek antiinflamasi *in vivo* pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*)

Sebelum pengujian, tikus dipuaskan selama 18 jam dengan tetap diberi air minum. Tikus dibagi 3 kelompok perlakuan yaitu pengujian kontrol negatif, pengujian kontrol positif (natrium diklofenak) dan pengujian bahan uji (konsentrasi ekstrak daun pepaya) dan Pada hari pengujian, masing-masing hewan ditimbang dan diberi tanda pada kaki kirinya, kemudian volume kaki kiri tikus diukur menggunakan plestimometer. Kemudian dicatat angka sebagai volume awal (V_0) yaitu volume sebelum diberi perlakuan. Kemudian masing-masing telapak kaki tikus disuntik secara intraplantar dengan 0,1 ml karagenan 1%. Satu jam setelah penyuntikan karagenan 1 % volume kaki tikus diukur kembali dengan menggunakan plestimometer. Perubahan tingkat kebengkakan yang terjadi dicatat sebagai volume telapak kaki tikus (V_t).

Volume inflamasi (radang) adalah selisih volume telapak kaki tikus setelah dan sebelum disuntikkan karagenan 1%. Tanda batas pada kaki tikus harus jelas. Kaki tikus harus diukur sampai batas yang dibuat untuk meminimalkan resiko terjadinya kesalahan dalam pengukuran inflamasi pada plestimometer, kemudian dicatat data yang diperoleh dari perlakuan.

e. Pemeriksaan Elisa

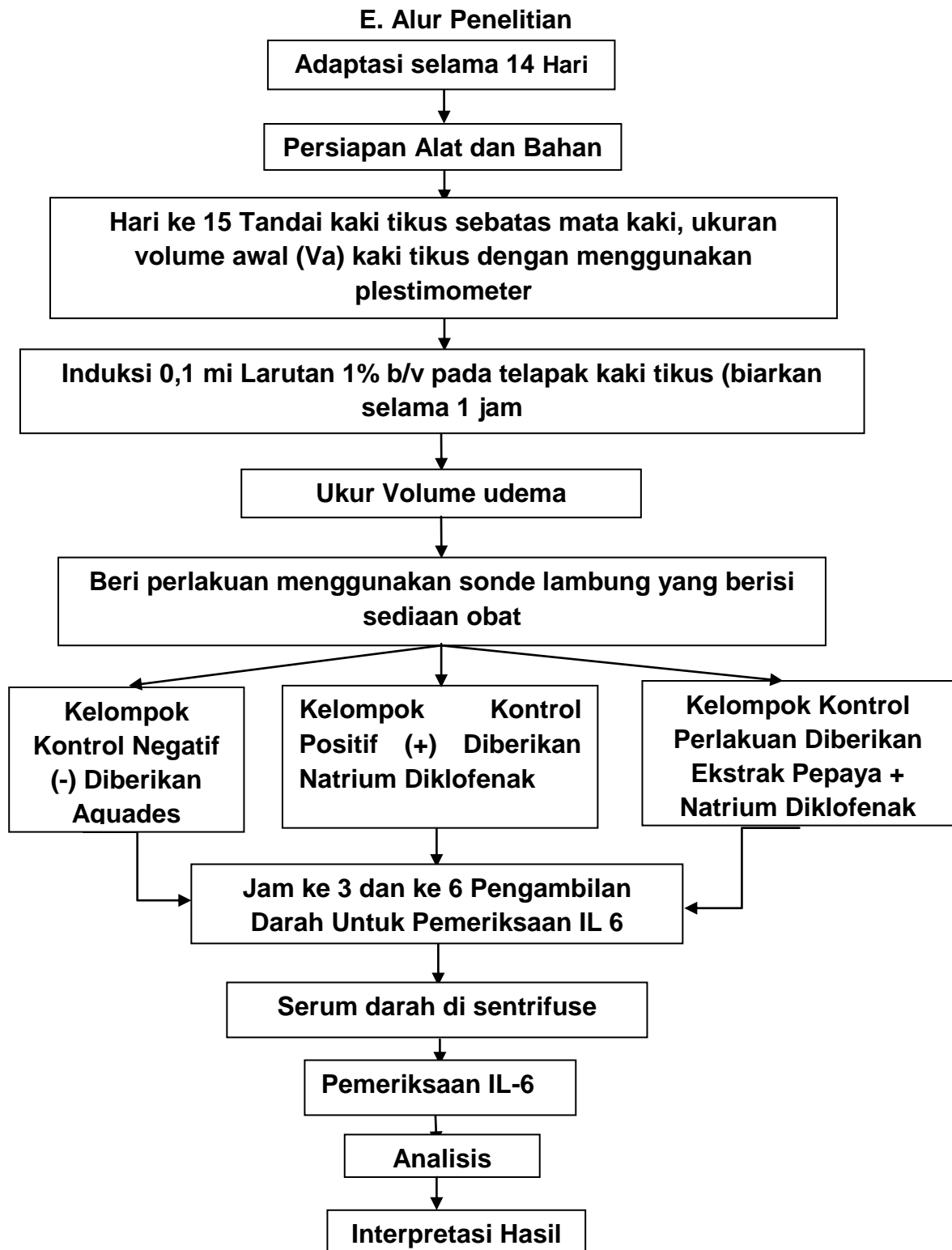
Penelitian dilakukan dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) untuk mengukur kadar IL-6. Sebelumnya, antibody monoclonal spesifik IL-6 telah *dicoated* dalam mikroplate. Sampel dan standar dipipet ke dalam well, dan keberadaan IL-6 akan di sandwich (dipasangkan) oleh immobilized antibody t dalam *well*, Setelah dilakukan pencucian untuk menghilangkan substansi-substansi yang tidak terikat, kemudian ditambahkan *enzyme-linked polyclonal antibody* yang spesifik terhadap IL-6. Kemudian setelah dilakukan pencucian kembali untuk menghilangkan reagen antibody enzim yang tidak berikatan, selanjutnya larutan substrate ditambahkan ke dalam well dan kemudian terbentuklah warna yang sebanding dengan jumlah IL-6 yang terikat. Pembentukan warna dihentikan dan kemudian intensitas warna diukur.

Tahap yang dilakukan adalah:

1. Menyiapkan reagen, standar kerja, control, dan sampel seperti yang diarahkan pada bagian sebelumnya.
2. Menghilangkan kelebihan strip lempeng dari frame piring, mengembalikan mereka ke kantong foil yang berisi paket pengering, dan reseal.

3. Menambahkan 50 μm Assay Pengencer untuk masing-masing dengan baik.
4. Menambahkan 50 μm Standard, Control atau sampel masing-masing dengan baik, campur dengan menekan lembut frame piring untuk 1 menit. Menutup dengan setrip perekat yang disediakan. Inkubasi selama 1 jam pada suhu kamar.
5. Mengaspirasi masing-masing dengan baik dan mencuci, mengulangi proses empat kali untuk total lima mencuci. Mencuci dengan mengisi masing-masing dengan baik dengan Wash Buffer (400 μm) menggunakan botol semprot, dispenser manifold, atau autowasher. Penghapusan lengkap cair pada setiap langka sangat penting untuk kinerja yang baik. Setelah mencuci terakhir, menghilangkan sisa Wash Buffer oleh aspirating atau dengan membalik piring dan blotting melawan handuk kertas yang bersih.
6. Menambahkan 100 μm Rat IL-6 Conjugate untuk masing-masing dengan baik. Tutup dengan strip perekat baru. Inkubasi selama 1 jam pada suhu kamar.
7. Mengulangi aspirasi/ mencuci seperti pada langkah 5.

8. Menambahkan 100 μm Substrat Solusi untuk masing-masing dengan baik. Inkubasi selama 30 menit pada suhu kamar. Lindungi dari cahaya.
9. Menambahkan 100 μm Stop Solution untuk setiap baik. Tekan dengan lembut piring untuk memastikan menyeluruh pencampuran.
10. Menentukan kepadatan optic masing-masing dengan baik dalam waktu 30 menit, menggunakan microplate reader set ke 450 nm. Jika koreksi panjang gelombang tidak tersedia, kurangi pembacaan pada 450 nm atau 570 nm dari pembacaan pada 450 nm. Pengurangan ini akan mengoreksi ketidaksempurnaan optic di piring. Pembacaan dilakukan secara langsung di 450 nm tanpa koreksi mungkin lebih tinggi dan kurang akurat.



Gambar 3.2
Alur Penelitian

E. Pengolahan dan Analisa data

Data diolah dan dianalisis dengan bantuan piranti computer. Efek pemberian ekstrak daun papaya, kadar IL-6 ditampilkan dalam bentuk mean (standar deviasi) dengan confidence interval (95% CI). Uji bivariat menggunakan uji anova apabila data terdistribusi normal untuk melihat perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan sebelum dan setelah diberikan perlakuan. Selain itu dilakukan uji *Kruskall-wallis* dan uji *Friedman* untuk melihat perbedaan kadar IL-6 pada pengukuran jam ke 3 dan jam ke 6 setelah intervensi.

F. Etika Penelitian

Etika dalam penelitian menunjuk pada prinsip-prinsip dalam menentukan jumlah hewan coba, memperlakukan dan memberikan perlakuan pada hewan coba selama penelitian. Dalam hal memanfaatkan hewan percobaan untuk penelitian kesehatan digunakan prinsip 3R, yaitu: replacement, reduction dan refinement (Depkes RI, 2006).

a. Replacement

Pada penelitian ini pemanfaatn hewan coba sudah diperhitungkan secara seksama, sesuai dengan literature penggunaan jenis hewan coba, sehingga dalam penelitian ini menggunakan tikus putis jenis wistar yang tidak dapat

digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.

b. Reduction

Mengurangi pemanfaatan jumlah hewan percobaan sehingga sesedikit mungkin dengan bantuan ilmu statistic. Dalam menentukan jumlah sampel, peneliti menggunakan WHO sehingga didapatkan jumlah sampel 5 ekor dalam setiap kelompok

c. Refinement

Seminimal mungkin mengurangi kesakitan dan ketidaknyaman hewan coba selama penelitian. Dalam penelitian ini, hewan coba akan diperlakukan secara manusiawi, diberi pakan dan diminum, dibersihkan kandangnya serta meminimalisasi perlakuan yang dapat menyakiti hewan coba.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian tentang efek antiinflamasi ekstrak daun papaya (*Carica Papaya L*) terhadap kadar IL 6 pada tikus betina (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi karagenan. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2018-Maret 2019. Sampel penelitian ini menggunakan tikus betina *Rattus Norvegicus* yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok Kontrol Negatif hanya diberikan aqua pro inaction, kelompok kontrol positif diberikan Natrium Diklofenak 0,96 mg/200 gram BB tikus secara oral dan kelompok perlakuan yang diberikan Natrium Diklofenak dan Ekstrak Daun Papaya dengan dosis 500mg/kgBB. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan hasil sebagai berikut :

2. Hasil uji senyawa fitokimia ekstrak daun papaya (*Carica Papaya L*)

Tabel 4.1 Hasil uji fotokimia ekstrak daun papaya (*Carica Papaya L*)

Nama Sampel	Flavonoid	Saponin	Alkaloid	Triterpenoid
Ekstrak Daun Papaya (<i>Carica Papaya L</i>)	+	+	+	-

Berdasarkan table 4.1 Hasil uji kualitatif menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun papaya mengandung flavonoid, saponin dan alkaloid dengan hasil positif (+), yang artinya ekstrak daun papaya mengandung senyawa flavonoid, saponin dan alkaloid.

2. Rerata berat badan tikus pada masing-masing kelompok

Tabel 4.2. Rerata berat badan tikus pada masing-masing kelompok

Kelompok	Beratbadan		
	Mean \pm SD	(Min-Maks)	<i>p</i> value*
Kontrol negative	194 \pm 4	190 – 200	0.891
Kontrol positif	219 \pm 3	215 – 225	
Kontrol perlakuan	218 \pm 4	215 – 225	

**test homogeneity of variance*

Berdasarkan table 4.2 menunjukkan bahwa berat badan tikus memiliki varians nilai yang relatif sama atau homogen. Pada kelompok negatif diperoleh rerata berat badan tikus sebesar 194 \pm 4 gram berarti rerata berat badan tikus berada pada rentang 190 sampai 198 gram. Pada kelompok positif diperoleh rerata berat badan tikus sebesar 219 \pm 3 gram berarti rerata berat badan tikus berada pada rentang 216 sampai 222 gram. Pada kelompok kontrol perlakuan diperoleh rerata berat badan tikus sebesar 218 \pm 4 gram berarti rerata berat badan tikus berada pada rentang 214 sampai 222 gram.

Tabel 4.3. Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar IL-6 pada masing-masing kelompok

Kadar IL-6	Kelompok	<i>p</i> Value*	<i>p</i> Value*	<i>p</i> Value**
Setelah 3 jam	Kontrol negative	0.249	0.029	0.287
	Kontrol positif	0.087		
	Kontrol perlakuan	0.719		
Setelah 6 jam	Kontrol negative	0.011	0.027	0.002
	Kontrol positif	0.173		
	Kontrol perlakuan	0.401		

Uji normalitas Shapiro-wilk*; *Uji homogeneity of variance*

Sampel pada penelitian ini berjumlah 17 Tikus sehingga digunakan uji *Shapiro-wilk* guna melihat sebaran normalitas data. Untuk kadar IL-6 setelah 3 jam pada masing-masing kelompok diperoleh hasil data yang berdistribusi normal dan variansnya relatif sama atau homogen sehingga untuk melihat perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam pada masing-masing kelompok dilakukan uji statistic parametrik yaitu uji *anova*. Untuk kadar IL-6 setelah 6 jam pada masing-masing kelompok diperoleh hasil data yang tidak berdistribusi normal dan variansnya relatif tidak sama atau heterogen sehingga untuk melihat perbedaan kadar IL-6 setelah 6 jam pada masing-masing kelompok dilakukan uji statistik non parametrik yaitu uji *kruskall-wallis* yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc menggunakan uji *mann-whitney*. Untuk kadar IL-6 setelah 3 jam dan setelah 6 jam diperoleh hasil data yang tidak berdistribusi normal dan variansnya relatif tidak sama atau heterogen sehingga untuk melihat perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam dan setelah 6 jam dilakukan uji statistik non parametrik yaitu uji *friedman*.

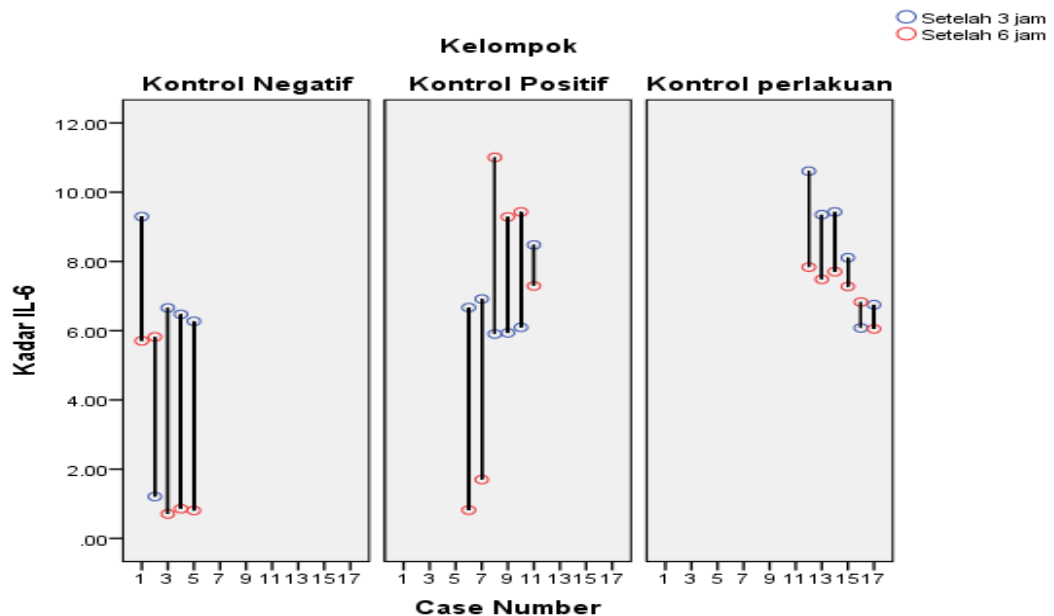
Tabel 4.4. Perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok saat pengukuran jam ke-3 dan jam ke-6 setelah intervensi.

Kadar IL-6	Kelompok			p Value
	Kontrol negatif	Kontrol positif	Kontrol perlakuan	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Setelah 3 jam	5.981 ± 2.938 Σ = 31.24	6.666 ± 0.977 Σ = 39.99	8.387 ± 1.734 Σ = 50.32	0.144*
	2.779 ± 2.723 Σ = 13.89	6.588 ± 4.302 Σ = 39.53	7.197 ± 0.663 Σ = 43.18	0.031**
Setelah 6 jam	Post Hoc kontrol negatif vs kontrol positif			0.082***
	Post Hoc kontrol negatif vs kontrol perlakuan			0.004***
	Post Hoc kontrol positif vs kontrol perlakuan			0.699***

*Uji Anova; **Uji Kruskall-wallis; ***Uji Mann-whitney

Tabel diatas menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar IL-6 setelah 3 jam pengukuran di masing-masing kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kontrol perlakuan ($p = 0.144 > \alpha = 0.05$) meskipun rerata kadar IL-6 terlihat berbeda pada masing-masing kelompok yang berarti bahwa dalam waktu singkat 3 jam belum nampak reaksi pemberian intervensi berupa natrium diklofenak maupun ekstrak daun pepaya.

Untuk kadar IL-6 setelah 6 jam terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan ($p = 0.031 < \alpha = 0.05$), setelah dilakukan uji lanjut Uji *Mann-whitney* diperoleh bahwa perbedaan kadar IL-6 setelah 6 jam terletak pada kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan nilai ($p = 0.004 < \alpha = 0.05$). Berarti bahwa dalam waktu 6 jam, telah nampak reaksi pemberian intervensi berupa natrium diklofenak maupun ekstrak daun pepaya.



Gambar 4.1 Perbandingan kadar IL-6 setelah 3 jam dan 6 jam pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan.

Gambar diatas memperlihatkan pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar IL-6 dari pengukuran 3 jam ke pengukuran 6 jam pada sebagian besar subyek hal ini menunjukkan ada perbedaan kadar sitokin IL-6 pada kelompok kontrol negatif, dan perlakuan.

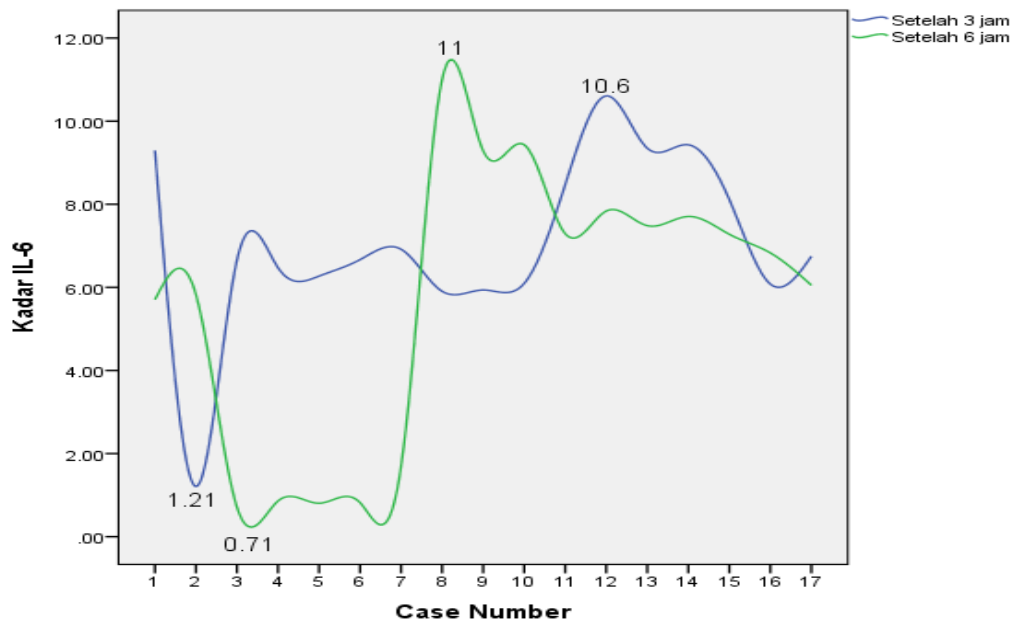
Tabel 4.5. Perbedaan kadar IL-6 pada pengukuran jam ke-3 dan jam ke-6 setelah intervensi.

Kadar IL-6	Mean \pm SD	Min-Maks	Mean rank	<i>p</i> Value*
Setelah 3 jam	7.072 \pm 2.116	1.2 – 10.6	1.71	0.090
Setelah 6 jam	5.682 \pm 3.402	0.7 – 11.0	1.29	

*Uji Friedman

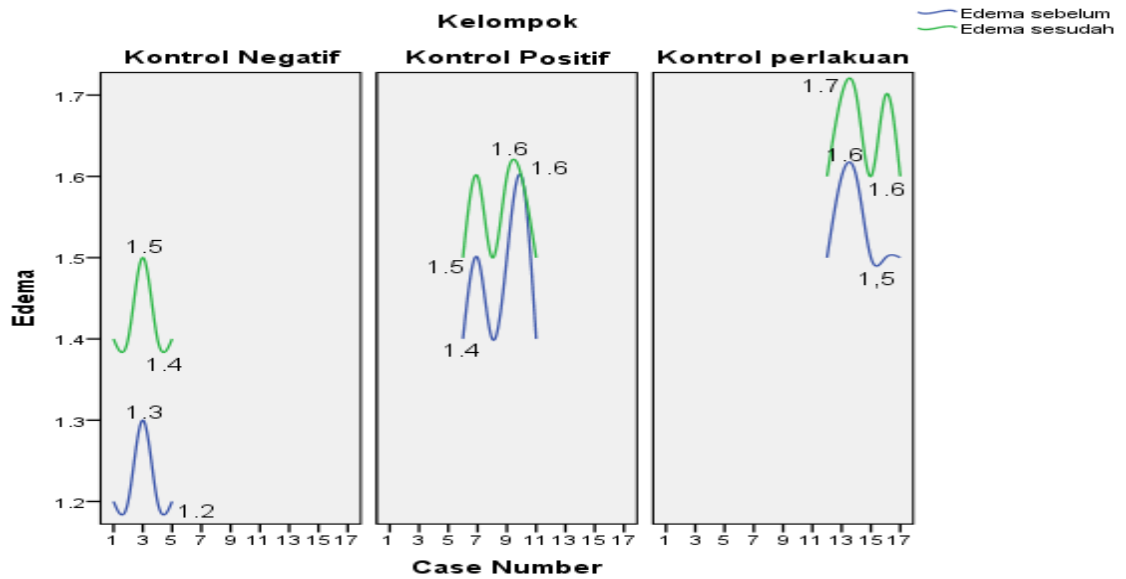
Tabel diatas menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar IL-6 setelah 3 jam dan setelah 6 jam pengukuran

($p = 0.090 > \alpha = 0.05$) meskipun rerata kadar IL-6 setelah 3 jam lebih besar dibandingkan kadar IL-6 setelah 6 jam namun perbedaannya tidak signifikan. Dapat disimpulkan bahwa hipotesis ditolak yang berarti tidak ada perbedaan kadar IL-6 setelah 3 jam dan setelah 6 jam pengukuran.



Gambar 4.2 Perbandingan kadar IL-6 setelah 3 jam dan setelah 6 jam pengukuran.

Gambar diatas memperlihatkan adanya fluktuasi kadar IL-6 setelah 3 jam pengukuran dan setelah 6 jam pengukuran. Kadar IL-6 tertinggi dan terendah berada pada pengukuran setelah 6 jam (11 vs 0.71).



Gambar 4.3 Perbandingan edema pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan.

Gambar diatas memperlihatkan pada kelompok negatif terdapat peningkatan ukuran edema dari pengukuran sebelum dan sesudah induksi karagenan. Pada kelompok positif menunjukkan ukuran edema yang relatif sama dari pengukuran sebelum kepengukuran sesudah induksi. Pada kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan ukuran edema yang cukup besar dari pengukuran sebelum ke pengukuran sesudah induksi, Hal ini menunjukkan bahwa karagenan berperan dalam pembentukan udem dalam model inflamasi setelah diinduksi ke hewan uji.

B. Pembahasan

Daun Papaya (*Carica Papaya L*) merupakan salah satu tanaman yang mempunyai efek antibakteri dan antiinflamasi. Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan golongan metabolit sekunder apa saja yang terdapat dalam tanaman tersebut. Dari hasil skrining fitokimia inilah yang nantinya dapat diperoleh dugaan senyawa apa yang dapat memberikan aktivitas antiinflamasi. Adapun dari hasil skrining fitokimia yang telah dilakukan pada daun papaya (*Carica Papaya L*) terdapat kandungan flavonoid, saponin dan tannin hal ini sejalan dengan penelitian penelitian yang dilakukan oleh Aditya Candra dan Tahara Dilla Santi Fakultas kedokteran Universitas Abulyatama (2017) menunjukkan bahwa, hasil skrining fitokimia diperoleh daun papaya dengan penyari methanol mengandung alkaloid, flavonoid dan ekstrak n-heksana mengandung senyawa steroid yang berkhasiat sebagai antiinflamasi.

Oleh karena itu, potensi yang dimiliki ekstrak daun papaya sebagai anti-inflamasi perlu juga untuk dievaluasi responnya khususnya pada sitokin pro-inflamasi yakni TNF- α , INF α/β serta Interlukin 6. Sitokin pro-inflamasi akan diaktifkan ketika terjadi kerusakan sel seperti terjadinya luka akut (Dembic, 2015; Preedy, 2011). Salah satu tanda inflamasi yang memanjang yaitu meningkatnya kadar IL-6 saat terjadi luka akut setelah melewati fase inflamasi fisiologis (3-5 hari setelah luka) (Dembic, 2015). Oleh karena itu gejala fase inflamasi bisa dipantau melalui kadar IL-6.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun papaya (*Carica Papaya L*) pada hewan coba yang diinduksi karagenan. Obat antiinflamasi adalah suatu golongan obat yang memiliki khasiat analgetik (peredam nyeri), antipiretik (penurun panas) dan antiinflamasi (anti radang) (Amirah, 2014).

Proses pembuatan ekstrak daun papaya dengan etanol 70% dilakukan dengan teknik maserasi. Proses ekstraksi dilakukan selama 24 jam dengan pengadukan berulang kali. Selanjutnya ekstrak disaring. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyaring. Simplisia ditempatkan pada wadah bermulut lebar bersama larutan penyaring etanol 70%. Wadah di tutup rapat kemudian diaduk berulang-ulang sehingga memungkinkan pelarut masuk ke seluruh permukaan simplisia. Rendaman tersebut di simpan terlindung dari cahaya langsung (untuk mencegah reaksi katalisasi oleh cahaya atau perubahan warna). Ekstrak disaring untuk memisahkan cairan ekstrak dan ampas, selanjutnya ampas dimaserasi kembali dengan cara yang sama. Setelah proses maserasi selesai, cairan ekstrak dikumpulkan untuk dievaporasi/ diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental untuk ditimbang bobot ekstraknya.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus betina *Rattus Norvegicus* dalam kondisi sehat. Disamping keseragaman jenis kelamin, hewan uji coba juga mempunyai keseragaman berat badan yaitu 150-250 gram dan umur 3-4 bulan. Hal ini bertujuan untuk memperkecil

variabilitas biologis antar hewan coba yang digunakan, sehingga dapat memberikan respon yang lebih seragam terhadap perlakuan yang diberikan.

Tikus merupakan hewan mamalia yang mempunyai peranan penting yang baik bagi manusia untuk tujuan ilmiah karena memiliki daya adaptasi baik. Tikus yang banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dan peliharaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Kelebihan dari tikus putih sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivore (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia dan kebutuhan gizinya juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomis harganya murah, ukurannya kecil dan perkembangannya cepat. Tikus percobaan strain wistar yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungan (Ngatijan, 2006).

Dalam penelitian ini sampel dibagi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif yang tidak diberi perlakuan, kelompok kontrol positif yang diberikan Natrium Diklofenak 0,9 mg/ml/200 gramBB dan kelompok perlakuan yaitu diberi natrium diklofenak 0,9 mg/ml/200 gramBB dan ekstrak daun pepaya dengan dosis 500mg/ml/kg. Pemberian obat dilakukan secara peroral, sebelumnya masing-masing telapak kaki tikus disuntik secara intraplantar dengan 0,1 ml karagenan 1%. Karagenan digunakan dalam penelitian ini untuk terbentuknya edema yang merupakan salah satu metode uji aktivitas antiinflamasi. Kemudian dilakukan pengambilan darah setelah 3 jam dan setelah 6 jam untuk dilakukan pemeriksaan IL-6

pengujian efek antiinflamasi, Pengambilan darah dilakukan setelah 3 jam dan 6 jam dikarenakan efek bengkak yang terjadi pada tikus disebabkan oleh karagenan hanya bertahan selama 6 jam (Ravi *et al.*,2009).

Pengujian efek antiinflamasi daun pepaya menggunakan metode *Rat hind Pawedema* atau pembentukan radang buatan pada kaki tikus. Radang dihasilkan oleh karagenan terdiri dari dua fase. Fase pertama yaitu 1-2 jam setelah injeksi karagenan, menyebabkan trauma akibat radang yang ditimbulkan oleh karagenan. Trauma tersebut disebabkan oleh pelepasan histamin dan serotonin yang berasal dari basofil dan trombosit ke tempat radang. Fase kedua, yaitu 3-4 jam setelah injeksi karagenan, terjadi pelepasan prostaglandin yang berasal dari makrofag. Fase pertama merupakan awal terjadinya peningkatan radang dan akan terjadi puncak radang pada fase kedua setelah injeksi karagenan. Apabila tidak ada penghambatan radang, maka radang akan dipertahankan hingga jam ke-6 (Anwar, *et al.*, 2013).

Metode yang digunakan pada pengujian efek antiinflamasi daun pepaya (*Carica Papaya L*) yaitu dengan mengukur IL-6 dalam serum darah tikus menggunakan ELIZA kit. Kaitannya dengan IL-6 yaitu sesuai dengan fungsinya IL-6 sebagai mediator atau penanda untuk memberitahukan terjadinya suatu peristiwa yang muncul seperti edema (bengkak) kemudian mengirimkan sinyal peringatan ke seluruh tubuh (Tanaka, Narazaki and Kishimoto, 2014, Sakemi 2011, Osman, *et al*, 2010). Artinya sebagai sitokin

proinflamasi IL-6 akan meningkat ketika adanya respon inflamasi di dalam tubuh.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan pada semua kelompok secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar IL-6 setelah 3 jam pengukuran di masing-masing kelompok meskipun rerata kadar IL-6 terlihat berbeda pada masing-masing kelompok yang berarti bahwa dalam waktu singkat 3 jam belum nampak reaksi pemberian intervensi berupa natrium diklofenak maupun ekstrak daun pepaya.

Hasil *P Value* setelah 3 jam $0,144 > 0,05$ menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan nilai mean 5,981 pada kelompok negative, 6,666 pada kelompok positif, 8,387 pada kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan Ekstrak daun pepaya belum bisa menurunkan kadar IL-6 yang mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor yang tidak diteliti seperti suhu, tingkat stress pada hewan uji serta system imun, kemungkinan penurunan udem yang terjadi dipengaruhi oleh mekanisme yang lain melalui mediator inflamasi COX, histamine atau prostaglandin.

Hasil *P Value* setelah 6 jam $0,031 > 0,05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai mean 2,779 pada kelompok negative, 6,588 pada kelompok positif, 7,197 pada kelompok perlakuan.

Untuk kadar IL-6 setelah 6 jam terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok. Sejalan dengan penelitian Dilaporkan bahwa daun *Carica papaya L* yang diberikan secara oral memberikan efek antiinflamasi pada tikus yang diinduksi kakinya dengan karagenan

(Owoyele et al., 2008). Daun pepaya dapat menghambat peradangan yang hampir sama dengan pemberian oral indomethacin pada betis tikus yang ditanam kapas steril selama tujuh hari (Imaga *et al.*, 2010).

Perbedaan kadar IL-6 pada pengukuran jam ke 3 dan jam ke 6 setelah intervensi menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai ($p = 0,0090 > \alpha = 0,05$) meskipun rerata kadar IL-6 setelah tiga jam lebih besar dibandingkan setelah 6 jam namun perbedaannya tidak signifikan, di duga ekstrak daun *Carica papaya L* bekerja pada fase pertama (*early phase*) yaitu melalui penghambatan pelepasan mediator kimia serotonin dan histamin ke tempat terjadinya radang. Selain itu, juga menghambat sintesis prostaglandin yang merupakan mediator utama dari inflamasi. Penghambatan sintesis prostaglandin dengan cara menghambat kerja siklooksigenase (COX) yang berfungsi merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin bila terjadi radang.

Begitupun dengan penelitian Mahatrinny *et al.*, (2014), ekstrak etanol daun pepaya mengandung senyawa alkaloid, steroid dan tanin dalam bentuk bebas dan kompleks tanin-protein berkhasiat sebagai antiinflamasi.

Sifat antiinflamasi dari flavonoid telah terbukti secara *in vivo* maupun *in vitro*, sedangkan mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya inflamasi melalui dua cara, yaitu: a. Menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotelial. b. Menghambat fase proliferasi dan fase eksudasi dari proses inflamasi. Landofi et al (Sabir, 2013), melaporkan bahwa konsentrasi tinggi dari

beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan enzim lisosom dari membran dengan jalan memblok jalur siklooksigenase, jalur lipoksigenase, dan fosfolipase A2, sementara pada konsentrasi rendah hanya memblok jaringan lipoksigenase. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat bagi jalur siklooksidasase dan lipooksidasase pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, leukotrin disisi lainnya (Sabir, 2013).

Pada penelitian (Demartini, *et al* 2004) IL-6 akan turun bila diberikan antibiotik amoxicillin, Namun dalam penelitian ini hasil rerata kadar IL-6 pada kelompok kontrol positif tidak mengalami penurunan secara spontan, artinya masih memerlukan bantuan antiinflamasi. Sedangkan pada kelompok perlakuan yaitu antibiotik dan beruwass laut mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, maupun positif.

Berdasarkan uraian diatas asumsi peneliti dalam penelitian ini Bahwa ekstrak daun papaya belum berefek terhadap penurunan kadar IL-6 pada tikus yang diinduksi karagenan sehingga belum bisa dijadikan terapi komplementer untuk mengatasi luka pada ibu pascasalin.

C. Keterbatasan Penelitian

Belum dilakukan pemeriksaan kuantitatif pada senyawa yang terkandung di dalam daun papaya (*Carica Papaya L*) serta tidak dilakukan pengambilan darah awal setelah tikus di induksi karagenan.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Ekstrak Daun papaya belum bisa menurunkan kadar IL-6 secara signifikan, penurunan nilai mean kelompok negatif masih lebih besar dibandingkan kelompok perlakuan sehingga belum bisa digunakan sebagai terapi komplementer pada ibu pasca salin.

B. Saran

1. Diperlukan pemeriksaan kuantitatif kadar kandungan senyawa pada daun papaya.
2. Diperlukan studi lanjut tentang penggunaan ekstrak daun papaya pada tatanan klinis lain.
3. Perlu dilakukan pantauan *Rat Paw Odema* untuk menentukan total inflamasi yang terjadi serta penurunan odema.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzan, A. *et al.* (2012). Repeated dose 28-days oral toxicity study of *Carica papaya* L. Leaf extract in Sprague Dawley rats', *Journal Molecules*, 17(4), pp.4326–4342. doi: 10.3390/molecules17044326.
- Agbaje, EO and Fageyinbo, MS. (2012). Evaluating Anti-Inflammatory activity of aqueous root extract of *Strophanthus hispidus* DC. (Apocynaceae). *International Journal of Applied Research in Natural Products*.4(4), 7-14
- Ayaz, H. *et al.* (2013). Continuous monitoring of brain dynamics with functional near infrared spectroscopy as a tool for neuroergonomic research: empirical examples and a technological development', *Journal Frontiers in Human Neuroscience*, 7(December), pp. 1–13. doi: 10.3389/fnhum.2013.00871.
- Amirah, S., Rahmawati, R., & Sulfika, A. (2012) 'Uji Toksisitas Fraksi NHeksan Daun Beruwast Laut (*Scaevola Taccada* (Gaertn.) Roxb.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test', *Jurnal Ilmiah AsSyifaa*, 4(2), 196–202
- Anaga, A.O. & Onehi, E. V., 2010. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the methanol seed extract of *Carica papaya* in mice and rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(4), pp.140–144. Available at: <http://www.academicjournals.org/journal/AJPP/article-abstract/BBF857630639>.
- Ananda A.Dorai. 2012. Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian Journal of Plastic Surgery*. Indian J Plast Surg.2012 May-Aug; 45(2):418-424
- Anwar, K., Santoso, H. B., & Cahaya, N. (2013). Penghambatan radang infusa daun dadap ayam (*Erythrina variegata* L.) pada mencit putih jantan yang diinduksi karagenin. *Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung*, 45-52
- Anonim. Manfaat Daun Pepaya. <http://omdimas.com/manfaat-daun-pepaya/> [diakses tanggal 28 Desember 2011].
- Arifn, H., Delvita, V., dan Almahdy, A. 2007. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit Diabetes. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. Vol 12(1):32-40
- Ayoola, P.B. & Adeyeye, A. 2010. Effect of Heating on the Chemical Composition and Physico - Chemical Properties of *Arachis hypogea* (Groundnut) Seed Flour and Oil. *Pakistan Journal of Nutrition*. Vol dcccqqq.,,9(8):751-754.
- Baratawidjaja K.G. *Imunologi Dasar*, Ed 5. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2015). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2015 tentang *Persyaratan mutu obat*

- tradisional*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan
- Bulat-Kardum, L. J. *et al.* (2015). Genetic Polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL)17A and IL17F Genes Differently Affect the Risk for Tuberculosis in Croatian Population, *Scandinavian Journal of Immunology*, 82(1), pp. 63–69. doi: 10.1111/sji.12300.
- Candra, A dan Santi, T. (2017). Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L*) Sebagai Antiinflamasi. *Abulyatama, Jurnal Aceh Medika*, 1(2), pp. 63–66.
- Candra, Aditya dan Santi, Dilla Tahara. 2017. *Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (Carica Papaya L) Sebagai Antiinflamasi*. *Jurnal Aceh Medika* 1(2), 63-66, Aceh
- Corsini, E., Paola R. D., Viviani, B., Genovese, T., Mazzon, E., Lucchi, L., Galli, C.L., and Cuzzocrea S. Increased Carragenan-Induced Acute Lung Inflammation in Old Rats, *Immunology*. 2005.
- Corwin, Elizabeth J. (2008). *Handbook of pathophysiology* 3th edition. Philadelphia. Lippincort Williams & Wilkins.
- Dembic, Z. 2015. The cytokines of the immune system: The rore of cytokines in disease related to immune respon. *International Journal of Plant Sciences*. United States Of America: ELSEVIER 158. doi.org/10.1016/S2468-0125(16) 30008-6.
- Dick, G. 2003. "Papaya": A tantalising taste of the Tropics. Maricopa County Master Gardener Volunteer Information, University of Arizona Cooperative Extension. www.papaya.maricopa-hort@ag.arizo.edu [26 Mei 2011].
- Djunaidi, F. & K, E.M., 2015. Pemberian Topikal Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*) pada Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*) Bunting Meningkatkan Kepadatan Kolagen Jaringan Vagina.
- Dorai, A.A., 2012, Wound Care with Traditional, Complementary and Alternative Medicine, *J. Plast. Surg.*, 45(2):418-424.
- Economos, C. Clay, D. State,W. 1999. Nutritional and Health Benefits of citrusFruits.Portugal:FAO.<http://fao.org/docrep/x2650T/x2650t03.htm> [diakses tanggal 26 Mei 2011].
- Enny P& Widitha G A. (2012). Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* l.) Terhadap Kadar Kolesterol LDL dan kolesterol HDL pada Tikus Sprague Dawley Dengan Hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition Coll.* 1(1), 257-264.
- Erfandi, E., 2013. *Evolusi Manajemen Luka*, Jakarta: CV. Trans Info Media.
- Goldenberg, R.L. 2003. *The Plausibility of Micronutrient Deficiency in Relationship to Perinatal Infection*. *Journal of Nutrition*, 133:1645-1648.
- Guyton, A.C dan PI,J.E. (1997). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* Edisi 11 Jakarta: EGC.

- Halim, Abdullah, Afzan, Rashid, Jantan, dan Ismail. 2011. Acute Toxicity Study of Carica papaya Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 5(xx):1867-1872
- Han, S. (2016). *Innovations and Advances in Wound Healing* (2nd ed.). New York: Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Hargono, D. 1996. *Sekelumit tentang Obat Nabati dan Sistem Imunitas*. <http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/05SekelumitMengenaiObatNabati108.pdf>. [diakses tanggal 26 Mei 2011].
- Hedrich HJ. Taxonomy and stock and strains. *J Lab Rat*, 2006
- Higdon, J. 2004. Vitamin C. Oregon: Linus Pauling Institute, Oregon State University.
- Huda, N. (2012). Luka Tekan Pada Pasien Dengan', *Jurnal Ilmiah Keperawatan Hang Tuah Surabaya*, 3(2). Available at: <https://lp3msht.files.wordpress.com/2013/01/pdf-jurnal-4.pdf>.
- Ilyas S. Nursahara P dan Nursal. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Pepaya Medan (Carica Papaya L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Beberapa Aspek Reproduksi dan non Reproduksi Mencit Jantan (Mus musculus, L.)*. Sumatera: Fakultas MIPA. Universitas Sumatera Utara.
- Imaga NA, Gbenle GO, Okochi VI, Adenekan S, Duro-Emmanuel T, Oyeniyi B, et al. (2010). Phytochemical and antioxidant nutrient constituents of carica papaya and parquetinagrescens extracts. *Scientific Research and Essays*, 5(16), 2201-2205
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 9-18. <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>
- LIPI. 2009. Bab VII *Pengobatan Alternatif Dengan Tanaman Obat*. Jakarta: Balai Informasi Teknologi LIPI.
- Mahatrinny, N.N., Payani, N.P.S., Oka, L, Astuti, K.W. (2014). *Skrining fitokimia ekstrak etanol daun pepaya (Carica Papaya L.) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali*. Karya Tulis Ilmiah, Bali : Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana.
- Mahendra, B. 2006. *Panduan Meracik Herbal*. Jakarta: Penebar Swadaya hal. 3 (prakata).
- Malole, dan Pramono. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi. Bogor: Institut Pertanian Bogor, 1989
- Maryunani, A., 2014. *Perawatan Luka Seksio Caesarea (SC) dan Luka Kebidanan Terkini (dengan penekanan 'Moist Wound Healing)*, Bogor: IN MEDIA.
- Muhlisah, F. 2001. *Tanaman Obat Keluarga*. Jakarta: Penebar Swadaya.

- Mustika, M.D., Carabelly, A.N. & Cholil, 2014. *Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica papaya) 100% Terhadap Waktu Penyembuhan Luka*. *Dentino jurnal kedokteran gigi, II (2)*, pp.162–166. Nafiu, A.B. & Rahman, M.T., 2015. Anti-inflammatory and antioxidant properties of unripe papaya extract in an excision wound model. *Pharmaceutical Biology*, 53(5), pp.662–671.
- Mycek. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Penerjemah Azwar Agoes. Edisi II. Jakarta. Widya Medika, 2001.
- Ngatidjan. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Cetakan -1. Yogyakarta :Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran UGM, 2006.
- Nwofia. G.E. 2012. *Chemical Composition of leaves, fruit pulp and seeds in Some Carica papaya (L) Morphotypes*. *Int. J. Med. Arom. Plants*. ISSN 2249-4340.pg.200-206
- Osman, K. M., et al. (2010) "The impact of staphylococcal mastitis on the level of milk IL-6, lysozyme and nitric oxide 2010.", *Comp Immunol Microbiol Infect*, vol. 33, pp. 85-93.
- Owoyele, B. V., Adebukola, O.M., Funwilayo, A.A., Soladoye, A.O. (2008). Antiinflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves. *Journal Inflammopharmacology*, 16, 168-173.
- Parampasi, N. & Soemarno, T., 2013. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pepaya dalam Etanol 70 % pada Proses Penyembuhan Luka Insisi*, 22(1).
- Paul, W.E. 2003. *Fundamental Immunology*, ed6th. Philadelphia:A Wolters Kluwer Company.
- Pietta, P., dan Simonetti, P. 1999. *Antioxidant Food Supplement in Human Health: Dietary Flavonoid and Interaction with Physiologic Antioxidants*. London: Academic Press
- Peter, J.K. et al., 2014. Antibacterial Activity of Seed and Leaf Extract of *Carica Papaya* var. Pusa dwarf Linn. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9(2), pp.29–37. Available at: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jpbs/papers/Vol9-issue2/Version-7/F09272937.pdf>.
- Peter, R. N. 1991. Pawpaw (Asimina). In: J. N. Moore and J. R. Ballington (eds). *Genetic Resources of Temperate Fruit and Nut Trees*. Acta Hort. Vol 290:567-600.
- Porth, Carol Mattson. 2015. *Essentials of Pathophysiology Fourth edition*. Wolters Kluwer : Printed in China. (hlm: 49-60).
- Prabowo W. 2007. *Hubungan Antara Hipoalbuminemia Dengan Lama Penyembuhan Luka Pada Operasi Seksio Sesaria*. Tesis. Bagian

Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret-RSUD Dr. Moewardi. Tesis.

Preedy V, Watson R and Patel V.2011. *Flour and Breads and their Fortification in Health and Disease Prevention*. London: Academic Press.

Katzung, B.G. (1998). *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi VIII*. Alih Bahasa : Dripa Sjabana dkk. P 432-455

Rubin, K.H., Cheah, C.S.L., & Fox, N.A. (2001). Emotion regulation, parenting, and display of social reticence in preschoolers. *Early Education and Development*, 12, 97–115.

Robinson, T. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi ke-4 Terjemahan Kosasih Padmawinata. ITB Press. Bandung, 1995.

Rowe, Raymond C., Paul JS, Marian EQ. *Handbook of Pharmaceutical Exipients* Sixth Edition. The Pharmaceutical Press. USA, 2009.

Rukmana, R. 1995. Pepaya : *Budidaya dan Pascapanen*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.

Rusjiyanto. 2009. *Pengaruh Pemberian Suplemen Seng (Zn) Dan Vitamin C Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Pasca Bedah Di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sukoharjo*. Universitas Sebelas Maret. Tesis.

Sabir, Ardo. 2003. *Identifikasi Golongan Flavonoid Dalam Propolis Trigona Sp Dari Kabupaten Bukuma Sulawesi Selatan Yang Digunakan Pada Perawatan Kaping Pulpa Langsung*. Majalah Kedokteran Gigi

Sabit, R. et al. (2007) Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(12), pp. 1259–1265. doi: 10.1164/rccm.200701-067OC.

Sa'roni, Nurendah, P., and Adjirni. 1987. *Penelitian Efek Anti inflamasi Beberapa Tanaman Obat pada Tikus Putih (Rat)*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan R.I., Jakarta.

Sakemi, Yoko, et al. (2011). Interleukin-6 in quarter milk as a further prediction marker for bovine subclinical mastitis. *Journal of dairy research*. DOI: 10.1017/S0022029910000828

Sukardiman, Poernomo H, 2000, *Penampisan Anti kanker dari Tanaman Obat Indonesia dengan Molekul Target Enzim DNA topoisomerase*. Penelitian DCRG. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Sabir, Ardo. 2003. *Identifikasi Golongan Flavonoid Dalam Propolis Trigona Sp Dari Kabupaten Bukuma Sulawesi Selatan Yang Digunakan Pada Perawatan Kaping Pulpa Langsung*. Majalah Kedokteran Gigi Dental Journal Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional III 6-9 Agustus 2003. Universitas Airlangga: Surabaya. Hal 59-60.

- Sanoesi, E. 2008. *Penggunaan Ekstrak Daun Pepaya (Carica Papaya L.) Terhadap Jumlah Sel Makrofag Pada Ikan Mas (Cyprinus Carpio L) yang Terinfeksi Bakteri Aeromonas Hydrophila*. Jurnal Penelitian Perikanan. Vol 11(2):142.
- Seigler, D.S., Pauli, G.F., Nahrstedt, A., & Leen, R., 2002. Cyanogenic Allosides and Glucosides from Passiflora Edulis and Carica Papaya. *Phytochemistry*. Vol 60:873–882.
- Siswanto, A. dan Nurulita, N.A. 2005. *Daya Antiinflamasi Infus Daun Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa Scheff. Boerl) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan*. Prossiding Seminar Nasional TOI XXVII, 177 – 181.
- Singh V dan Nimbkar N. Safflower (Carthamus tinctorius L.). In: Singh RJ, editor. Genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement. Taylor & Francis Group CRC Press. Florida. 2007. Hal. 167-185.
- Smeltzer, suzanne C. & brenda bare, 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner dan Suddarth (Ed.8, Vol. 1,2, Jakarta: EGC*.
- Steen, B.M., 2007. Perineal tears and episiotomy how do wounds heal? *British Journal of Midwifery*, 15(5), pp.273–80.
- Stray, F. 1998. *The Natural Guide to Medicinal Herbs and Plants*. London:Tiger Books International.
- Syamsuhidayat R, Wim D.J. Buku ajar ilmu bedah Edisi 3. Jakarta: EGC 2010 ; 95- 120.
- Tanaka, Et Al, (2014). *IL-6 In Imflammation, Immunity, And Desease. Coul Spiring Harbour Perspectives In Biology*. Doi: 10.1101/Cshperspect.A016295
- Triyanti, D. et al., 2017. *Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ruptur Perineum Pada Ibu Bersalin di BPM Fauziah Hatta Palembang Tahun 2017*. , 5(February), pp.152–159.
- Trubus Info Kit. (Tanpa Tahun). *Herbal Indonesia Berkhasiat: Bukti Ilmiah dan Cara Racik*. Jakarta:PT.Trubus Swadaya.
- WHO.2000.Bank Data. 30 September 2017. [Http://Www.Who.Int/Gho/En/](http://Www.Who.Int/Gho/En/)
- WHO.2013.Recommendation on Postnatal Care of The Mother and Newborn. Departement of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health WHO.
- Widia, L., 2017. *Penyembuhan Luka Rupture Perineum Pada Fase Proliferasi Ibu Post Partum Relationship Between Early Mobilization*

With Wound Healing Process Of Rupture Perineal Post Partum sProliferative Phase Mother. , 8(1).

Wulandari, eka tri & Kumalasari, D., 2017. *Herbal untuk Perawatan Masa Nifas ; Penggunaan Kayu Manis untuk Nyeri Perineum dan Luka Episiotomi. , 2(2), pp.93–98.*

Yassin, Gada and James S Dawson. 2007. *Pharmacology. Mosby Elsevier: Edinburgh (hlm: 183-187).*

LAMPIRAN 1

Perhitungan Dosis Obat Natrium Diklofenak

1. Konveksi BB manusia ke Tikus = Nilai Konveksi x Berat Etiket

Dosis Konveksi Tikus (200 gr)

$$= 0,018 \times \text{Berat Etiket}$$

$$= 0,018 \times 50 \text{ mg}$$

$$= 0,9 \text{ mg/ 200 gr BB}$$

3. Dosis per Berat Tikus = $\frac{\text{Berat Tikus}}{\text{Berat Maksimal Tikus}}$ x Dosis Konveksi

$$\frac{200 \text{ gram}}{220 \text{ gram}} \times 0,9 \text{ mg}$$

$$0,81$$

4. Volume larutan sediaan = Jumlah tikus/ (ml) x (Dosis/BB)

$$= \frac{5 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} \times 0,81 \text{ mg} = 4,04 \text{ mg/ml}$$

5. Berat Obat murni = $\frac{\text{Berat rata-rata obat}}{\text{Berat Etiket}}$ x Volume larutan sediaan

$$= \frac{60 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 4,04$$

$$= 4,8 \text{ mg/ 5 ml}$$

$$= 0,96 \text{ mg dosis natrium diclofenak per tikus}$$

6. Jumlah larutan yang diberikan per hewan = $\frac{\text{Berat Hewan}}{\text{Berat Maksimal Hewan}}$

$$= \frac{200 \text{ gram}}{220 \text{ gram}}$$

$$= 0,9 \text{ ml}$$

LAMPIRAN 2

Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Papaya Pada Hewan Coba

Dosis Ekstrak

1. Menentukan Konsentrasi sediaan. (Berdasarkan dosis dan rute pemberian)

Dosis : 500 mg/kg BB

Rute pemberian per oral (Konsentrasi 1 % = $\frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ gramBB}}$)

Rumus : Konsentrasi ekstrak daun papaya = $\frac{\text{DosisEkstrak}}{\% \text{ Pemberian}}$

$$\frac{500 \text{ mg/kgbb}}{1 \text{ ml}/100 \text{ grbb}} = \frac{500 \text{ mg}}{1000 \text{ gr}} \times \frac{100 \text{ gram}}{1 \text{ ml}}$$

$$\frac{500 \text{ gram}}{10 \text{ gram}} \times \frac{1 \text{ gram}}{1 \text{ ml}} = 50 \text{ mg/ ml per 100gr BB}$$

Konsentrasi = 50 mg/ ml

5000 mg/ 100 ml

5 gr/100 ml

5 %b/v

2. Menentukan berat obat (berdasarkan dosis dan total berat hewan)

Dosis x Total jumlah bobot hewan

500 mg/kgbb x (220gr x 5)

500 mg/kgbb x 1100 gr

500 mg/kgbb x 1,1 kg

550 mg/kgbb → Berat yang ditimbang

3. Menentukan volume yang disediakan

$$\text{Volume sediaan} = \frac{\text{BeratEkstrak}}{\text{Konsentrasi}}$$

$$\text{Volume sediaan} = 550 \text{ mg} : \frac{5000 \text{ mg}}{100 \text{ ml}}$$

$$\text{Volume sediaan} = 550 \text{ mg} \times \frac{100 \text{ ml}}{5000 \text{ mg}}$$

$$\text{Volume sediaan} = 550 \text{ mg} \times 0,02 = 11 \text{ ml}$$

4. Jumlah dosis yang diberikan perhewan

$$\text{Dosis pemberian} = \text{Berat hewan} \times \% \text{ pemberian}$$

$$220 \times 1\%$$

$$220 \times \frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ gram}}$$

2,2 ml → dengan berat tikus 220 gram

Lampiran Proses Pembuatan Ekstrak Papaya

Sampel Daun Papaya



Pemisahan Daun dengan batang



Proses Pengeringan dengan Oven Selama 2-3 hari



Menghaluskan Simplisia



Ekstrak yg telah dihancurkan disimpan dalam satu wadah



Dilarutkan dengan etanol 70%



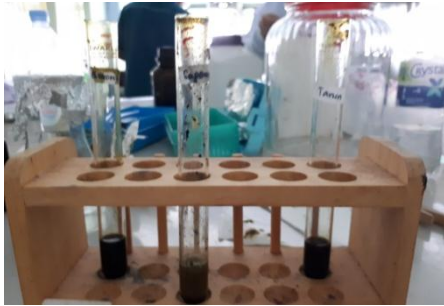
Proses Rotary evaporator selama 5 jam



Ekstrak Kental



Uji Fitokimia



Proses pemeliharaan dan adaptasi hewan coba



Persiapan Alat



Pengambilan Darah Pada Ekor Tikus

Pengukuran Volume Kaki tikus



Injeksi Karagenan 0,1 ml karagenan 1% pada kaki tikus



Perlakuan dengan menggunakan Sonde lambung



Pengukuran Volume Radang



Darah Disimpan Pada tabung

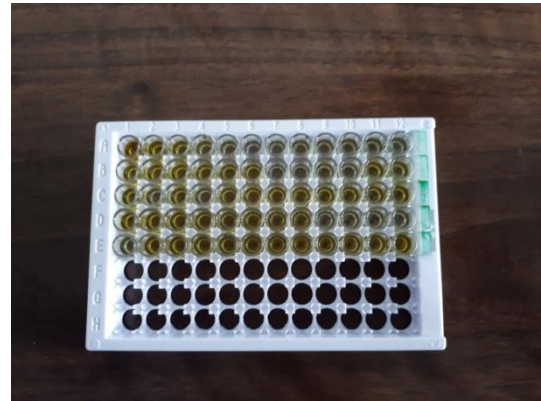


Sentrifuse

Edta



Pemeriksaan IL 6 dengan Eliza kit



Explore

Kelompok

Case Processing Summary

Kelompok	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kontrol Negatif	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
Berat badan Kontrol Positif	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
Kontrol perlakuan	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%

Descriptives

Kelompok		Statistic	Std. Error	
Berat badan	Mean	194.00	1.871	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	188.81	
		Upper Bound	199.19	
	5% Trimmed Mean	193.89		
	Median	195.00		
	Variance	17.500		
	Std. Deviation	4.183		
	Minimum	190		
	Maximum	200		
	Range	10		

	Interquartile Range		8	
	Skewness		.512	.913
	Kurtosis		-.612	2.000
	Mean		219.17	1.537
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	215.22	
		Upper Bound	223.12	
	5% Trimmed Mean		219.07	
	Median		220.00	
	Variance		14.167	
Kontrol Positif	Std. Deviation		3.764	
	Minimum		215	
	Maximum		225	
	Range		10	
	Interquartile Range		6	
	Skewness		.313	.845
	Kurtosis		-.104	1.741
	Mean		218.33	1.667
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	214.05	
		Upper Bound	222.62	
Kontrol perlakuan	5% Trimmed Mean		218.15	
	Median		217.50	
	Variance		16.667	

Std. Deviation	4.082	
Minimum	215	
Maximum	225	
Range	10	
Interquartile Range	6	
Skewness	.857	.845
Kurtosis	-.300	1.741

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kontrol Negatif	.231	5	.200*	.881	5	.314
Berat badan Kontrol Positif	.254	6	.200*	.866	6	.212
Kontrol perlakuan	.293	6	.117	.822	6	.091

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Berat badan Based on Mean	.117	2	14	.891
Berat badan Based on Median	.167	2	14	.848

Based on Median and with adjusted df	.167	2	13.157	.848
Based on trimmed mean	.108	2	14	.898

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Setelah 3 jam	17	100.0%	0	0.0%	17	100.0%
Setelah 6 jam	17	100.0%	0	0.0%	17	100.0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Setelah 3 jam	Mean	7.072292270	.5133202483
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.984101956
		Upper Bound	8.160482585
	5% Trimmed Mean	7.201632071	
	Median	6.667209725	
	Variance	4.479	
	Std. Deviation	2.1164736034	
	Minimum	1.2090443	
	Maximum	10.6074238	

	Range		9.3983795	
	Interquartile Range		2.7996573	
	Skewness		-.922	.550
	Kurtosis		2.839	1.063
	Mean		5.682965387	.8253042077
		Lower Bound	3.933398624	
	95% Confidence Interval for Mean	Upper Bound	7.432532151	
	5% Trimmed Mean		5.663717067	
	Median		6.828693908	
	Variance		11.579	
Setelah 6 jam	Std. Deviation		3.4028164215	
	Minimum		.7078453	
	Maximum		11.0045553	
	Range		10.2967100	
	Interquartile Range		6.4916642	
	Skewness		-.442	.550
	Kurtosis		-1.101	1.063

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Setelah 3 jam	.232	17	.016	.878	17	.029
Setelah 6 jam	.209	17	.048	.876	17	.027

a. Lilliefors Significance Correction

Explore

Kelompok

Case Processing Summary

Kelompok		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Setelah 3 jam	Kontrol Negatif	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	Kontrol Positif	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
	Kontrol perlakuan	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
Setelah 6 jam	Kontrol Negatif	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	Kontrol Positif	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
	Kontrol perlakuan	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%

Descriptives

Kelompok		Statistic	Std. Error
Setelah 3 jam	Kontrol Negatif	Mean	5.981799081 1.314338586 9
	Kontrol Negatif	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 2.332610144
		Upper Bound	9.630988017
		5% Trimmed Mean	6.062806990

	Median		6.473428705	
	Variance		8.637	
	Std. Deviation		2.938950425	
			8	
	Minimum		1.2090443	
	Maximum		9.2964115	
	Range		8.0873671	
	Interquartile Range		4.2374646	
	Skewness		-1.179	.913
	Kurtosis		2.721	2.000
	Mean		6.666212909	.3991250747
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.640229242	
		Upper Bound	7.692196576	
	5% Trimmed Mean		6.607888100	
	Median		6.381322912	
	Variance		.956	
Kontrol Positif	Std. Deviation		.9776527766	
	Minimum		5.9052436	
	Maximum		8.4770288	
	Range		2.5717851	
	Interquartile Range		1.3776993	
	Skewness		1.585	.845
	Kurtosis		2.547	1.741

	Mean	8.387115957	.7079260182
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 6.567334193	
		Upper Bound 10.20689772	
	5% Trimmed Mean	8.392011431	
	Median	8.728824464	
	Variance	3.007	
Kontrol perlakuan	Std. Deviation	1.734057520	
		3	
	Minimum	6.0786896	
	Maximum	10.6074238	
	Range	4.5287342	
	Interquartile Range	3.1435588	
	Skewness	-.216	.845
	Kurtosis	-1.454	1.741

Setelah 6 jam	Kontrol Negatif	Mean		2.779388301	1.218141424	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	- .602714493		
			Upper Bound	6.161491096		
		5% Trimmed Mean		2.725600113		
		Median		.858563847		
		Variance		7.419		
		Std. Deviation		2.723847030		
		Minimum		.7078453		
		Maximum		5.8191187		
		Range		5.1112734		
		Interquartile Range		5.0054116		
		Skewness		.608	.913	
		Kurtosis		-3.325	2.000	
		Kontrol Positif	Mean		6.588461266	1.756470908
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.073309053	
Upper Bound	11.10361347					
5% Trimmed Mean			6.663709794			
Median			8.289228632			
Variance			18.511			
Std. Deviation			4.302457473			
				8		
			7			

	Minimum		.8178938	
	Maximum		11.0045553	
	Range		10.1866615	
	Interquartile Range		8.3448447	
	Skewness		-.678	.845
	Kurtosis		-1.799	1.741
	Mean		7.197117081	.2710604561
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	6.500333997	
		Upper Bound	7.893900166	
	5% Trimmed Mean		7.225293745	
	Median		7.380730579	
	Variance		.441	
Kontrol perlakuan	Std. Deviation		.6639598069	
	Minimum		6.0511775	
	Maximum		7.8358767	
	Range		1.7846993	
	Interquartile Range		1.1037743	
	Skewness		-1.167	.845
	Kurtosis		.892	1.741

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk
----------	---------------------------------	--------------

		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	Kontrol Negatif	.339	5	.061	.866	5	.249
Setelah 3 jam	Kontrol Positif	.232	6	.200*	.820	6	.087
	Kontrol perlakuan	.210	6	.200*	.947	6	.719
	Kontrol Negatif	.360	5	.033	.707	5	.011
Setelah 6 jam	Kontrol Positif	.235	6	.200*	.855	6	.173
	Kontrol perlakuan	.215	6	.200*	.904	6	.401

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
	Based on Mean	1.367	2	14	.287
Setelah 3 jam	Based on Median	.769	2	14	.482
	Based on Median and with adjusted df	.769	2	6.453	.502
	Based on trimmed mean	1.218	2	14	.325
	Based on Mean	10.613	2	14	.002
Setelah 6 jam	Based on Median	2.327	2	14	.134
	Based on Median and with adjusted df	2.327	2	9.150	.152
	Based on trimmed mean	9.764	2	14	.002

Oneway

Descriptives

Setelah 3 jam

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean
					Lower Bound
Kontrol Negatif	5	5.981799081	2.9389504258	1.3143385869	2.332610144
Kontrol Positif	6	6.666212909	.9776527766	.3991250747	5.640229242
Kontrol perlakuan	6	8.387115957	1.7340575203	.7079260182	6.567334193
Total	17	7.072292270	2.1164736034	.5133202483	5.984101956

Descriptives

Setelah 3 jam

	95% Confidence Interval for Mean	Minimum	Maximum
	Upper Bound		
Kontrol Negatif	9.630988017	1.2090443	9.2964115
Kontrol Positif	7.692196576	5.9052436	8.4770288
Kontrol perlakuan	10.206897720	6.0786896	10.6074238
Total	8.160482585	1.2090443	10.6074238

Test of Homogeneity of Variances

Setelah 3 jam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.367	2	14	.287

ANOVA

Setelah 3 jam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17.308	2	8.654	2.229	.144
Within Groups	54.364	14	3.883		
Total	71.671	16			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Setelah 3 jam

Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
					Lower Bound
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-.6844138281	1.1932336283	1.000	-3.927330678
	Kontrol perlakuan	-2.4053168759	1.1932336283	.190	-5.648233726
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	.6844138281	1.1932336283	1.000	-2.558503022
	Kontrol perlakuan	-1.7209030478	1.1377036249	.458	-4.812902944
Kontrol perlakuan	Kontrol Negatif	2.4053168759	1.1932336283	.190	-.837599974

Kontrol Positif	1.7209030478	1.1377036249	.458	-1.371096848
-----------------	--------------	--------------	------	--------------

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Setelah 3 jam

Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	95% Confidence Interval
		Upper Bound
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	2.558503022
	Kontrol perlakuan	.837599974
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	3.927330678
	Kontrol perlakuan	1.371096848
Kontrol perlakuan	Kontrol Negatif	5.648233726
	Kontrol Positif	4.812902944

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank
Setelah 6 jam	Kontrol Negatif	5	4.00
	Kontrol Positif	6	11.17
	Kontrol perlakuan	6	11.00

Total	17
-------	----

Test Statistics^{a,b}

	Setelah 6 jam
Chi-Square	6.948
Df	2
Asymp. Sig.	.031

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Setelah 6 jam	Kontrol Negatif	5	4.00	20.00
	Kontrol Positif	6	7.67	46.00
	Total	11		

Test Statistics^a

	Setelah 6 jam
--	---------------

Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.826
Asymp. Sig. (2-tailed)	.068
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.082 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol Negatif	5	3.00	15.00
Setelah 6 jam Kontrol perlakuan	6	8.50	51.00
Total	11		

Test Statistics^a

	Setelah 6 jam
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.739

Asymp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol Positif	6	7.00	42.00
Setelah 6 jam Kontrol perlakuan	6	6.00	36.00
Total	12		

Test Statistics^a

	Setelah 6 jam
Mann-Whitney U	15.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-.480
Asymp. Sig. (2-tailed)	.631
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.699 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles
						25th
Setelah 3 jam	17	7.072292270	2.1164736034	1.2090443	10.6074238	6.087062844
Setelah 6 jam	17	5.682965387	3.4028164215	.7078453	11.0045553	1.279020813

Descriptive Statistics

	Percentiles	
	50th (Median)	75th
Setelah 3 jam	6.667209725	8.886720109
Setelah 6 jam	6.828693908	7.770684977

Friedman Test

Ranks

	Mean Rank

Setelah 3 jam	1.71
Setelah 6 jam	1.29

Test Statistics^a

N	17
Chi-Square	2.882
Df	1
Asymp. Sig.	.090

a. Friedman Test

Explore

Kelompok

Case Processing Summary

Kelompok	Cases						
	Valid		Missing		Total		
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
Setelah 3 jam	Kontrol Negatif	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	Kontrol Positif	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
	Kontrol perlakuan	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
Setelah 6 jam	Kontrol Negatif	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

Kontrol Positif	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%
Kontrol perlakuan	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%

Descriptives

Kelompok		Statistic	Std. Error	
Setelah 3 jam	Mean	5.9818	1.31434	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.3326	
		Upper Bound	9.6310	
	5% Trimmed Mean	6.0628		
	Median	6.4734		
	Variance	8.637		
	Kontrol Negatif	Std. Deviation	2.93895	
	Minimum	1.21		
	Maximum	9.30		
	Range	8.09		
	Interquartile Range	4.24		
	Skewness	-1.179	.913	
	Kurtosis	2.721	2.000	
	Kontrol Positif	Mean	6.6662	.39913
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	5.6402	
		Upper Bound	7.6922	
5% Trimmed Mean		6.6079		

	Median		6.3813	
	Variance		.956	
	Std. Deviation		.97765	
	Minimum		5.91	
	Maximum		8.48	
	Range		2.57	
	Interquartile Range		1.38	
	Skewness		1.585	.845
	Kurtosis		2.547	1.741
	Mean		8.3871	.70793
		Lower Bound	6.5673	
	95% Confidence Interval for Mean	Upper Bound	10.2069	
	5% Trimmed Mean		8.3920	
	Median		8.7288	
	Variance		3.007	
Kontrol perlakuan	Std. Deviation		1.73406	
	Minimum		6.08	
	Maximum		10.61	
	Range		4.53	
	Interquartile Range		3.14	
	Skewness		-.216	.845
	Kurtosis		-1.454	1.741

Setelah 6 jam	Kontrol Negatif	Mean	2.7794	1.21814
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.6027
			Upper Bound	6.1615
		5% Trimmed Mean	2.7256	
		Median	.8586	
		Variance	7.419	
		Std. Deviation	2.72385	
		Minimum	.71	
	Maximum	5.82		
	Kontrol Positif	Range	5.11	
		Interquartile Range	5.01	
		Skewness	.608	.913
		Kurtosis	-3.325	2.000
		Mean	6.5885	1.75647
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.0733
			Upper Bound	11.1036
5% Trimmed Mean		6.6637		
Median	8.2892			
Variance	18.511			
Std. Deviation	4.30246			
Minimum	.82			
Maximum	11.00			

	Range		10.19	
	Interquartile Range		8.34	
	Skewness		-.678	.845
	Kurtosis		-1.799	1.741
	Mean		7.1971	.27106
		Lower Bound	6.5003	
	95% Confidence Interval for Mean	Upper Bound	7.8939	
	5% Trimmed Mean		7.2253	
	Median		7.3807	
	Variance		.441	
Kontrol perlakuan	Std. Deviation		.66396	
	Minimum		6.05	
	Maximum		7.84	
	Range		1.78	
	Interquartile Range		1.10	
	Skewness		-1.167	.845
	Kurtosis		.892	1.741

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.

	Kontrol Negatif	.339	5	.061	.866	5	.249
Setelah 3 jam	Kontrol Positif	.232	6	.200*	.820	6	.087
	Kontrol perlakuan	.210	6	.200*	.947	6	.719
	Kontrol Negatif	.360	5	.033	.707	5	.011
Setelah 6 jam	Kontrol Positif	.235	6	.200*	.855	6	.173
	Kontrol perlakuan	.215	6	.200*	.904	6	.401

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Setelah 3 jam	Based on Mean	1.367	2	14	.287
	Based on Median	.769	2	14	.482
	Based on Median and with adjusted df	.769	2	6.453	.502
	Based on trimmed mean	1.218	2	14	.325
Setelah 6 jam	Based on Mean	10.613	2	14	.002
	Based on Median	2.327	2	14	.134
	Based on Median and with adjusted df	2.327	2	9.150	.152
	Based on trimmed mean	9.764	2	14	.002



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
SEKOLAH PASCASARJANA

Jalan Perintis Kemerdekaan km. 10 Makassar 90245
Telp. : (0411) 585034, 585036 Fax. : (0411) 585868
E-mail : info@pasca.unhas.ac.id.http://.pasca.unhas.ac.id

Nomor : 5507/UN4.20.1/PL.00.00/2018
Perihal : Permintaan Izin Etik Penelitian

9 November 2018

Yth. **Ketua Komisi Etik**
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Makassar


Dengan hormat disampaikan bahwa mahasiswa Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang tersebut dibawah ini :

Nama : **Fatimah**
Nomor Pokok : P102171004
Program Pendidikan : Magister (S2)
Program Studi : Ilmu Kebidanan

Bermaksud melakukan penelitian dalam rangka persiapan penulisan tesis terkait dengan judul "**Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya*) terhadap IL 6 pada Tikus Betina (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Karagenan**".

Schubungan dengan hal tersebut, mohon kiranya Saudara berkenan memberikan izin surat persetujuan etik penelitian dengan menggunakan subyek hewan.

Atas perkenan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.


Prof. Dr. Ir. Laode Asrul, M.P.
NIP. 196303071988121001

Tembusan Yth:

1. Dekan SPs Unhas "sebagai laporan"
2. Mahasiswa yang bersangkutan
3. Peringgal



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK Telp. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 74/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2019

Tanggal: 4 Februari 2019

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH18120993	No Sponsor	
Peneliti Utama	Fatimah, SST	Protokol	
Judul Peneliti	Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Papaya (Carica Papaya L) terhadap Kadar IL 6 Pada Tikus Betina (Rattus Norvecigus) Yang diinduksi Karagenan		
No Versi Protokol	1	Tanggal Versi	14 Desember 2018
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	RS Universitas Hasanuddin, Laboratorium Entomologi FKUH, Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 4 Februari 2019 sampai 4 Februari 2020	Frekuensi review lanjutan
Wakil Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan



LABORATORIUM FARMAKOGNOSI-FITOKIMIA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
KAMPUS UNHAS TAMALANREA, JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KM 10
Telp. 0411-588566, 586200, 580216, Ext.1093, Fax. (0411)585188,
MAKASSAR 90245

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Fatimah
Nim : P102171004
Program Studi : Ilmu Kebidanan
Jenis Kegiatan : Pembuatan ekstrak dan uji fitokimia daun pepaya
(Carica Papaya L)

Benar bahwa mahasiswa tersebut di atas telah melakukan penelitian dan tidak mempunyai pinjaman berupa alat, bahan dan lainnya yang berhubungan dengan Laboratorium Fitokimia-Farmakognosi Fakultas Farmasi.

Demikian surat keterangan ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, April 2019

Laboran



Abdillah Mahmud, Amd.AK



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
LABORATORIUM FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
KAMPUS UNHAS TAMALANREA JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KM. 10
Telepon/Fax. 0411 588556, 580216, 586200 ext 1093, Makassar 90245

SURAT KETERANGAN
No. 003/PLF-LAB.FAR/V/2019

Yang bertanda tangan dibawah ini, menerangkan bahwa mahasiswi tersebut di bawah ini:

Nama : Fatimah
Nomor Pokok : P102171004
Program Studi : Ilmu Kebidanan
Instansi : Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin
Judul Penelitian : Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Papaya (*Carica Papaya L*) terhadap Kadar IL 6 pada Tikus Betina (*Rattus Norvegicus*) yang di induksi Karagenan.

Benar bahwa mahasiswi tersebut diatas telah melakukan penelitian dan tidak mempunyai pinjaman berupa alat, bahan dan lainnya yang berhubungan dengan laboratorium Farmasetika

Demikian surat keterangan ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 08 Mei 2019

Kepala Laboratorium Farmasetika

Dr. Aliyah, M.S.Apt.
Np. 195707041986032001

Re 8/5



LABORATORIUM ENTOMOLOGI-PARASITOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNHAS

Sekretariat : Laboratorium Parasitologi Lt.4 Fakultas Kedokteran UNHAS

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11 Tamalanrea, Makassar 90245

Telp. 0411-6164712, Fax. 0411-586297

SURAT KETERANGAN

No: 029/Ento/IV/2019

Yang bertanda tangan dibawah ini, Kepala Laboratorium Entomologi-Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin menerangkan bahwa :

Nama : Fatima
Nim : P102171004
Institusi : Universitas Hasanuddin Makassar
Alamat : Sudiang
Judul Penelitian : Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn) terhadap Kadar IL6 pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karagenan

Benar telah melakukan penelitian di Laboratorium Entomologi/Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran UNHAS.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 30 April 2019

Kepala Lab. Entomologi-Parasitologi



dr. Esra Wahid, Ph.D

NIP. 19681227 199802 1 001

 RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN	SURAT IZIN PENELITIAN	
	Nomor: 3346/UN4.26.1.2/PL.00.00/2019	Tanggal 05 Maret 2019
FORMULIR 2 BIDANG PENELITIAN DAN INOVASI	Kepada Yth Kepala Ruang Laboratorium Penelitian	
<p>Dengan hormat,</p> <p>Dengan ini menerangkan bahwa peneliti/ mahasiswa berikut ini:</p> <p>Nama : FATIMAH NIM / NIP : P102171004 Institusi : Ilmu Kebidanan, Fakultas pascasarjana, Universitas Hasanuddin Makassar Kode peneliti : 190305_3</p> <p>Akan melakukan pengambilan data/ analisa bahan hayati:</p> <p>Terhitung : 06 Maret 2019 s/d 26 April 2019 Jumlah Subjek/Sample : 18 Jenis Data : Elisa</p> <p>Untuk penelitian dengan judul:</p> <p>"EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK DAUN PAPAYA (CARICA PAPAYA L) TERHADAP KADAR IL 6 PADA TIKUS BETINA (RATTUS NORVEGICUS) YANG DIINDUKSI KARAGENAN"</p> <p>Harap dilakukan pembimbingan dan pendampingan seperlunya.</p> <p>Kepala Bidang Penelitian dan Inovasi</p> <p> dr. Muh. Firdaus Kasim, M.Sc NIP.198412012018073001</p> <p><i>Catatan: Lembaran ini diarsipkan oleh Bidang Penelitian dan Inovasi</i></p>		



KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Tamalanrea, Makassar 90245

Website: www.rs.unhas.ac.id Email: info@rs.unhas.ac.id Telp: (0411) 591331 Fax: (0411) 591332

Nomor : 6204/UN4.26.1.2/PL.00.00/2019
Hal : Surat Keterangan Selesai Penelitian

23 Mei 2019

Dengan ini menerangkan bahwa mahasiswa yang beridentitas :

Nama : FATIMAH
NIM : P102171004
Institusi : Universitas Hasanuddin Makassar
Kode penelitian : 190305_3

Telah menyelesaikan penelitian di Rumah Sakit Unhas

Terhitung : 26 April 2019

Sampel : Elisa

Untuk memperoleh data dalam rangka penyusunan Tesis yang berjudul:

"EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK DAUN PAPAYA (CARICA PAPAYA L) TERHADAP KADAR IL 6 PADA TIKUS BETINA (RATTUS NORVEGICUS) YANG DIINDUKSI KARAGENAN"

Demikian surat keterangan ini dibuat dan diberikan kepada yang bersangkutan untuk dipergunakan seperlunya.





KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
SEKOLAH PASCASARJANA

Jalan Perintis Kemerdekaan km. 10 Makassar 90245
Telp. : (0411) 585034, 585036 Fax. : (0411) 585868
E-mail : info@pasca.unhas.ac.id <http://.pasca.unhas.ac.id>

Nomor : 1255/UN4.20.1/PL.00.00/2018
Perihal : Permintaan Izin Penggunaan Laboratorium

26 Februari 2019

Yth. **Dekan Fakultas Kedokteran**
Universitas Hasanuddin

Kota Makassar

Dengan hormat disampaikan bahwa mahasiswa Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang tersebut dibawah ini :

Nama : **Fatimah**
Nomor Pokok : P102171004
Program Pendidikan : Magister (S2)
Program Studi : Ilmu Kebidanan

Bermaksud menggunakan Laboratorium Entomologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk kepentingan penelitian dalam rangka persiapan penulisan tesis terkait dengan judul "**Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Papaya (*Carica Papaya L*) terhadap Kadar IL 6 pada Tikur Betina (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi Karagenan**".

Sehubungan dengan hal tersebut, mohon kesediaan Bapak/Ibu Dekan untuk memberikan izin kepada mahasiswa tersebut untuk menggunakan Laboratorium yang ada pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Atas perkenan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.



Dekan
Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Publikasi Ilmiah
Prof. Dr. Ir. Laode Asrul, M.P.
NIDN: 196303071988121001

Tembusan Yth:

1. Dekan SPs Unhas "sebagai laporan"
2. Kepala Laboratorium Entomologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. Mahasiswa yang bersangkutan
4. Peninggal



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
SEKOLAH PASCASARJANA

Jalan Perintis Kemerdekaan km. 10 Makassar 90245
Telp. : (0411) 585034, 585036 Fax. : (0411) 585868
E-mail : info@pasca.unhas.ac.id <http://pasca.unhas.ac.id>

Nomor : 1256/UN4.20.1/PL.00.00/2018
Perihal : Permintaan Izin Penggunaan Laboratorium

26 Februari 2019

Yth. Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Kota Makassar

Dengan hormat disampaikan bahwa mahasiswa Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang tersebut dibawah ini :

Nama : **Fatimah**
Nomor Pokok : P102171004
Program Pendidikan : Magister (S2)
Program Studi : Ilmu Kebidanan

Bermaksud menggunakan Laboratorium Fitokimia pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin untuk kepentingan penelitian dalam rangka persiapan penulisan tesis terkait dengan judul **"Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Papaya (*Carica Papaya L*) terhadap Kadar IL 6 pada Tikur Betina (*Rattus Norvecigus*) yang diinduksi Karagenan"**.

Sehubungan dengan hal tersebut, mohon kesediaan Bapak/Ibu Dekan untuk memberikan izin kepada mahasiswa tersebut untuk menggunakan Laboratorium yang ada pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Atas perkenan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.



Dekan
Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Publikasi Ilmiah
Dr. Ir. Laode Asrul, M.P.
096303071988121001

Tembusan Yth:

1. Dekan SPs Unhas "Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
2. Mahasiswa yang bersangkutan
3. Pertinggal



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
SEKOLAH PASCASARJANA

Jalan Perintis Kemerdekaan km. 10 Makassar 90245
Telp. : (0411) 585034, 585036 Fax. : (0411) 585868
E-mail : info@pasca.unhas.ac.id <http://.pasca.unhas.ac.id>

Nomor : 1254/UN4.20.1/PL.00.00/2018
Perihal : Permintaan Izin Penggunaan Laboratorium

26 Februari 2019

Yth. **Direktur Utama RSPTN**
Universitas Hasanuddin

Kota Makassar

Dengan hormat disampaikan bahwa mahasiswa Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang tersebut dibawah ini :

Nama : **Fatimah**
Nomor Pokok : P102171004
Program Pendidikan : Magister (S2)
Program Studi : Ilmu Kebidanan

Bermaksud menggunakan Laboratorium Mikrobiologi pada RSPTN Universitas Hasanuddin untuk kepentingan penelitian dalam rangka persiapan penulisan tesis terkait dengan judul "**Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Papaya (*Carica Papaya L*) terhadap Kadar IL 6 pada Tikur Betina (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi Karagenan**".

Sehubungan dengan hal tersebut, mohon kesediaan Bapak/Ibu Dekan untuk memberikan izin kepada mahasiswa tersebut untuk menggunakan Laboratorium yang ada pada RSPTN Universitas Hasanuddin.

Atas perkenan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Publikasi Ilmiah

Prof. Dr. J. Laode Asrul, M.P.
03071988121001

Tembusan Yth:

1. Dekan SPs Unhas "sebagai laporan"
2. Kepala Laboratorium Mikrobiologi RSPTN Universitas Hasanuddin
3. Mahasiswa yang bersangkutan
4. Pertinggal