

**PERBANDINGAN EFEK DIURETIK EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) DENGAN FUROSEMID
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

MERY MARLINA HSB

1608260121

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2020

**PERBANDINGAN EFEK DIURETIK EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) DENGAN FUROSEMID
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan Sarjana
Kedokteran**



Oleh:

MERY MARLINA HSB

1608260121

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2020

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Mery Marlina Hsb
NPM : 1608260121
JudulSkripsi : PERBANDINGAN EFEK DIURETIK EKSTRAK
ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*)DENGAN
FUROSEMID PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan Sebagaimana mestinya.

Medan, 19 Maret 2020



Mery Marlina Hsb

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Mery Marlina Hsb
NPM : 1608260121
Judul : **PERBANDINGAN EFEK DIURETIK EKSTRAK
ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica Papaya L.*)
DENGAN FUROSEMID PADA TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR WISTAR**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,



(dr. Ilham Hariaji, M.Biomed)
NIDN : 0131107901

Penguji 1



(dr. Melviana Lubis, M.Biomed)

Penguji 2



(dr. Aril Rizaldi, Sp. U)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU



(Prof. Dr. H. Gusbakti Rusli, M.Sc., PKK, AIFM., AIFO-K)
NIP/NIDN : 1957081719900311002/0017085703

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU



(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed, AIFO-K)
NIDN. 0109048203

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 12 Mei 2020

KATA PENGANTAR

Assalamua'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan Nabi Besar Muhammad Shallallahu ,alaihiwassalam, yang telah membawa umat dari zaman jahilliyah menuju ke zaman yang penuh dengan ilmu pengetahuan.

Peneliti menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangat sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tua tercinta ayahanda Junaidi dan Ibunda Alm. Rosmaini dan bunda Nurhayati yang telah senantiasa mendoakan, menyayangi, mendukung baik secara moril maupun material sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Adek kandung saya Bella Meliyani hsb, bou saya Halimahtusakdia ,uak saya Mardan Hsb dan Teman hidup saya yang saya cintai Vidi saputra pohan yang selalu mendoakan, menasehati dan menyayangi saya.
3. Prof. dr. H. Gusbakti Rusip, M.Sc.,PKK,AIFM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Ilham Hariaji M, Biomed, selaku pembimbing yang telah berkenan memberikan waktu, ilmu, bimbingan dalam penulisan skripsi ini dengan sangat baik.
5. dr. Melviana Lubis M.biomed, selaku penguji satu yang telah memberi ilmu, koreksi, kritik beserta saran untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. dr. Aril Rizaldi Sp.U, selaku penguji dua yang telah memberikan ilmu, koreksi, kritik beserta saran untuk menyelesaikan skripsi ini.

7. dr. Ance Roslina M.kes, selaku dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan motivasi dan arahan kepada saya.
8. dr. Dian Erisyawanty, M.Kes, Sp.KK, selaku dosen Pembimbing Lapangan yang selalu memberikan motivasi dan arahan kepada saya
9. Sahabat-sahabat saya Mardina Siregar, Afrida yanti adha, Fitria Fadillah siregar, Arnita sitompul, Dita dwinanda, Umy Rahmawati syafaah, Wasiah Harahap, Eninovita, Rizki Kurniawan Hindi Juana Putri Nia Monica P Ginting, Hany Sarah Piliang, Dewi Shinta, Karina Ramadhani, Rada Nurhaliza Salsabilla Raihandanda Bahty , Cahyani Sintia, kak Devita yanti Rada nurhaliza yang telah memberikan dukungan dan membantu untuk menyelesaikan skripsi ini selama saya menempuh pendidikan.
10. Teman satu angkatan yang sudah mendukung saya selama pendidikan terkhusus kelas B 2016 yang sangat saya sayangi
11. Kak Putri selaku laboran biokimia dan bg riski selaku laboran Farmakologi yang selalu membantu saya dalam penelitian ini sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini
12. Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada saya, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak.

Akhir kata, saya berharap Allah Subhanahu WaTa'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dan mendoakan saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembang ilmu.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Medan. 19 Maret 2020
Penulis,

(Mery Marlina Hsb)

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

KARYA TULIS ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Mery Marlina Hsb

NPM 1608260121

Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Demi pengembangan ilmu pengetahuan , menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul:

“Perbandingan Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Dengan Furosemid Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar ”

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media atau formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demi kian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di :

Pada tanggal :

Yang menyatakan,

(Mery Marlina Hsb)

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi masih merupakan salah satu penyakit paling mematikan di Indonesia. Menurut Menteri Kesehatan, hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan TBC, yang mencapai 6,7%. Diuretik adalah obat yang meningkatkan laju aliran urin, tetapi secara klinis diuretik juga berguna untuk meningkatkan laju ekskresi natrium (natriuresis) dan amnion yang ikut keluar bersama urin. **Metode:** penelitian ini menggunakan dengan *posttest with control group design*. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok dengan kelompok 1 dengan Aquadest, kelompok 2 dengan 30 mg Furosemide, kelompok 3 dengan ekstrak daun pepaya I dosis 60 mg dan dosis II ekstrak daun pepaya 90 mg. Data akan dianalisis oleh *Kruskal-wallis* dan *post Hoc Mann-Whitney*. **Hasil:** Ada hubungan antara pemberian ekstrak daun pepaya dengan efek diuretik pada tikus galur Wistar putih, dengan uji *Kruskal-wallis* didapatkan nilai $p < 0.05$. **Kesimpulan:** Pemberian ekstrak daun pepaya memiliki efek diuretik yang kuat pada dosis II (90 mg dalam 2 ml) dimana kandungan ekstrak daun pepaya adalah flavonoid yang memiliki efek diuretik.

Kata Kunci: Diuretik, Flavonoid, Ekstrak Daun Pepaya

ABSTRACT

Background: Hypertension is still one of the deadliest diseases in Indonesia. According to the Minister of Health, hypertension is the number 3 cause of death after stroke and tuberculosis, which reached 6.7%. Diuretics are drugs that increase the flow rate of urine, but also function to increase the speed of excretion of sodium (natriuresis) and amnion that come out with urine. **Method:** this study used a posttest with a control group design. Rats were divided into 4 groups with group 1 with Aquadest, group 2 with 30 mg Furosemide, group 3 with papaya leaf extract I dose 60 mg and dose II papaya leaf extract 90 mg. Data will be analyzed by Kruskal-wallis and post Hoc Mann-Whitney. **Results:** There was a relationship between administration of papaya leaf extract with a diuretic effect in white Wistar rats, with the Kruskal-wallis test p values <0.05 . **Conclusion:** The administration of papaya leaf extract has a strong diuretic effect at dose II (90 mg in 2 ml) while the contents of papaya leaf extract are flavonoids which have a diuretic effect.

Keywords : diuretic, flavonoid, papaya leaf extract

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GRAFIK	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Hipotesa.....	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.4.1 Tujuan umum	3
1.4.2 Tujuan khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi Ginjal.....	5
2.2 Fungsi Ginjal.....	6
2.3 Suplai Darah ke Ginjal	7
2.4 Proses Pembentukan urin	8
2.5 Diuretik	10
2.5.1 Klasifikasi diuretik.....	11
2.5.2 Mekanisme kerja diuretik.....	11
2.5.3 Furosemid	13

2.5.4	Farmakokinetik Furosemid	13
2.5.5	Farmakodinamika Furosemid	14
2.6	Pepaya	15
2.6.1	Definisi	15
2.6.2	Klasifikasi tanaman	16
2.6.3	Deskripsi tanaman	16
2.6.4	Khasiat	17
2.6.5	Kandungan kimia	17
2.7	Ekstraksi	18
2.8	Kerangka Teori	20
2.9	Kerangka Konsep Penelitian	21
BAB 3 METODE PENELITIAN		22
3.1	Rancangan Operasional	22
3.2	Definisi Operasional	22
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian	23
3.3.1	Waktu Penelitian	23
3.3.2	Tempat Penelitian	23
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.4.1	Populasi Penelitian	23
3.4.2	Sampel Penelitian	23
3.4.3	Besar Sampe	24
3.5	Teknik Pengambilan Data	24
3.5.1	Cara pembuatan ekstrak daun pepaya	25
3.5.2	Hewan percobaan	25
3.5.3	Penentuan dosis	26
3.6	Prosedur Penelitian	26
3.6.1	Alat dan Bahan	26
3.6.1.1	Alat	26
3.6.1.2	Bahan	27
3.6.2	Cara Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya	27
2.7	Metode Pengumpulan Data	27
3.8	Pengolahan dan Analisis Data	28
3.8.1	Pengolahan Data	28
3.8.2	Metode Analisis Data	28

3.9 KerangkaKerja	29
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 HasilUji Statistik	30
4.2 Analisa data.....	32
4.3 Pembahasan.....	33
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional	22
Tabel 4.1 Rata-Rata Berat Badan Tikus Tiap Kelompok.....	31
Tabel 4.2 Volume Urin (ml) Tikus Galur Wistar Selama 2 Jam Setelah Pelakuan Diberikan	32
Tabel 4.3 Uji <i>Kruskal-Wallisnon-Parametric test</i>	32
Tabel 4.4 Hasil Uji Pos Hoc Tiap Kelompok.....	33

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1 Grafik volume urine (ml) kumulatif selama 2 jam setelah Perlakuan pada tikus putih jantan galur Wistar	31
--	----

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Lembar Penjelasa
- Lampiran 2 Ethical Clearance
- Lampiran 3 Izin Penelitian
- Lampiran 4 Data Penelitian
- Lampiran 5 Data Statistika
- Lampiran 6 Dokumentasi
- Lampiran 7 Riwayat Hidup Penulis
- Lampiran 8 Artikel

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LatarBelakang

Hipertensi masih menjadi salah satu penyakit yang paling mematikan di Indonesia. Menurut Menkes hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan tuberkulosis, yakni mencapai 6.7% dari populasi kematian pada semua umur di Indonesia. Hipertensi adalah ketika tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mm Hg atau tekanan darah diastolic lebih dari sama dengan 90 mm Hg. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan prevalensi hipertensi secara nasional mencapai 31.7%. Pada kebanyakan pasien dengan hipertensi, terapi obat diperlukan untuk mencapai target tingkat tekanan darah. beta- blocker, *angiotensin-converting-enzyme* (ACE) *inhibitor*, penghambat saluran kalsium, dan *angiotensin-receptor blockers* (ARBs) merupakan pilihan utama pada pasien dengan hipertensi.¹

Diuretik adalah obat-obat yang meningkatkan laju aliran urin, namun secara klinis diuretik juga bermanfaat untuk meningkatkan laju ekskresi natrium (natriuresis). Pada aspek klinis, diuretic digunakan sebagai obat pilihan pertama pada penderita gagal jantung dan hipertensi ringan sampai sedang. Diuretik menurunkan tekanan darah terutama dengan cara mendepleksi simpanan natrium tubuh. Natrium dapat menyebabkan tahanan vascular dengan meningkatkan pembuluh darah dan reaktivitas saraf.²

Furosemid merupakan obat golongan *loop diuretic* berpotensi tinggi yang banyak digunakan dalam aplikasi klinik. Senyawa ini adalah derivat asam

antranilat yang biasanya digunakan untuk terapi pada pasien dengan kondisi hipovolemik. Diantara indikasi penggunaan furosemide adalah kondisi volume *overload* pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Kondisi ini biasanya ditandai dengan adanya edema perifer, edema paru, dan timbulnya hipertensi. Ketiga nya merupakan manifestasi akibat perubahan air dan garam yang terjadi pada pasien PGK terutama pada pasien stadium V atau gagal ginjal stadium akhir.³

Akibat kelemahan yang dimiliki oleh obat furosemid, penggunaan bahan alami sebagai bahan diuretik dikembangkan dan diharapkan memiliki khasiat lebih baik dan lebih biokompatibel sehingga dapat digunakan secara klinis. Hal ini sesuai dengan prioritas dan fokus penelitian kebijakan strategis nasional iptek tentang pengembangan dan penemuan bahan baru dari tanaman tradisional dalam bidang kesehatan.⁴

Pemakaian tanaman obat dalam dekade ini cenderung meningkat sejalan dengan berkembangnya industri jamu atau obat tradisional, farmasi, kosmetik, makanan, dan minuman. Selain murah dan mudah didapat, obat tradisional yang berasal dari tumbuhan pun memiliki efek samping yang jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan obat-obatan kimia. Hal ini disebabkan efek dari obat bersifat alamiah, tidak sekeras efek obat-obatan kimia. Tubuh manusia pun relative lebih mudah menerima obat dari bahan tumbuh-tumbuhan dibandingkan dengan obat kimiawi.⁵

Daun, akar dan kulit batang *Carica papaya* L. mengandung alkaloida, saponin dan flavonoid. Disamping itu daun dan akar juga mengandung polifenol

dan bijinya mengandung saponin. Flavonoid yang terdapat didalam daun pepaya adalah golongan flavonol. Flavonol dapat menyebabkan efek diuresis dengan cara meningkatkan ekskresi elektrolit, seperti ion natrium dan klorida bersama urin.⁵

Berdasarkan uraian diatas, daun pepaya (*Carica papaya L.*) mengandung flavonoid golongan flavonol yang dapat memberikan efek diuresis.⁵

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana perbandingan efek diuresis ekstrak etanol daun pepaya dengan furosemid pada tikus putih jantan ?

1.3 Hipotesa

Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap efek diuretik pada tikus putih jantan galur wistar.

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk membandingkan tingkat kekuatan diuretic ekstrak etanol daun pepaya dibandingkan dengan furosemid pada tikus putih jantan.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran perbedaan kekuatan diuretic ekstrak etanol daun pepaya dibandingkan dengan furosemid pada tikus putih jantan.
2. Untuk mengetahui apakah ada pengaruh ekstrak etanol daun pepaya terhadap diuresis pada tikus putih jantan.

1.5 Manfaat penelitian

1. Penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah mengenai efek diuresis ekstrak daun pepaya pada tikus putih jantan serta Informasi mengenai tingkatan diuresis nya pada tikus putih jantan dibandingkan dengan furosemid.
2. Penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian pada hewan coba yang tingkatannya lebih tinggi

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ berbentuk seperti kacang yang terletak di kedua sisi columna vertebralis. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri karena tertekan ke bawah oleh hati. Kutub atas ginjal sebelah kanan terletak setinggi sela iga kedua belas. Sedangkan kutub atas ginjal sebelah kiri terletak setinggi sela iga kesebelas.⁶

Setiap ginjal pada orang dewasa beratnya kira-kira 150 gram dan kira-kira seukuran kepalan tangan. Sisi medial setiap ginjal merupakan daerah lekukan yang disebut *hilum* tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, suplai saraf, dan ureter. Ginjal dilindungi oleh kapsul fibrosa yang keras untuk melindungi struktur dalamnya yang rapuh.⁶

Potongan longitudinal dari ginjal memperlihatkan dua daerah yang berbeda yaitu korteks di bagian luar dan medulla di bagian dalam. Medula terbagi-bagi menjadi segitiga yang disebut piramid. Dasar dari setiap piramid dimulai pada perbatasan antara korteks dan medula serta berakhir di papilla, yang menonjol ke dalam ruang pelvis ginjal, yaitu sambungan dari ujung ureter bagian atas yang berbentuk corong. Batas luar pelvis terbagi menjadi kantong dengan ujung terbuka yang disebut kalises mayor, yang meluas ke bawah dan terbagi menjadi kalises minor, yang mengumpulkan urin dari tubulus setiap papilla.^{5,6}

Unit kerja fungsional ginjal disebut nefron dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Setiap nefron terdiri dari

1. Glomerulus (sekumpulan kapiler glomerulus) yang dilalui sejumlah besar cairan yang difiltrasi dari darah.
2. Tubulus yang panjang tempat cairan hasil filtrasi diubah menjadi urin dalam perjalanannya menuju pelvis ginjal.

Glomerulus tersusun dari suatu jaringan kapiler glomerulus yang bercabang dan beranastomosis. Kapiler glomerulus dilapisi sel-sel epitel, dan keseluruhan glomerulus dibungkus dalam kapsula Bowman.^{3,5,6}

2.2 Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal yaitu :⁶

1. Ekskresi produk sisa metabolik, bahan kimia asing, obat, dan metabolic hormon.

Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea, kreatinin, asam urat, produk akhir pemecahan hemoglobin, dan metabolit hormon. Ginjal juga membuang sebagian besar toksin dan zat asing yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan, seperti pestisida, obat-obatan, dan zat adiktif makanan.

2. Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit

Ginjal membantu pengaturan konsentrasi ion-ion utama seperti natrium klorida, kalium, dan fosfat.

3. Pengaturan tekanan arteri

Ginjal berperan penting dalam mengatur tekanan arteri jangka panjang dengan mengekskresikan sejumlah natrium dan air.

4. Pengaturan keseimbangan asam-basa

Ginjal mengatur keseimbangan asam-basa dengan cara mengekskresikan asam dan mengatur penyimpanan cairan tubuh. Ginjal merupakan satu-satunya organ untuk membuang tipe-tipe asam tertentu dari tubuh, seperti asam sulfur dan asam fosfat yang dihasilkan dari metabolisme protein.

5. Sintesis glukosa

Ginjal menyintesis glukosa dari asam amino dan perkusor lainnya selama masa puasa yang panjang, proses ini di sebut *sintesis glukosa*.

2.3 Suplai Darah ke Ginjal

Ginjal diperfusi oleh sekitar 1.200 ml darah per menit-suatu volume yang sama dengan 20 % sampai 25 % curah jantung (5.000 ml per menit). Lebih dari 90 % darah yang masuk keginjal didistribusikan ke korteks, sedangkan sisanya didistribusikan ke medula.⁴

Darah masuk keginjal langsung dari percabangan aorta abdominalis, yaitu arteri renalis. Setelah masuk kedalam ginjal, arteri renalis kemudian bercabang-cabang secara progresif membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis, dan arteriol aferen, yang menuju kapiler glomerulus. Ujung distal kapiler pada setiap glomerulus bergabung untuk membentuk arteriol eferen yang membawa darah menjauh dari glomerulus, yaitu menuju jaringan kapiler kedua yang disebut kapiler peritubular. Kapiler ini mengosongkan isinya kedalam

pembuluh sistem vena dan secara progresif membentuk vena interlobularis, vena arkuata, vena interlobaris, dan vena renalis yang meninggalkan ginjal.^{4,6}

2.4 Proses Pembentukan Urin

Urine adalah hasil sisa metabolisme yang diekskresikan oleh ginjal kemudian dikeluarkan dari dalam tubuh melalui system perkemihan (urinaria). Urine mengandung zat-zat yang sudah tidak diperlukan lagi oleh tubuh, sehingga harus dikeluarkan karena bias meracuni tubuh.⁷

Pembentukan urine terdiri dari tiga proses yaitu filtrasi (penyaringan), reabsorpsi (penyerapan kembali), dan augmentasi (pengumpulan) atau sekresi.

1. Filtrasi (penyaringan)

Setiap ginjal memiliki sekitar satu juta nefron, yang merupakan tempat pembentukan urin. Pada waktu tertentu, sekitar 20 persen dari darah akan melalui ginjal untuk disaring sehingga tubuh dapat menghilangkan zat-zat sisa metabolisme dan menjaga keseimbangan cairan, pH darah, dan kadar darah. Bagian pertama dari proses pembentukan urine adalah filtrasi yaitu proses penyaringan darah yang mengandung zat sisa metabolisme yang dapat menjadi racun untuk tubuh. Filtrasi terjadi di badan Malpigi yang terdiri dari glomerulus dan kapsul Bowman. Glomerulus menyaring air, garam, glukosa, asam amino, urea dan limbah lainnya untuk melewati kapsul Bowman. Hasil filtrasi ini menghasilkan urine primer. Urine primer termasuk urea di dalamnya, yang dihasilkan dari amonia yang terkumpul ketika hati memproses asam amino dan disaring oleh glomerulus.^{7,8}

2. Reabsorpsi

Sekitar 43 galon cairan melewati proses filtrasi, tetapi sebagian besar diserap kembali sebelum dikeluarkan dari tubuh. Reabsorpsi terjadi ditubulus proksimal nefron, lengkung Henle (*loop of Henle*), tubulus distal dan tubulus proksimal. Air, glukosa, asam amino, natrium, dan nutrisi lainnya diserap kembali kealiran darah di kapiler yang mengelilingi tubulus. Air bergerak melalui proses osmosis, yaitu pergerakan air dari area konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah. Hasil pada proses pembentukan urine ini adalah urine sekunder. Biasanya semua glukosa diserap kembali. Namun, pada orang dengan diabetes, kelebihan glukosa tetap bertahan dalam filtrat. Natrium dan ion-ion lain diserap kembali secara tidak lengkap, dengan proporsi yang lebih besar tersisa dalam filtrate ketika lebih banyak dikonsumsi dalam makanan, menghasilkan konsentrasi darah yang lebih tinggi. Hormon mengatur proses transport aktif di mana ion seperti natrium dan fosfor diserap kembali.^{7,8}

3. Sekresi atau Augmentasi

Sekresi adalah tahap terakhir dalam pembentukan urin, yaitu ketika urin akhirnya dibuang. Beberapa zat mengalir langsung dari darah di sekitar tubulus distal (*distal convoluted tubule*) dan tubulus pengumpul (*collecting tubule*) ketubulus tersebut. Sekresi alias pembuangan ion hydrogen melalui proses ini adalah bagian dari mekanisme tubuh untuk menjaga pH yang tepat, atau keseimbangan asam dan basa tubuh. Ion kalium, ion kalsium, dan amonia juga dibuang pada tahap ini, seperti beberapa obat. Ini supaya komposisi kimia darah tetap seimbang dan normal. Prosesnya terjadi dengan meningkatkan pembuangan

zat seperti kalium dan kalsium ketika konsentrasi tinggi dan dengan meningkatkan reabsorpsi dan mengurangi sekresi ketika tingkatnya rendah. Urine yang dibuat oleh proses ini kemudian mengalir ke bagian tengah ginjal yang disebut pelvis ginjal, kemudian terus mengalir ke ureter dan kemudian tersimpan di kandung kemih. Dari kandung kemih, urin selanjutnya mengalir ke uretra dan akan dibuang keluar saat buang air kecil.^{7,8}

2.5 Diuretik

Diuretik adalah obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin. Istilah diuresis mempunyai dua pengertian, pertama menunjukkan adanya penambahan volume urin yang diproduksi dan yang kedua menunjukkan jumlah pengeluaran (kehilangan) zat-zat terlarut dan air. Fungsi utama diuretic adalah untuk memobilisasi cairan edema, yang berarti mengubah keseimbangan cairan sedemikian rupa sehingga volume cairan ekstra sel kembali menjadi normal.⁹

Diuretik berperan dalam penurunan tekanan darah yang terjadi setelah penggunaan senyawa ini berlangsung 2 fase. Penurunan tekanan darah mula-mula terjadi akibat peningkatan ekskresi natrium. Konsentrasi ion natrium terjadi penurunan akibatnya volume plasma dan volume menit jantung akan turun, sebaliknya tekanan perifer (secara reflektoris) tidak terlalu naik. Pada fase kedua, volume plasma akan dinormalkan kembali. Penurunan tekanan darah pada fase ini kemungkinan terutama disebabkan oleh kurangnya kandungan natrium dalam dinding pembuluh darah. Tetapi pada umumnya yang digunakan dalam menangani hipertensi adalah dengan menggunakan obat-obatan sintetis seperti furosemid.¹⁰

2.5.1 Klasifikasi Diuretik

Pada dasarnya terdapat 3 kelompok diuretik yang dibagi berdasarkan struktur dan mekanisme kerja, yaitu :

1. Diuretik tiazid

Diuretik tiazid bekerja pada ansa henle asenden tebal dan awal tubulus distal dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan klorida. Contoh dari diuretic tiazid adalah klorotiazid, hidroklorotiazid, klortalidon, indapamid.

2. Diuretik loop

Diuretik loop lebih kuat dari diuretic tiazid dan bekerja pada ansa henle asenden tebal dengan cara menghambat reabsorpsi klorida contoh dari diuretik loop adalah furosemid, bumetanid, asam etakrinat, dan torsemid

3. Diuretik hemat kalium

Diuretik hemat kalium sering kali digunakan dalam kombinasi dengan diuretik lain untuk membantu mempertahankan keseimbangan kalium. Contoh dari diuretic hemat kalium adalah antagonis aldosteron, triamteren dan amilorid.¹⁰

2.5.2 Mekanisme Kerja Diuretik

Diuretik menurunkan tekanan darah terutama dengan cara mendepleksi simpanan natrium tubuh. Natrium tubuh dapat menyebabkan tahanan vascular dengan meningkatkan tekanan pembuluh darah dan reaktivitas saraf.¹⁰

Diuretik mempunyai tempat kerja spesifik, yaitu:¹⁰

1. Tubulus Proximal

Ultrafiltrat mengandung sejumlah besar garam yang di reabsorpsi kurang lebih 70% antara lain ion natrium dan air, begitu pulak glukosa dan ureum diuretic bekerja disini dengan cara merintang reabsorpsi air dan juga natrium

2. Lengkungan Henle

Dibagian menaik dari lengkungan henle kurang lebih 25% dari semua ion klorida yang telah di filtrasi direabsorpsi secara aktif di susul reabsorpsi secara pasif dari natrium dan kalium tetapi tanpa air hingga filtrate menjadi hipotonis. Diuretic bekerja terutama dengan merintang transport klorida dan reabsorpsi Natrium pengeluaran kalium dan air jugak di perbanyak.

3. Tubulus Distal

Dibagian pertama segmen ini natrium di reabsorpsi secara aktif tanpa air hingga filtrate menjadi lebih cair dan hipotonis. Senyawa tiazid dan klortalidon bekerja di tempat ini dengan memperbanyak eksresi natrium dan kalsium sebesar 5-10% dibagian kedua segmen ini ion natrium ditukar dengan ion kalium atau NH_4 , proses ini dikendalikan oleh hormone aldosterone antagonis aldosteron dan zat-zat penghemat kalium (amilorida, triamteren) bekerja di sini dan mengakibatkan eksresi natrium (kurang dari 5%) dan retensi kalium

4. Saluran Pengumpul

Hormon antidiuretik (vasopresin) dari hipofisis bekerja disini dengan Jalan memengaruhi permeabilitas bagi air darisel-sel saluran ini.¹⁰

2.5.3 Furosemid

Furosemid merupakan obat golongan *loop diuretic* berpotensi tinggi yang banyak digunakan dalam aplikasi klinik. Senyawa ini adalah derivat asam tranilat yang biasanya digunakan untuk terapi pada pasien dengan kondisi hipovolemik. Diantara indikasi penggunaan furosemide adalah kondisi volume *overload* pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Kondisi ini biasanya ditandai dengan adanya edema perifer, edema paru, dan timbulnya hipertensi. Ketiganya merupakan manifestasi akibat perubahan air dan garam yang terjadi pada pasien PGK terutama pada pasien stadium V atau gagal ginjal stadium akhir.³

2.5.4 Farmakokinetik Furosemid

Furosemid cukup cepat diserap dari saluran pencernaan bioavailabilitas telah dilaporkan sekitar 60% sampai 70%, tetapi penyerapan adalah variabel yang tidak menentu. Waktu paruh furosemid pada keadaan normal sekitar 2 jam meskipun berkepanjangan pada neonatus dan pada pasien dengan gangguan ginjal dan hati. Sekitar 50% dari dosis furosemide yang diekskresikan tidak berubah, sisanya akan dikongjugasi asam glukuronat di ginjal. Oleh karena itu, pada pasien dengan gagal ginjal, waktu paruh plasma furosemide menjadi panjang karena ekskresi urin dan kongjugasi di ginjal berkurang. Konsentrasi plasma berada pada range 1-400 mg/mL dan 91-99 % terikat protein plasma pada individu yang sehat. Rata-rata fraksi tak terikat 2,3-4,1% pada konsentrasi terapeutik. Kadar maksimal dalam darah dicapai 0,5-2 jam, setelah pemberian secara oral.¹¹

dikarenakan efek pemberian furosemide secara oral sudah muncul 30-60 menit.

Furosemide terutama diekskresikan dalam urin, sebagian besar tidak berubah. Sekitar 50% dari dosis oral dan 80% dari infus atau dosis intramuscular (IM) diekskresikan dalam urin dalam waktu 24 jam; 69-97% dari jumlah ini diekskresikan dalam 4 jam pertama. Pada pasien dengan gangguan ginjal tanpa penyakit hati, klirens non renal furosemide meningkat hingga 98% dan obat ini dibersihkan dalam waktu 24 jam. Sisa obat tersebut tereliminasi oleh mekanisme nonrenal termasuk degradasi dalam hati dan ekskresi obat tidak berubah di feces. Furosemid melintasi barrier plasenta dan didistribusikan ke dalam ASI. Klirens furosemide tidak meningkat pada hemodialisis, dengan kata lain furosemide tidak terdialisis. Dapat terjadi perbedaan onset kerja atau timbulnya efek setelah penggunaan obat. Hal ini biasanya bergantung pada bentuk sediaan. Diuresis oral : 30-60 Menit, IM : 30 Menit, IV : 5 menit. Durasi atau lamanya efek diuresis berkerja ditubuh adalah : Pada sediaan oral 6-8 jam, sedangkan sediaan IV : 2 jam. Reabsorpsinya dari usus hanya lebih kurang 50%.¹¹

2.5.5 Farmakodinamika Furosemid

Mekanisme kerja furosemide tidak sepenuhnya dipahami Furosemid bekerja terutama dengan menghambat reabsorpsi aktif ion klorida dilengkung Henle. Ekskresi dari beberapa elektrolit akan meningkat yaitu natrium, klorida, kalium, hidrogen, kalsium, magnesium, amonium, bikarbonat, dan mungkin fosfat. Ekskresi klorida melebihi dari natrium dan ada pertukaran elektrolit natrium dengan kalium yang mengarah pada ekskresi besar kalium. Mekanisme

tersebut menghasilkan osmolalitas rendah pada medula sehingga menghambat reabsorpsi air oleh ginjal. Ada kemungkinan bahwa furosemide juga dapat bertindak di lokasi yang lebih proksimal.¹¹

Furosemid telah terbukti meningkatkan aktivitas plasma-renin, konsentrasi plasma-noradrenalin, dan konsentrasi plasma-arginin- vasopressin. Perubahan dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron dapat berperan dalam perkembangan toleransi akut. Furosemide meningkatkan konsentrasi prostaglandin ginjal tetapi tidak diketahui apakah hal ini disebabkan peningkatan sintesis atau penghambatan degradasi atau keduanya. Prostaglandin muncul untuk menengahi aksi diuretik/natriuretik. Efek utama tampak perubahan dalam hemodinamik ginjal selanjutnya dapat dilihat dengan peningkatan dalam elektrolit dan ekskresi cairan.¹¹

Respon diuretic furosemide berhubungan dengan konsentrasinya dalam urin, bukan dalam plasma. Furosemid dikirim ke tubulus ginjal oleh pompa asam organik non-spesifik dalam tubulus proksimal. Dalam beberapa kasus asupan natrium mungkin cukup untuk mengatasi efek diuretik, dan membatasi asupan sodium.¹¹

2.6 Pepaya

2.6.1 Definisi

Tanaman pepaya adalah tanaman yang tumbuh di daerah tropis. Di Indonesia tanaman pepaya umumnya tumbuh menyebar dari dataran rendah sampai dataran tinggi, yaitu pada ketinggian 1000 m di atas permukaan air laut.

Tanaman papaya mudah tumbuh di lingkungan dengan suhu 24°C sampai 25°C, dengan pH ideal 6,0, pada tanah kering dan banyak sinar matahari.¹²

2.6.2 Klasifikasi Tanaman

Divisi : Spermatophyte

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Bangsa : Cistales

Suku : Caricaceae

Marga : Carica

Jenis : *Carica papaya L.*¹³

2.6.3 Deskripsi Tanaman

Habitus : Perdu, tinggi ±10 m.

Batang : Tidak berkayu, silindris, berongga, putihkasar.

Daun : Tunggal, bulat, ujung runcing, tepi bergerigi,
Pertulangan menjari diameter 25-75 cm, panjang Tangkai
25-100 cm, hijau.

Bunga : Tunggal, Bentuk bintang,diketiak daun, berkelamin satu
atau berumah dua.Bunga jantan terletak pada tanda yang
serupa malai,kelopak kecil, kelapa sari bertangkai pendek
atau duduk,kuning,mahkota bentuk terompet, tepi
bertanjuk lima/bertabung panjang, putih kekuningan bunga
betina berdiri sendiri, mahkota lepas kepala putih, duduk,
bakal buah beruang satu, putih kekuningan.

- Buah : Buni, bulat memanjang, berdaging, masih muda Hijau setelah muda jingga
- Biji : Bulat atau memanjang, kecil, bagian luar dibungkus selaput yang berisi cairan, masih muda Putih Setelah tua hitam.
- Akar : Tunggang, bercabang, putih kekuningan.¹³

2.6.4 Khasiat

Tanaman ini mempunyai banyak manfaat dan kegunaan serta telah digunakan secara tradisional untuk arthritis dan reumatik di Indonesia dan infeksi pernapasan di Mauritius, Meksiko, dan Filipina, kanker di Australia dan Meksiko, konstipasi dan laksatif di Honduras, Panama dan Trinidad, untuk kasus tumor (uterus) di Ghana dan Nigeria, serta kasus sifilis di Afrika.

Daun *Carica papaya L.* berkhasiat sebagai obat malaria dan menambah nafsu makan. Akar dan bijinya berkhasiat sebagai obat cacing, getah buahnya berkhasiat sebagai obat memperbaiki pencernaan. Untuk obat malaria dipakai ± 100 gram daun segar *Carica papaya L.* dicuci lalu di tumbuk, sampai lumat, ditambah 1 gelas air matang, diperas dan disaring. Hasil saringan di minum sekaligus.¹³

2.6.5 Kandungan Kimia

Daun akar dan kulit batang *Carica papaya L.* mengandung alkaloida, saponin dan flavonoida. Flavonid yang terdapat didalam daun papaya adalah golongan flavonol.

Kebanyakan tumbuhan yang mengandung flavonoid mempunyai efek diuretic. Selain itu flavonoid juga mempunyai efek anti tumor, antibakterial, atau anti fungal. Flavonoid menyebabkan peningkatan ekskresi elektrolit, seperti ion natrium dan klorida bersama urin. flavonoid cukup stabil pada pemanasan sampai 100°C selama lebih dari 30 menit.¹³

2.7 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat dari campurannya dengan menggunakan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya. Secara garis besar, proses pemisahan secara ekstraksi terdiri dari tiga langkah dasar yaitu.¹⁴

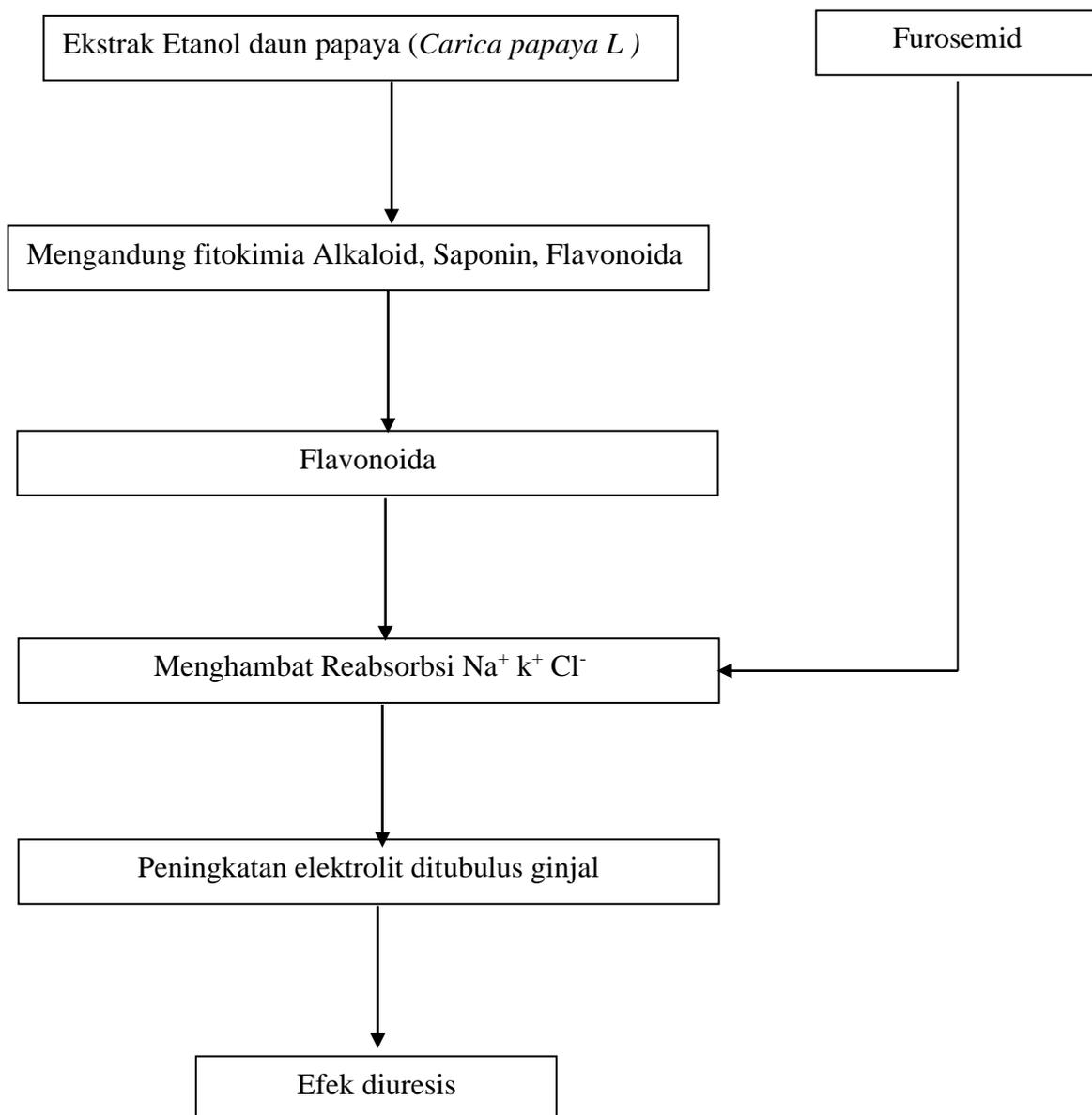
1. Penambahan sejumlah massa pelarut untuk dikontakkan Dengan sampel, biasanya melalui proses difusi.
2. Zat terlarut akan terpisah dari sampel dan larut oleh pelarut Membentuk fase ekstrak.
3. Pemisahan fase ekstrak dengan sampel.

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan dengan menggunakan penyari tertentu. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hamper semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian, hingga memenuhi baku yang ditetapkan.¹⁴

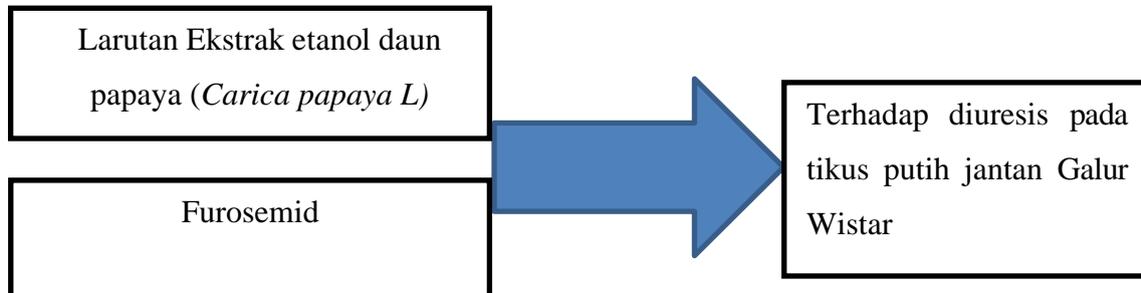
Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Bahan-bahan aktif seperti senyawa anti mikroba dan antioksidan yang terdapat pada tumbuhan pada umumnya diekstrak dengan pelarut. Pada proses ekstraksi dengan pelarut, jumlah dan jenis senyawa yang masuk kedalam cairan pelarut sangat ditentukan oleh jenis pelarut yang digunakan dan meliputi dua fase yaitu fase pembilasan dan fase ekstraksi. Pada fase pembilasan, pelarut membilas komponen-komponen isi sel yang telah pecah pada proses penghancuran sebelumnya. Pada fase ekstraksi, mula-mula terjadi pembengkakan dinding sel dan pelonggaran kerangka selulosa dinding sel sehingga pori-pori dinding sel menjadi melebar yang menyebabkan pelarut dapat dengan mudah masuk kedalam sel. Bahan isi sel kemudian terlarut kedalam pelarut sesuai dengan tingkat kelarutannya lalu berdifusi keluar akibat adanya gaya yang ditimbulkan karena perbedaan konsentrasi bahan terlarut yang terdapat di dalam dan di luar sel.¹⁴

Ekstraksi secara umum dapat digolongkan menjadi dua yaitu ekstraksi padat cair dan ekstraksi cair-cair. Pada ekstraksi cair-cair, senyawa yang dipisahkan terdapat dalam campuran yang berupa cairan, sedangkan ekstraksi padat-cair adalah suatu metode pemisahan senyawa dari campuran yang berupa padatan.¹⁴

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep Penelitian



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimen dengan rancangan *post-test with control group design*.

3.2 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Ekstra ketanol daun pepaya	Ekstrak yang diperoleh dengan melakukan ekstraksi 5 kg daun pepaya dan dilarutkan dengan etanol 700 ml untuk maserasi dan kemudian dimasukkan kedalam percolator sambil menambah etanol hingga selalu terdapat cairan penyari dan kemudian diuapkan dengan vacuum evaporator sehingga didapatkan ekstrak kental daun pepaya 500 gram sedangkan kandungannya 305 mg/ml	Timbangan dan <i>beaker glass</i>	Miligram	Numerik
2	Volume urin tikus putih jantan	Volume urin tikus putih jantan adalah banyaknya urin yang dikeluarkan oleh tikus putih jantan setelah pemberian ekstrak etanol daun pepaya yang diukur dengan menampung urin tikus putih jantan selama 2 jam.	<i>Injection spuit (cc)</i>	Milliliter	Numerik
3.	Furosemid	Furosemide adalah obat golongan diuretik yang digunakan untuk membuang cairan atau garam berlebih di dalam tubuh melalui urine dan meredakan pembengkakan yang disebabkan oleh gagal jantung, penyakit hati, penyakit ginjal, atau kondisi terkait furosemid yang digunakan adalah 120 ml dalam bentuk larutan oral	<i>Injection spuid (cc)</i>	Miligram	Numerik

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan dari bulan Oktober 2019 sampai Februari 2020.

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi yang diteliti meliputi tikus putih jantan galur wistar dewasa berusia >3 bulan, yang diperoleh dari Unit Pengelolahan Hewan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus galur wistar putih (*Rattus novergicus*) yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan
- b. Berumur 8-12 minggu
- c. Berat badan 275-400 gr
- d. Tikus dengan kondisi aktif dan sehat
- e. Tikus belum pernah digunakan sebagai sampel penelitian sebelumnya
- f. Tidak terdapat kelainan anatomis

2. Kriteria Drop of Sample

- a. Tikus yang tidak aktif saat dilakukan adaptasi
- b. Tikus yang mati tiba-tiba saat adaptasi
- c. Tikus yang mengalami reaksi alergi seperti diare saat dilakukan perlakuan.

3.4.3 Besar Sampel

Penentuan besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer yaitu :

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

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah hewan coba tiap kelompok

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

$$3n-3 \geq 15$$

$$n \geq 18/3$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan hasil perhitungan diatas, maka jumlah sampel penelitian pada tiap kelompok minimal 6 ekor tikus. Jadi, total sampel yang digunakan adalah sebanyak 24 ekor tikus galur Wistar putih (*Rattus norvegicus*) dengan tiap kelompok diberi 2 ekor cadangan. Total sample yang digunakan 32 tikus galur Wistar.

3.5. Teknik Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan dengan cara ekperimental kepada tikus putih jantan galur Wistar.

3.5.1 Cara Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya

Persiapan bahan baku yaitu daun pepaya dikumpulkan, daun – daun tersebut dicuci hingga bersih, kemudian dikering anginkan. Setelah itu dihaluskan dengan belender sampai menjadi serbuk kering. Serbuk kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Sediaan daun pepaya yang sudah dihaluskan selanjutnya direndam dengan etanol selama 24 jam. Filtrat daun pepaya dipekatkan dengan *rotary evaporator* RE 300 dan didapatkan ekstrak yang kental dalam bentuk pasta. Ekstrak kental daun pepaya yang dihasilkan kemudian diencerkan dengan menambahkan aquades.¹⁵

3.5.2 Hewan Percobaan

Hewan coba adalah 32 ekor tikus jantan dewasa umur kurang 8-12 minggu dengan berat 275-400g. Tikus yang memenuhi kriteria diaklimatisasi selama 1 minggu di laboratorium dengan cara dikandangkan, diberi pakan standar dan minum, setelah 1 minggu di adaptasi di laboratorium, Tikus di pisahkan menjadi 4 kelompok yang di pilih secara acak untuk di beri masing-masing perlakuan tiap kelompok.¹⁶

Sampel penelitian ini dibagi atas 4 kelompok dengan rincian sebagai berikut :

1. Kelompok I : Tikus diberi larutan aquades 5cc sebagai kontrol negatif
2. Kelompok II : Tikus putih diberi furosemide 30 ml yang dilarutkan
Dalam aquades Sebagai kontrol positif
3. Kelompok III : Tikus Putih diberi ekstrak daun pepaya dosis 1 60mg
dalam 2 ml larutan
4. Kelompok IV : Tikus putih diberi ekstrak daun pepaya dosis 2 90 mg

dalam 2 ml larutan

5. Ukur volume urine yang tertampung selama 2jam.
6. Volume air minum pada akhir pengamatan diukur untuk mengontrol pemberian cairan ke dalam tubuh hewan.

3.5.3 Penentuan Dosis

Tikus galur Wistar dibagi menjadi kelompok perlakuan yang pertama kelompok negatif tikus diberikan larutan aquades 5cc sebagai kontrol negatif, yang kedua kelompok positif tikus diberikan furosemid 30 ml dalam bentuk larutan oral yang dilarutkan dalam aquades sebagai kontrol positif, kelompok yang ketiga tikus diberikan ekstrak daun pepaya dengan dosis pertama 60 mg dalam 2 ml larutan, kelompok yang keempat tikus diberikan ekstrak daun pepaya dengan dosis kedua 90 mg dalam 2 ml larutan.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Alat dan Bahan

3.6.1.1 Alat

1. Kandang Metabolik : Kandang uji diuretik untuk tikus putih
2. Kandang tikus : Tempat pemeliharaan hewan tikus sebelum dilakukan penelitian
3. Timbangan hewan : Untuk mengetahui berat badan tikus
4. *Stopwatch* : Untuk mengetahui waktu pengukuran volume urin tikus
5. *Bekker galss* : Untuk tempat ekstrak daun pepaya

6. Spuit pencekok : Untuk memasukkan sampel ke tikus putih peroral
7. *Injection spuit* : Untuk mengukur volume hasil uji diuretik
8. Kantong plastik : Untuk menampung urin hasil penelitian
9. Masker
10. Sarung tangan

3.6.1.2 Bahan

1. Furosemid : yang digunakan untuk kontrol positif dengan dosis 120 ml dalam bentuk larutan oral.
2. Ekstrak daun pepaya yang di buat di laboratorium penelitian
3. Larutan aquades sebagai kontrol negative.

3.6.2 Cara Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya

Persiapan bahan baku yaitu daun pepaya dikumpulkan, daun – daun tersebut dicuci hingga bersih, kemudian dikering anginkan. Setelah itu dihaluskan dengan belender sampai menjadi serbuk kering. Serbuk kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96%. serbuk daun pepaya direndam dengan etanol selama 24 jam. Filtrat daun pepaya dipekatkan dengan *rotary evaporator* RE 300 dan didapatkan ekstrak yang kental dalam bentuk pasta. Ekstrak kental daun pepaya yang dihasilkan kemudian diencerkan dengan menambahkan aquades.¹⁵

3.7 Metode Pengumpulan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer, yang mana data ini diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan secara langsung oleh peneliti.

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Adapun langkah –langkah pengolahan data meliputi:

1. *Editing*

Dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data

2. *Coding*

Data yang telah terkumpul dan dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya kemudian diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah dengan program komputer

3. *Entry*

Data yang telah di bersihkan kemudian dimasukkan ke dala program komputer

4. *Data Cleaning*

Pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan ke dalam program komputer guna menghindari terjadinya kesalahan dalam memasukkan data.

5. *Saving*

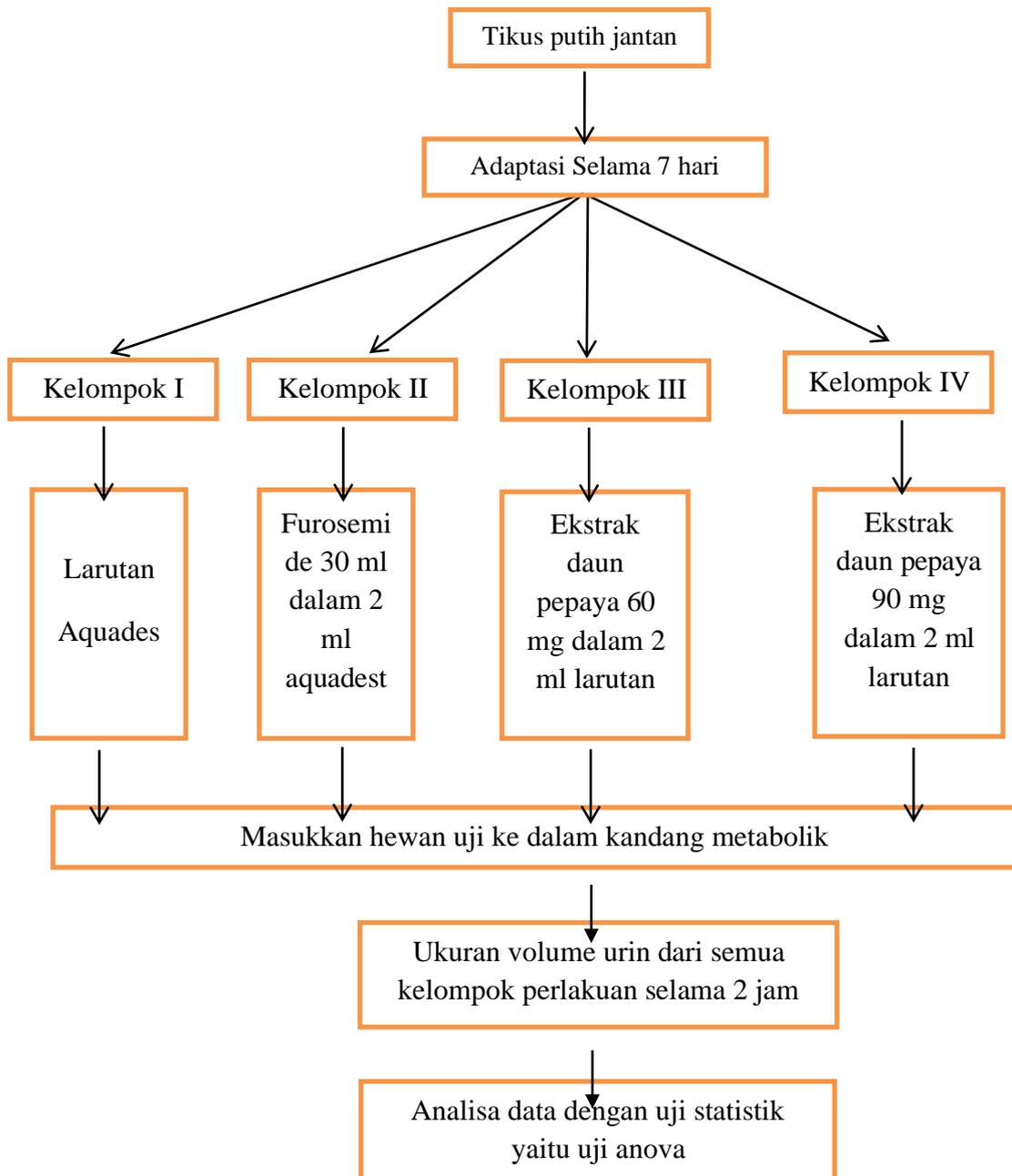
Penyimpanan data untuk siap dianalisis

3.8.2 Metode Analisis Data

Data dari hasil pengamatan urin yang telah dikumpulkan. Analisis data dilakukan pada data hasil pengukuran volume urin. Tahap pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas data. Jika data yang diperoleh bedistribusi normal dan homogen, akan di lakukan uji ANOVA. Bila tedapat perbedaan, akan di lakukan uji Post Hoc untuk melihat perbedaan antar kelompok kontrol dan masing-masing perlakuan. Jika data tidak berdistribusi normal atau tidak homogen, maka

di lakukan uji Kruskal Wallis. Untuk melihat perbedaan antar dua kelompok digunakan uji Mann Whitney.

3.9 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

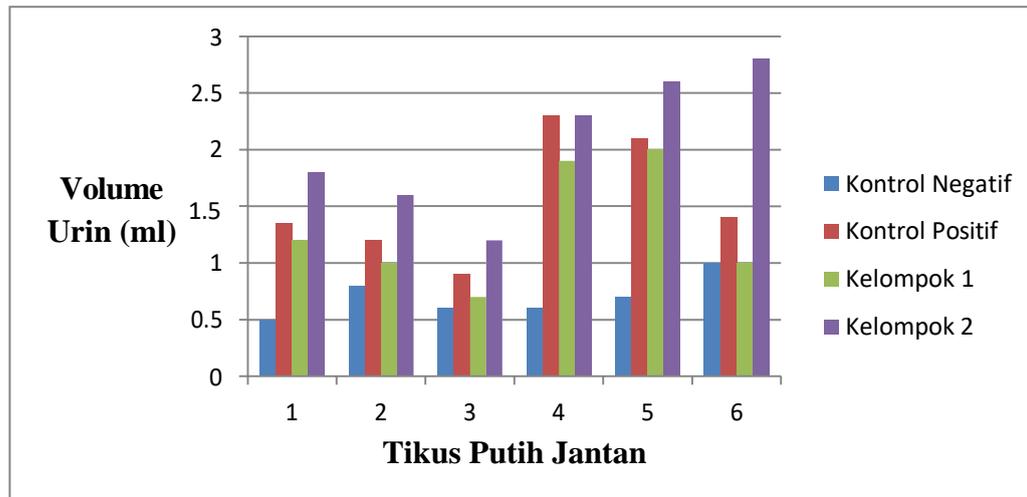
4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini mendapat persetujuan etik kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No: 383/ KEPK/ FKUMSU/ 2020 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen analitik dengan metode *Posttest Only with Control Group Design*. Pengukuran dilakukan dengan melihat efek antara ekstrak daun pepaya dengan furosemid pada tikus jantan putih galur Wistar.

Tabel 4.1 Rata-Rata Berat Badan Tikus Tiap Kelompok

No	Kelompok	Rata-Rata Berat Baadan (gram)
1	Kelompok I	183.475
2	Kelompok II	162.033
3	Kelompok III	163.600
4	Kelompok IV	172.679

Grafik dibawah ini menunjukkan volume urin kumulatif setelah perlakuan pada tikus



Grafik. 4.1 Grafik volume urine (ml) kumulatif selama 2 jam setelah perlakuan pada tikus putih jantan galur Wistar

Tabel 4.2 Volume Urin (ml) Tikus Galur Wistar Selama 2 Jam Setelah Perlakuan Diberikan

No	Perlakuan	Volume Urine Kumulatif (ml),						Rata-Rata± SD
		1	2	3	4	5	6	
1	Larutanaquades 5cc	0.5	0.8	0.6	0.6	0.7	1	0.7 ± 0.17889
2	Furosemide 30 ml	1.35	1.2	0.9	2.3	2.1	1.4	1.5417 ± 0.54260
3	Ekstrakdaunpepa yadosis 1 60 mg dalam 2 ml larutan	1.2	1	0.7	1.9	2	1	1.30 ± 0.52915
4	Ekstrak daun pepaya dosis 2 90 mg dalam 2 ml larutan	1.8	1.6	1.2	2.3	2.6	2.8	2.05 ± 0.61887

4.2 Analisa Data

Dari Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas dimana didapatkan tidak berdistribusi normal. Selanjutnya data akan dianalisis dengan menggunakan uji *non-parametric* yaitu *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.3 Uji *Kruskal-Wallisnon-parametric test*

	K2	K3	K4
Asym. Sig	.000	.002	.001

Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallisnon-parametric test*, didapatkan $p \leq 0.05$ yang bermakna bahwa terdapat hubungan antara pemberian furosemid dan ekstrak daun pepaya terhadap efek diuretik pada tikus putih jantan. Selanjutnya, dilakukan uji *pos hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan tiap dosis ekstrak daun pepaya antara dosis 60 mg dalam 2 ml atau 90 mg dalam 2 ml.

Tabel 4.4 Hasil Uji Pos Hoc Tiap Kelompok

	Perlakuan	N	Asym Sig.	Penilaian
K1	K2, K3, dan K4	24	P<0.05	Berbeda Bermakna
K2	K1 dan K4	26	P<0.05	Berbeda Bermakna
	K3	6	P≥0.05	Tidak Berbeda Bermakna
K3	K1 dan K4	16	P<0.05	Berbeda Bermakna
	K2	8	P≥0.05	Tidak Berbeda Bermakna
K4	K1, K2 dan K3	24	P<0.05	Berbeda Bermakna

1. Kelompok I (K1) : Tikus diberi larutan aquades 5cc sebagai Kontrol negatif
2. Kelompok II (K2) : Tikus putih diberi furosemide 30 ml yang dilarutkan didalam aquades sebagai kontrol positif
3. Kelompok III (K3) : Tikus Putih diberi ekstrak daun pepaya dosis 1 (60 mg dalam 2 ml larutan)
4. Kelompok IV (K4) : Tikus putih diberi ekstrak daun pepaya dosis 2 (90 mg dalam 2 ml larutan)

Dari hasil diatas didapatkan K1 terhadap K3, K4 dengan nilai $P<0.05$ dimana terdapat berbeda bermakna yang artinya terdapat efek diuretik pada kelompok K3 dan K4 dibandingkan dengan K1. Pada K2 dengan K3 didapatkan hasil $P\geq 0.05$ dimana tidak terlihat perbedaan efek diuretik antara kelompok K2 dengan K3.

4.3 Pembahasan

Penelitian ini dimana menggunakan waktu dua jam setelah diberi perlakuan tiap masing-masing kelompok. Pada penelitian Ainayah R (2016) dimana efek furosemid muncul 30 menit sampai 1 jam setelah pemberian dosis

oral, konsentrasi puncak pada 1 sampai 2 jam, dan berlangsung selama 4 sampai 6 jam. Sedangkan pada penelitian Boffill *et al.* (2019), dimana efek diuretik muncul pada 30 menit pertama setelah pemberian ekstrak etanol daun pepaya. Hasil penelitian Boffill *et al.* didapatkan peningkatan urin 30 menit awal jika dibandingkan dengan kontrol negatifnya.^{17, 18}

Hasil penelitian ini menunjukkan pada kelompok I dibandingkan dengan kelompok III dan IV yang diberikan ekstrak etanol daun pepaya, memiliki perbedaan volume yang signifikan, dimana hasil rata-rata volume urin kelompok I adalah 0,7 ml, volume urin kelompok III (60 mg dalam 2 ml larutan) adalah 1,30 ml dan volume urin kelompok III (90 mg dalam 2 ml larutan) adalah 2,05 ml. Pada kelompok II dengan pemberian furosemid dimana rata-rata volume urin adalah 1,54 ml, dimana hasil volume urine (pemberian furosemid) yaitu 1,30 ml, hasil ini lebih banyak dibandingkan dengan kelompok III. Sedangkan pada kelompok IV tampak hasil urin lebih banyak yaitu 2,05 ml dibandingkan dengan pemberian furosemid. Dimana semakin tinggi dosis ekstrak etanol daun pepaya efek diuresis yang dihasilkan akan semakin besar. Sehingga ekstrak etanol daun pepaya bersifat diuretik.

Dimana penelitian Berdasarkan hasil penelitian Isnania *et al* didapatkan mulai terjadi peningkatan volume urin pada jam ke dua setelah pemberian ekstrak etanol biji pepaya, dan volum urin terus mengalami peningkatan sampai 6 jam setelah pemberian ekstrak etanol biji pepaya. Peningkatan volume urin disebabkan oleh adanya kandungan alkaloid yang berperan dalam meningkatkan volume urin (diuresis). Alkaloid bekerja langsung pada tubulus dengan cara meningkatkan

ekskresi Na^+ dan Cl^- . Dengan meningkatnya ekskresi Na^+ juga akan meningkatkan ekskresi air dan menyebabkan volume urin bertambah. Efek diuretic dapat dihasilkan dari stimulasi aliran darah regional atau penghambatan vasopressin atau dengan melalui penghambatan reabsorpsi tubuler air dan anion.¹⁹

Menurut penelitian Adam *et al* ekstrak etanol daun pepaya yang diteliti memiliki aktivitas diuretik secara statistik mirip dengan aktivitas furosemide dan hydrochlorothiazide pada pengumpulan urine selama empat jam. Secara umum, diuretic bertindak dengan meningkatkan jumlah ion natrium dalam urin, peningkatan ekskresi natrium disertai dengan peningkatan ekskresi air untuk menjaga keseimbangan osmotik. Kerja diuretik melalui tiga cara; dengan menghambat reabsorpsi ion natrium dengan aksi langsung pada tubulus ginjal, menghambat reabsorpsi tubulus ion natrium dengan mekanisme tidak langsung, dan meningkatkan muatan ion natrium yang disaring dalam glomerulus. Dengan kata lain, akan memberikan efek diuretik untuk meningkatkan volume urin karena ekskresi natrium dan air. Aktivitas diuretic ekstrak *Carica papaya* dapat diasosiasikan dengan garam yang tinggi atau kandungan elektrolit dari ekstraknya. Efek-efek ini disebabkan oleh pengaruh elektrolit-elektrolit yang ada dalam jumlah yang banyak pada tanaman. Namun, aktivitas ini tampaknya tidak berkorelasi baik, jumlah elektrolit yang diekskresikan selama satu jam pertama pengumpulan volume urin.²⁰

Sesuai dengan penjelasan literature lain yang menyatakan ekstrak dari akar pepaya (dengan dosis 10mg/kg) pada tikus *Sprague-Dawley* jantan dewasa menghasilkan peningkatan produksi urin. Profil ekskresi elektrolit urin dari kedua

ekstrak papaya dan hidroklorotiazid serupa. Lebih lanjut, osmolalitas urin dan ekskresi elektrolit persatuan waktu menunjukkan bahwa efek yang diamati dari papaya mungkin disebabkan oleh kandungan garam yang tinggi dari ekstrak ini.²¹

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Boffil *et al.* menjelaskan bahwa pemberian ekstrak *Carica papaya* mulai meningkatnya volume urine 30 menit pasca pemberian. Hal ini sama dengan pemberian furosemide yang juga mulai terjadi diuresis pada 30 menit pasca pemberian. Sebaliknya pada kontrol negatif diuresis mulai terjadi setelah pemberian NaCl 0.99% lebih dari 2 jam pasca pemberian, dan menunjukkan ekskresi volume urin yang rendah sampai 24 jam pengumpulan.²²

Sejalan dengan penelitian Zimi *et al* menyatakan bahwa biji papaya memiliki efek diuretik yang diakibatkan senyawa flavonoid yang menyebabkan peningkatan ekskresi elektrolit, seperti ion natrium dan klorida bersama dengan urin.²³

Penelitian lain telah membuktikan bahwa ekstrak daun papaya (*Carica papaya L.*) yang memiliki kandungan flavonoid didalamnya menunjukkan adanya efek diuresis dimana terjadi peningkatan volume urin tikus jantan. Flavonoid akan menghambat kerja dari Angiotensin Converting Enzym (ACE). Hal ini akan menginhibisi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tekanan resistensi perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah. Efek lainnya dapat menyebabkan penurunan sekresi aldosteron yang berefek terhadap penurunan retensi air dan garam oleh ginjal. Penurunan

retensi air dan garam menyebabkan volume darah menurun, sehingga tekanan darah menurun.^{24,25,26}

Kandungan flavonoid yang terdapat di didaun pepaya dapat meningkatkan urinisasi dan pengeluaran elektrolit, dimana mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat reabsorpsi Na^+ , K^+ Cl^- sehingga terjadi peningkatan elektrolit di tubulus sehingga terjadilah diuresis. Berdasarkan penelitian Motong *et al* yang berjudul uji efek diuretic etanol daun seledri pada tikus jantan putih yang didalamnya terdapat kandungan flavonoid. Dimana flavonoid dalam daun seledri tersebut dapat menyebabkan efek diuretik pada tikus.²⁷

Menurut penelitian Fiani *et al* dimana penelitian yang dilakukan menggunakan ekstrak akar pepaya untuk melihat efek diuretik dengan cara mengukur volume urin, dimana terdapat perbedaan dengan penelitian ini, bahwa ekstrak akar pepaya tidak lebih baik dengan kelompok furosemid, sehingga pada penelitian ini diperlukan optimalisasi dosis ekstrak akar pepaya yang efektif sebagai antidiuretik.²⁸

Berbeda dengan penelitian Navirus *et al*. penggunaan ekstrak etanol biji pepaya pada mencit untuk melihat efek diuretik, didapatkan hasil penelitian ini biji pepaya tidak memiliki aktivitas diuretik. Dan jika dikombinasi dengan daun alpukat, juga tidak memiliki efektivitas sebagai diuretic dibandingkan dengan kontrol yang digunakannya.^{29,30}

Pada penelitian yang telah dilakukan, dimana melihat efek diuretik selama dua jam saja pada tiap kelompok perlakuan. Dimana kekurangan pada penelitian

ini adalah peneliti hanya melihat sekali efek diuretik yang dihasilkan. Sehingga perlu dilakukan optimalisasi waktu yang digunakan untuk melihat efek diuretik yang lebih akurat lagi setiap kelompok perlakuan.

BAB 5

KESIMPULAN & SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol daun pepaya memiliki pengaruh diuretik terhadap tikus jantan galur wistar putih setelah pemberian perlakuan setelah dua jam.
2. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol daun pepaya maka efek diuretiknya juga semakin besar. Dimana pemberian ekstrak etanol daun pepaya pada dosis II (90 mg/2 ml) memiliki efek diuretik yang lebih tinggi dibandingkan dengan furosemid (30 mg/2 ml).

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan peninjauan dosis toksik pada ekstrak etanol daun pepaya.
2. Pada penelitian ini hanya dilakukan dua jam saja, sehingga penelitian selanjutnya perlu dilakukan waktu maksimal untuk melihat kerja obat dan ekstrak yang telah diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gita SYO, Delmi S, Lestari Y. Hub Merokok dengan kejadian hipertensi pada Laki-Laki usia 35-65 tahun di Kota Padang. *Jurnal fk Unand* 2015;4(2):434-440.
2. Ahmad Zainudin, Uswatun Hasanah, Yan Reiza Permana YR. Uji aktivitas diuretik ekstrak akar aren (*Arenga pinnata*) terhadap tikus putih galur wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan pembanding furosemid 2015;9:1403-1411.
3. GD K, P M, R E, AW G. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis (Provisional abstract). *J Crit Care.* 2014;29(2):253-259. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013069661/frame.html>.
4. Pendidikan Tinggi, Riset M, Teknologi D a n, Indonesia R. Dokumentasi dan informasi hukum, bagian hukum, biro hukum dan humas. Resntra Kemenristekdikti 2015-2019. 2015;(02):1-4.
5. Rehena JF. Uji aktivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) sebagai antimalaria in vitro. universitas patimura. fakultas keguruan dan ilmu pendidikan 2010;11(1):96-100.
6. Habuka M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. The kidney transcriptome and proteome defined by transcriptomics and antibody-based profiling. *PLoS One.* 2014;9(12):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0116125
7. Idris N, Ilyas M, Liyadi F. Pada penderita penyakit ginjal kronik the correlation between total kidney volume based on ultrasonography and glomerular filtration rate bagian ilmu penyakit dalam sub ginjal hipertensi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Bagian Ilmu Kesehatan anak 2015. 1-10.
8. Kasper. D.L, Fauci, A.S., Longo, D.L. Harrison's principles of internal medicine 16th edition. volume II. Mc Graw-Hill: New York: (ed) 2010: 1653-5
9. Journal G, Vol P. Nurihardiyanti et al. / Galenika Journal of Pharmacy October 2015 Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L) dan Biji Salak (*Salacca zalacca* varietas *zalacca* (Gaert.) Voss) Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L). universitas tadulako, palu *Jurnal Farmasi.* 2015;1: 105-112.
10. Depkes. kebijakan obat tradisional nasional, Departemen Kesehatan RI, Jakarta 2010.
11. Kasper, D.L. Fauci, A.S Longo, D.L. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition.* 2015 McGraw-Hill Education title: ISBN: 978-0-07-182128-5 M 0-07-182128-, 7.
12. Ekstrak E, Bakteri TP, Difusi DM. *Jurnal Laboratorium.* 2017;1(1):21-25.
13. Qurrota A, Laily AN. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang The Phytochemical Analysis of Papaya Leaf (*Carica papaya* L.) at The Research Center of Various Bean and Tuber Crops Kendalpayak, Malang.

2011:134-137.

14. Farmasi A, Denpasar S, No JK. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Bayam Merah (*Amaranthus tricolor*) Sebagai Diuretik . 2016;(2):57-60.
15. Afrianti R, Yenti R, Meustika D. Uji Aktifitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) pada Mencit Putih Jantan yang di Induksi Asam Asetat 1 %. 2014; (01):54-60.
16. Tolistiawaty I, Widjaja J, Sumolang PPF. di Instalasi Hewan Coba Health Portrait of *Mus musculus* in Laboratory Condition. 2014;8(1):27-32.
17. Musyahida RA. 2016. Studi Penggunaan Terapi Furosemid pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik. Surabaya
18. Boffill *et al.* 2019. Diuretic Activity of Five Medicinal Plants Used Popularly in Cuba. *Pharmacologyonline* 3. 435-441
19. Isnania. Aktivitas Diuretik Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*. 2014; Vol. 3 No. 3 ISSN 2302 – 2493
20. Y. Adam. Diuretic Activity of Roots from *Carica papaya L.* and *Ananas comosus L.* *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 23(1), Nov – Dec 2013; n^o 32, 163-167
21. Dave Heena. *Carica papaya*: Potential Implications in Human Health. *Current Traditional Medicine*, 2019, 5, 321-336
22. Boffill-Cárdenas *et al.*. DIURETIC ACTIVITY OF FIVE MEDICINAL PLANTS USED POPULARLY IN CUBA. *Pharmacologyonline* 3: 435-441 (2006)
23. Zilmi R. 2011. Perbandingan Efek Diuretik Ekstrak Etanol Biji Pepaya dengan Hidroklorotiazid pada tikus putih jantan. UNS. Surakarta
24. Reddy, C.K. 2011. Evaluation of Diuretic Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Lawsonia inermis* leaves in rats. *Pelagia Research Library* ISSN : 2249-7412. India.
25. Nakasone, HY., Paull, RE. 1998. *Tropical fruit*. CAB International, Wallingford
26. Nurihardiyanti dkk. 2015. Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya dan Biji Salak pada Tikus Jantan Galur Wistar. *GALENIKA* Vol.2 (1): 40-48
27. Motong A. 2017. Uji Efek Diuretik Etanol Daun Seledri pada Tikus Jantan Putih. Surakarta
28. Fiani BV. 2019. Uji Efektivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Akar Pepaya (*Carica papaya L.*) pada Mencit Jantan. Madiun
29. Navirus F.J. 2018. Uji Efektivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana, Mill*) dan biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Tikus putih galur wistar. Surakarta
30. Hastuti A. 2013. Ekstrak Air dan Metano l *Lepidium Sativum* sebagai efek diuretic pada tikus jantan putih. Jakarta

Lampiran 1 Lembar Penjelasan

LEMBAR PENJELASAN PEMBUATAN EKSTRAK



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Biro Administrasi : Jl. Gedung Arca No. 53 Medan 20238 Telp. 061 – 7350163 Ext. 11 Fax. 061-7363488
Email : fk.umsu@yahoo.com

Perihal : Hasil Ekstraksi dengan Proses Maserasi dan Evaporator

Penelitian : Mery Marlina Hsb (1608260121)

Judul Penelitian : Perbandingan Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*carica papaya* L.) Dengan Furosemid Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Tempat Penelitian : Laboratorium Biokimia FK UMSU

Sampel Penelitian : 4 kilogram Daun Pepaya

Hasil Penelitian :

Persiapan Pembuatan Serbuk

4 kilogram daun pepaya dipisahkan dari batangnya dan dibersihkan, kemudian dikeringkan dan dihaluskan diperoleh 300 gram berat kering serbuk.

% Kadar Air Daun Pepaya = $\frac{\text{Berat Basah (gram)} - \text{Berat Kering (gram)}}{\text{Berat Basah (gram)}} \times 100\%$

$$= \frac{4000 \text{ gram} - 300 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 370 \%$$

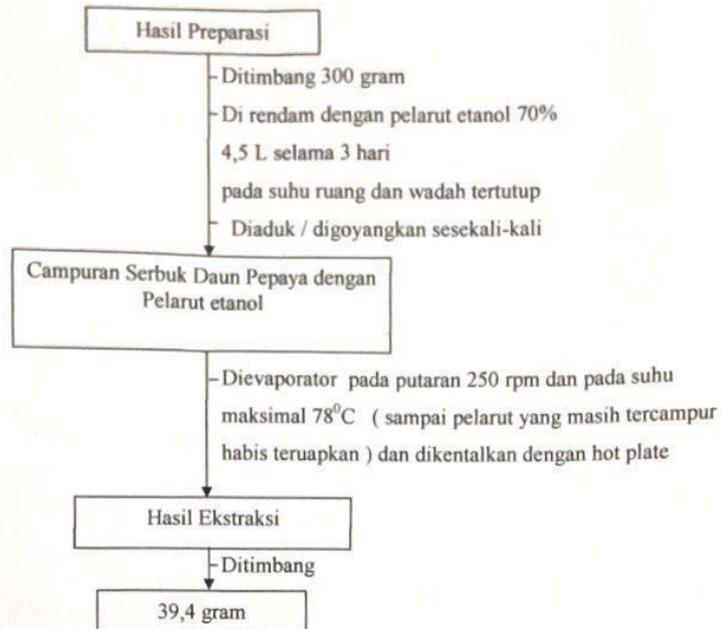
Proses Maserasi

Maserasi pada serbuk daun pepaya diperoleh 3,8 Liter Ekstrak yang masih bercampur dengan etanol dan di evaporator diperoleh hasil ekstrak 39,4 gram dari 300 gram serbuk daun pepaya dan 4,5 liter Etanol.

% Rendemen Daun Pepaya = $\frac{\text{Bobot sampel ekstrak (gram)}}{\text{Bobot sampel (gram)}} \times 100\%$

$$= \frac{39,4 \text{ gram}}{300 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 13,13\%$$

Ekstraksi Daun Pepaya dengan Metode Maserasi dan Evaporator

**Diagram Alir Ekstraksi Daun Pepaya
dengan Metode Maserasi dan Evaporator**

Medan, 17 Januari 2020

Mengetahui,
Kepala Bagian Biokimia,

(dr. Isra Thristy, M.Biomed)

Pelaksana,

(Putri Jumairah, S.Si)

Lampiran 2 Ethical Clearance



UMSU
Unggul | Cerdas | Berprestasi

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 383/KEPK/FKUMSU/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama
 Principal In Investigator : Mery Marlina Hsb

Nama Institusi
 Name of the Institution : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
 Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
 Title

" PERBANDINGAN EFEK DIURETIK EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (CARICA PAPAYA L.) DENGAN FUROSEMID PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR "
"COMPARISON OF THE DIURETIC EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF PAPAYA LEAVES WITH FUROSEMIDE IN WHITE MALE WISTAR RATS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, refering to the 2016 CIOMS Guadelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 24 Januari 2020 sampai dengan tanggal 24 Januari 2021
 The declaration of ethics applies during the periode January 24, 2020 until January 24, 2021



Medan, 24 Januari 2020
Ketua
Dr.dr.Nurfady,MKT

 Scanned with
CamScanner

Lampiran 3 Izin penelitian



Unggul Cerdas & Terpercaya

Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488

Website : <http://www.fk.umsu.ac.id> E-mail : fk@umsu.ac.id

Nomor : 208/11.3-AU/UMSU-08/A/2020

Medan 06 Jumadil Akhir 1441 H

Lampiran : -

31 Januari 2020 M

Perihal : Izin Penelitian

Kepada. Saudara. Mery Marlina Hsb
 di
 Tempat

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat Saudara berkenaan permohonan izin untuk melakukan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :

Nama : Mery Marlina Hsb
 NPM : 1608260121
 Judul Skripsi : Perbandingan Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Dengan Furosemid Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar

maka kami memberikan izin kepada saudara, untuk melaksanakan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, selama proses penelitian agar mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian Saudara kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Dekan

Prof..Dr.H. Gusbakti Rusip, M.Sc,PKK,AIFM,AIFO-K

Tembusan Yth :

1. Wakil Dekan I , III FK UMSU
2. Ketua Program Studi Pendidikan Kedokteran FK UMSU
3. Kepala Bagian Laboratorium Farmakologi
4. Ketua Bagian Skripsi FK UMSU
5. Pertinggal

Lampiran 4 Data Penelitian

Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
0,5 cc	1,35 cc	1,2 cc	1,8 cc
0,8cc	1,2 cc	1 cc	1,6 cc
0,6cc	0,9 cc	0,7 cc	1,2 cc
0,6cc	2,3 cc	1,9 cc	2.3 cc
0,7cc	2,1 cc	2 cc	2.6 cc
1cc	1,4 cc	1 cc	2,8 cc

Lampiran 5 Data Statistika

Case Processing Summary

	Kontrol Positif	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Ekstrak Daun Pepaya Dosis 1	2.00	3	100.0%	0	0.0%	3	100.0%
	4.00	2	100.0%	0	0.0%	2	100.0%
	5.00	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%
Ekstrak Daun Pepaya 2	2.00	3	100.0%	0	0.0%	3	100.0%
	4.00	2	100.0%	0	0.0%	2	100.0%
	5.00	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%

Descriptives^{a,b,c}

	Kontrol Positif	Statistic	Std. Error
Ekstrak Daun Pepaya Dosis 1	2.00	Mean	2.0000
		95% Confidence Interval for Mean	
		Lower Bound	-.4841
		Upper Bound	4.4841
		5% Trimmed Mean	.
		Median	2.0000
		Variance	1.000
		Std. Deviation	1.00000
		Minimum	1.00
		Maximum	3.00
		Range	2.00
	Interquartile Range	.	
	Skewness	.000	1.225

		Kurtosis	.	.
	4.00	Mean	3.5000	.50000
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound	-2.8531 9.8531
		5% Trimmed Mean	.	.
		Median	3.5000	.
		Variance	.500	.
		Std. Deviation	.70711	.
		Minimum	3.00	.
		Maximum	4.00	.
		Range	1.00	.
		Interquartile Range	.	.
		Skewness	.	.
		Kurtosis	.	.
Ekstrak Daun Pepaya 2	2.00	Mean	1.6667	.33333
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound	.2324 3.1009
		5% Trimmed Mean	.	.
		Median	2.0000	.
		Variance	.333	.
		Std. Deviation	.57735	.
		Minimum	1.00	.
		Maximum	2.00	.
		Range	1.00	.
		Interquartile Range	.	.
		Skewness	-1.732	1.225
		Kurtosis	.	.

- Ekstrak Daun Pepaya Dosis 1 is constant when Kontrol Positif = 5.00. It has been omitted.
- Ekstrak Daun Pepaya 2 is constant when Kontrol Positif = 4.00. It has been omitted.
- Ekstrak Daun Pepaya 2 is constant when Kontrol Positif = 5.00. It has been omitted.

Tests of Normality^{a,b,c}

	Kontrol Positif	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ekstrak Daun Pepaya Dosis 1	2.00	.175	3	.	1.000	3	.001
	4.00	.260	2				
Ekstrak Daun Pepaya 2	2.00	.385	3	.	.750	3	.000

- a. Ekstrak Daun Pepaya Dosis 1 is constant when Kontrol Positif = 5.00. It has been omitted.
 b. Ekstrak Daun Pepaya 2 is constant when Kontrol Positif = 4.00. It has been omitted.
 c. Ekstrak Daun Pepaya 2 is constant when Kontrol Positif = 5.00. It has been omitted.

Test Statistics^{a,b}

	Ekstrak Daun Pepaya Dosis 1	Ekstrak Daun Pepaya 2	Kontrol Positif
Chi-Square	5.000	5.000	5.000
df	5	5	5
Asymp. Sig.	.000	.020	.012

- a. Kruskal Wallis Test
 b. Grouping Variable: Kontrol Negatif

K1 dengan K2

Ranks

	Kontrol Negatif	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol Positif	0.5 cc	1	1.00	1.00
	1 cc	1	2.00	2.00
	Total	2		

Test Statistics^a

	Kontrol Positif
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	1.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000

- a. Grouping Variable: Kontrol Negatif
 b. Not corrected for ties.

K1 dengan K3

Ranks

	Kelompok Dosis 1	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol Positif	1.2 cc	2	2.00	4.00
	1 cc	1	2.00	2.00
	Total	3		

Test Statistics^a

	Kontrol Positif
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	2.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.020

a. Grouping Variable: Kelompok Dosis 1

K1 dengan K4

Ranks

	Kelompok Dosis 2	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol Positif	1.8 cc	2	1.50	3.00
	2.8 cc	1	3.00	3.00
	Total	3		

Test Statistics^a

	Kontrol Positif
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	3.000
Z	-1.225
Asymp. Sig. (2-tailed)	.221
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000

a. Grouping Variable: Kelompok Dosis 2

b. Not corrected for ties.

K2 dengan K3

Ranks				
	Kontrol Positif	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kelompok Dosis 1	1.35 cc	1	1.50	1.50
	1.4 cc	1	1.50	1.50
	Total	2		

Test Statistics ^a	
	Kelompok Dosis 1
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	1.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.832

a. Grouping Variable: Kontrol Positif

K2 dengan K4

Ranks				
	Kontrol Positif	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kelompok Dosis 2	1.35 cc	1	1.00	1.00
	1.4 cc	1	2.00	2.00
	Total	2		

Test Statistics ^a	
	Kelompok Dosis 2
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	1.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004

a. Grouping Variable: Kontrol Positif

K3 dengan K4

Ranks

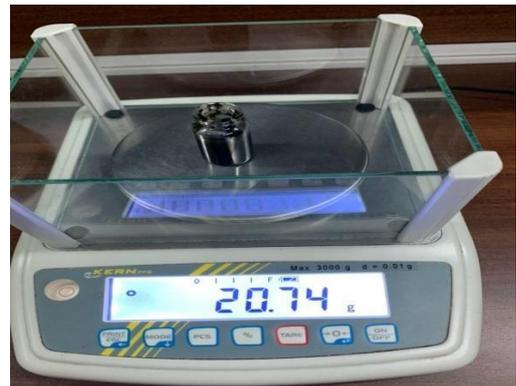
	Kelompok Dosis 1	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kelompok Dosis 2	1.2 cc	2	2.00	4.00
	1 cc	1	2.00	2.00
	Total	3		

Test Statistics^a

	Kelompok Dosis 2
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	2.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.030

a. Grouping Variable: Kelompok Dosis 1

Lampiran 6 Dokumentasi





**PERBANDINGAN EFEK DIURETIK EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) DENGAN FUROSEMID PADA TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

¹MeryMarlinaHsb² dr. Ilham Hariaji, M.Biomed ³dr.Aril Rizaldi,Sp.U

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

^{2,3} Departemen Farmakologi

⁴ Departemen Urologi

Email :Merryhasibuan0109@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi masih merupakan salah satu penyakit paling mematikan di Indonesia. Menurut Menteri Kesehatan, hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan TBC, yang mencapai 6,7%. Diuretik adalah obat yang meningkatkan laju aliran urin, tetapi secara klinis diuretik juga berguna untuk meningkatkan laju ekskresi natrium (natriuresis) dan amnion yang ikut keluar bersama urin. **Metode:** penelitian ini menggunakan dengan *posttest with control group design*. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok dengan kelompok 1 dengan Aquadest, kelompok 2 dengan 30 mg Furosemide, kelompok 3 dengan ekstrak daun pepaya I dosis 60 mg dan dosis II ekstrak daun pepaya 90 mg. Data akan dianalisis oleh *Kruskal-wallis* dan *post Hoc Mann-Whitney*. **Hasil:** Ada hubungan antara pemberian ekstrak daun pepaya dengan efek diuretik pada tikus galur Wistar putih, dengan uji *Kruskal-wallis* didapatkan nilai $p < 0.05$. **Kesimpulan:** Pemberian ekstrak daun pepaya memiliki efek diuretik yang kuat pada dosis II (90 mg dalam 2 ml) dimana kandungan ekstrak daun pepaya adalah flavonoid yang memiliki efek diuretik.

Kata Kunci: Diuretik, Flavonoid, Ekstrak Daun Pepaya

ABSTRACT

Background: Hypertension is still one of the deadliest diseases in Indonesia. According to the Minister of Health, hypertension is the number 3 cause of death after stroke and tuberculosis, which reached 6.7%. Diuretics are drugs that increase the flow rate of urine, but also function to increase the speed of excretion of sodium (natriuresis) and amnion that come out with urine. **Method:** this study used a *posttest with a control group design*. Rats were divided into 4 groups with group 1 with Aquadest, group 2 with 30 mg Furosemide, group 3 with papaya leaf extract I dose 60 mg and dose II papaya leaf extract 90 mg. Data will be analyzed by *Kruskal-wallis* and *post Hoc Mann-Whitney*. **Results:** There was a relationship between administration of papaya leaf extract with a diuretic effect in white Wistar rats, with the *Kruskal-wallis test p values < 0.05*. **Conclusion:** The administration of papaya leaf extract has a strong diuretic effect at dose II (90 mg in 2 ml) while the contents of papaya leaf extract are flavonoids which have a diuretic effect.

Keywords : diuretic, flavonoid, papaya leaf extract

PENDAHULUAN

Hipertensi masih menjadi salah satu penyakit yang paling mematikan di Indonesia. Menurut Menkes Dr. Endang R. Sedyaningih, dr., PH., hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan

tuberkulosis, yakni mencapai 6.7% dari populasi kematian pada semua umur di Indonesia. Hipertensi adalah ketika tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mm Hg atau tekanan darah diastolik lebih dari sama dengan 90 mm Hg, atau keduanya.

Diuretik adalah obat-obat yang meningkatkan laju aliran urin, namun secara klinis diuretik juga bermanfaat untuk meningkatkan laju ekskresi natrium (natriuresis) dan amnion yang menyertainya. Pada aspek klinis, diuretik digunakan sebagai obat pilihan pertama pada penderita gagal jantung dan hipertensi ringan sampai sedang

Furosemid merupakan obat golongan *loop diuretic* berpotensi tinggi yang banyak digunakan dalam aplikasi klinik. Senyawa ini adalah derivat asam antranilat yang biasanya digunakan untuk terapi pada pasien dengan kondisi hipovolemik. Di antara indikasi penggunaan furosemide adalah kondisi volume *overload* pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Kondisi ini biasanya ditandai dengan adanya edema perifer, edema paru, dan timbulnya hipertensi, ketiganya merupakan manifestasi akibat perubahan air dan garam yang terjadi pada pasien PGK terutama pada pasien stadium V atau gagal ginjal stadium akhir.³

Pemakaian tanaman obat dalam dekade ini cenderung meningkat sejalan dengan berkembangnya industri jamu atau obat tradisional, farmasi, kosmetik, makanan, dan minuman. Selain murah dan mudah didapat, obat tradisional yang berasal dari tumbuhan pun memiliki efek samping yang jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan obat-obatan kimia.

Daun, akar dan kulit batang *Carica papaya* L. mengandung alkaloida, saponin dan flavonoid, disamping itu daun dan akar juga mengandung polifenol dan bijinya

mengandung saponin. Flavonoid yang terdapat didalam daun pepaya adalah golongan flavonol. Flavonol dapat menyebabkan efek diuresis dengan cara meningkatkan ekskresi elektrolit, seperti ion natrium dan klorida bersama urin.

Berdasarkan uraian diatas, daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung flavonoid golongan flavonol yang dapat memberikan efek diuresis.

METODE

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus galur wistar putih yang berjenis kelamin jantan. Sebanyak 24 ekor tikus dilakukan adaptasi selama 7 hari dan diberi pakan standar. Tikus dipelihara dalam kandang hewan uji, ditempatkan dalam suhu kamar dan diberikan makanan dan minuman secukupnya. Kemudian tikus dibagi kedalam 4 kelompok.

1. Kelompok I : Tikus diberi larutan aquades 5cc sebagai kontrol negatif
2. Kelompok II : Tikus putih diberi furosemide 30 ml yang dilarutkan
Dalam aquades Sebagai kontrol positif
3. Kelompok III : Tikus Putih diberi ekstrak daun pepaya dosis 1
60 mg dalam
2 ml larutan
4. Kelompok IV : Tikus putih diberi ekstrak daun pepaya dosis 2
90 mg dalam 2 ml larutan

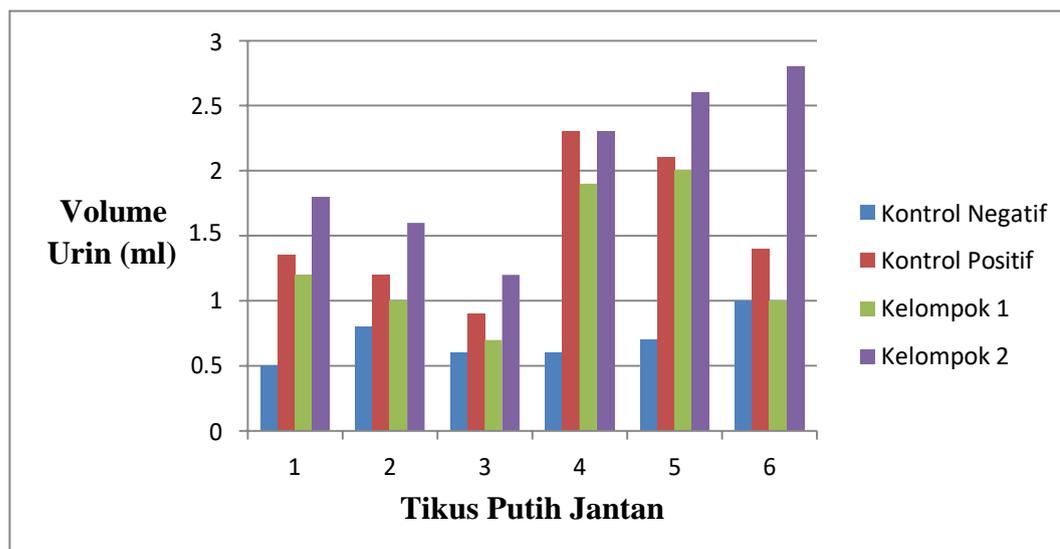
Pembuatan Ekstrak.

Persiapan bahan baku yaitu daun pepaya dikumpulkan, daun – daun tersebut dicuci hingga bersih, kemudian dikering anginkan. Setelah itu dihaluskan dengan belender sampai menjadi serbuk kering. Serbuk kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk daun pepaya direndam

dengan etanol selama 24 jam. Filtrat daun pepaya dipekatkan dengan *rotary evaporator* RE 300 dan didapatkan ekstrak yang kental dalam bentuk pasta. Ekstrak kental daun pepaya yang dihasilkan kemudian diencerkan dengan menambahkan aquades

HASIL

Grafik dibawah ini menunjukkan volume urine kumulatif setelah perlakuan pada tikus putih jantan.



Grafik 1

Grafik volume urine (ml) kumulatif selama 2 jam setelah perlakuan pada tikus putih jantan galur wistar

Tabel. Volume Urin (ml) Tikus Galur Wistar Selama 2 Jam Setelah Perlakuan

No	Perlakuan	Volume Urine Kumulatif (ml),						Rata-Rata ± SD
		1	2	3	4	5	6	
1	Kelompok I	0.5	0.8	0.6	0.6	0.7	1	0.7 ± 0.17889
2	Kelompok II	1.35	1.2	0.9	2.3	2.1	1.4	1.5417 ± 0.54260
3	Kelompok III	1.2	1	0.7	1.9	2	1	1.30 ± 0.52915
4	Kelompok IV	1.8	1.6	1.2	2.3	2.6	2.8	2.05 ± 0.61887

Dari data yang diperoleh data dilakukan uji normalitas, dimana didapatkan hasil $p < 0.05$ sehingga

selanjutnya dilakukan uji kruskall wallis.

Tabel. Uji *Kruskal-Wallis non-parametric test*

	K2	K3	K4
Asym. Sig	0.00	0.02	0.012

Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis non-parametric test*, didapatkan $p \leq 0.05$ yang bermakna bahwa terdapat hubungan antara pemberian furosemid dan ekstrak daun pepaya terhadap efek diuretic pada tikus

putih jantan. Selanjutnya, dilakukan uji *pos hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan tiap dosis ekstrak daun pepaya antara dosis 60 mg dalam 2 ml atau 90 mg dalam 2 ml.

Tabel. Hasil Uji Pos Hoc Tiap Kelompok

Kelompok	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
Kelompok I	0.000*	0.002*	0.000*
Kelompok II		0.832	0.004*
Kelompok III			0.003*
Kelompok IV			

Berdasarkan hasil uji post hoc didapatkan perbedaan bermakna rerata jumlah urin kumulatif dalam dua jam antara kelompok I (kontrol negatif) dengan kelompok II, III, dan IV. Sehingga dapat disimpulkan bahwa, baik furosemid maupun ekstrak etanol daun pepaya memiliki efek diuretik jika dibandingkan dengan kelompok I (kelompok negative).

Dari hasil tersebut juga didapatkan, bahwa furosemid memiliki hasil perbedaan bermakna dengan ekstrak daun pepaya dengan dosis 90 mg/2ml larutan, tetapi jika dibandingkan dengan ekstrak etanol daun pepaya dosis 60mg/2ml larutan dimana hasil tidak berbeda bermakna.

Dari hasil diatas ekstrak etanol daun pepaya pada dosis 90mg.2ml larutan memiliki efek diuretik lebih tinggi jika dibandingkan ekstrak etanol daun pepaya 60mg/2ml larutan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak etanol daun pepaya jika

semakin besar dosis ekstrak etanol daun pepaya maka efek diuretik juga semakin tinggi.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan interval waktu dua jam setelah diberikan perlakuan masing-masing kelompok, hal ini dikarekan pada efek furosemid muncul 30 menit sampai 1 jam setelah pemberian dosis oral, sedangkan efek puncak furosemid pada 1 sampai 2 jam, dan berlangsung selama 4-6 jam. Sedangkan pada ekstrak etanol daun pepaya muncul pada 30 menit pertama.

Berbeda dengan penelitian Hasanah (2019), dimana penelitiannya mengukur volume urin pada waktu 0-6 jam setelah diberi ekstrak etanol daun pepaya. Pada penelitian Hasanah (2019) bahwa pada pemberian ekstrak etanol daun pepaya memiliki efek diuretik. pada penelitiannya, pada satu jam pertama setelah perlakuan terjadi peningkatan setelah pemberian ekstrak etanol

daun pepaya, dan bertahap meningkat sampai 6 jam.

Pada penelitian Zilmi (2011), berbeda dengan penelitian ini juga, dimana penelitian Zilmi (2011) menilai efek diuretik dilakukan setiap 6 jam selama 24 jam. Dimana penelitiannya menunjukkan efek diuretik pada dosis ekstrak etanol daun pepaya 64 mg dalam 2 ml larutan.

Pada hasil penelitian ini, bahwa ekstrak etanol daun pepaya dan furosemid memiliki efek diuretik, penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan Hasanah (2019) dimana ekstrak etanol daun pepaya memiliki efek diuretik terhadap tikus putih jantan. Efek diuretik ini diakibatkan oleh senyawa flavonoid yang terdapat didalam daun pepaya.

Penelitian Zilmi (2011), dimana penelitiannya pemberian ekstrak etanol daun pepaya memiliki efek diuretik pada dosis 64mg dalam 2 ml larutan dan 96mg dalam 2 ml larutan tiap 6 jam selama 24 jam. Efek diuretik ini diakibatkan oleh senyawa Flavonoid, flavonoid yang terkandung di dosis 64mg dalam 2 ml larutan dan 96mg dalam 2 ml larutan memiliki kandungan flavonoid yang lebih banyak, sehingga efek diuretik lebih tinggi jika dibandingkan dengan kontrol positifnya (hidroclorotiazid).

Penelitian Isnania *et al* (2014) dimana penelitiannya melihat efek diuretik pada pemberian ekstrak etanol biji pepaya dibandingkan dengan furosemid yang diamati selama 6 jam, didapatkan terjadi efek diuretik pada dosis ke tiga (0.122 g/KgBB) jika dibandingkan dengan furosemid. Peningkatan volume urin

ini disebabkan karena adanya kandungan alkaloid yang berperan dalam meningkatkan volume urin. Alkaloid bekerja langsung pada tubulus dengan cara meningkatkan ekskresi Na^+ dan Cl^- . Dengan meningkatnya ekskresi Na^+ juga akan meningkatkan ekskresi air dan menyebabkan volume urin bertambah. Sedangkan pada penelitian Isnania *et al* (2014) ini, furosemid memiliki efek kerjanya yang cepat dan dalam waktu yang singkat, awal kerjanya terjadi dalam 0.5-1 jam setelah pemberian oral, dengan masa kerjanya yang relative pendek kurang lebih 6-8 jam.

Penelitian Adam *et al* ekstrak etanol daun pepaya yang diteliti memiliki aktivitas diuretik secara statistik mirip dengan aktivitas furosemid dan hydrochlorothiazid, dimana penelitian ini menggunakan waktu 4 jam. Dosis 10mg/KgBB yang memiliki efek diuretik pada pengumpulan urin selama 4 jam. Aktivitas diuretik ekstrak etanol daun pepaya dapat diasosiasikan dengan garam yang tinggi atau kandungan elektrolit dari ekstraknya. Efek-efek ini disebabkan oleh pengaruh elektrolit-elektrolit yang ada dalam jumlah yang banyak pada tanaman.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Boffil *et al.* (2006), menggunakan ekstrak etanol daun pepaya dan dibandingkan dengan furosemid. Dimana ekstrak etanol daun pepaya memiliki efek diuretik pada dosis (400mg/KgBB), didapatkan meningkatnya volume urine 30 menit pasca pemberian ekstrak etanol daun pepaya, tetapi hasil volume urin yang didapat sangat kecil (1.22ml/KgBB). Hal ini

sama dengan pemberian furosemide yang juga mulai terjadi diuresis pada 30 menit pasca pemberian. Sebaliknya pada kontrol negatif diuresis mulai terjadi setelah pemberian NaCl 0.99% lebih dari 2 jam pasca pemberian, dan menunjukkan ekskresi volume urin yang rendah sampai 24 jam pengumpulan.

Penelitian lain telah membuktikan bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang memiliki kandungan flavonoid didalamnya menunjukkan adanya efek diuresis dimana terjadi peningkatan volume urin tikus jantan. Flavonoid akan menghambat kerja dari Angiotensin Converting Enzym (ACE). Hal ini akan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tekanan resistensi perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah. Efek lainnya dapat menyebabkan penurunan sekresi aldosteron yang berefek terhadap penurunan retensi air dan garam oleh ginjal. Penurunan retensi air dan garam menyebabkan volume darah menurun, sehingga tekanan darah menurun.

Kandungan flavonoid yang terdapat di daun pepaya dapat meningkatkan uriniasi dan pengeluaran elektrolit, dimana mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat reabsorpsi Na^+ , K^+ Cl^- sehingga terjadi peningkatan elektrolit di tubulus sehingga terjadilah diuresis. Berdasarkan penelitian Motong *et al* yang berjudul uji efek diuretic etanol daun seledri pada tikus jantan putih yang didalamnya terdapat kandungan flavonoid. Dimana flavonoid dalam

daun seledri tersebut dapat menyebabkan efek diuretik pada tikus.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol daun pepaya memiliki pengaruh diuretik terhadap tikus jantan galur wistar putih setelah pemberian perlakuan setelah dua jam.
2. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol daun pepaya maka efek diuretiknya juga semakin besar. Dimana pemberian ekstrak etanol daun pepaya pada dosis II (90 mg/2 ml) memiliki efek diuretik yang lebih tinggi dibandingkan dengan furosemid (30 mg/2 ml).

Saran

1. Perlu dilakukan peninjauan dosis toksik pada ekstrak etanol daun pepaya.
2. Pada penelitian ini hanya dilakukan dua jam saja, sehingga penelitian selanjutnya perlu dilakukan waktu maksimal untuk melihat kerja obat dan ekstrak yang telah diberikan.

Referensi

1. Gita SYO, Delmi S, Lestari Y. Hub Merokok dengan kejadian hipertensi pada Laki-Laki usia 35-65 tahun di Kota Padang. Jurnal fk Unand 2015;4(2):434-440.
2. Ahmad Zainudin, Uswatun Hasanah, Yan Reiza Permana YR. Uji aktivitas diuretik ekstrak akar aren (*Arenga pinnata*) terhadap tikus putih galur wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan pembanding

- furosemid 2015;9:1403-1411.
3. GD K, P M, R E, AW G. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis (Provisional abstract). *J Crit Care*. 2014;29(2):253-259. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/colchane/cldare/articles/DARE-12013069661/frame.html>.
 4. Pendidikan Tinggi, Riset M, Teknologi D a n, Indonesia R. Dokumentasi dan informasi hukum, bagian hukum, biro hukum dan humas. Resntra Kemenristekdikti 2015-2019. 2015;(02):1-4.
 5. Rehena JF. Uji aktivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) sebagai antimalaria in vitro. universitas patimura. fakultas keguruan dan ilmu pendidikan 2010;11(1):96-100.
 6. Habuka M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. The kidney transcriptome and proteome defined by transcriptomics and antibody-based profiling. *PLoS One*. 2014;9(12):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0116125
 7. Idris N, Ilyas M, Liyadi F. Pada penderita penyakit ginjal kronik the correlation between total kidney volume based on ultrasonography and glomerular filtration rate bagian ilmu penyakit dalam sub ginjal hipertensi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Bagian Ilmu Kesehatan anak 2015.1-10.
 8. Kasper.D.L, Fauci, A.S.,Longo, D.L.Harrison's principles of internal medicine 16th edition.volume II. Mc Graw-Hill: New York: (ed) 2010: 1653-5
 9. Journal G, Vol P. Nurihardiyanti et al ./ Galenika Journal of Pharmacy October 2015 Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L) dan Biji Salak (*Salacca zalacca* varietas *zalacca* (Gaert .) Voss) Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L). universitas tadulako ,palu *Jurnal Farmasi*. 2015;1: 105-112.
 10. Depkes.kebijakan obat tradisional nasional, Departemen Kesehatan RI,jakarta 2010.
 11. Kasper, D.L. Fauci, A.S Longo, D.L. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*.2015 McGraw-Hill Educationtitle: ISBN: 978-0-07-182128-5 M 0-07 182128-, 7.
 12. Ekstrak E, Bakteri TP, Difusi DM. *Jurnal Laboratorium* . 2017;1(1):21-25.
 13. Qurrota A, Laily AN. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L .) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi , Kendalpayak , Malang The Phytochemical Analysis of Papaya Leaf (*Carica papaya* L .) at The Research Center of Various Bean and Tuber Crops Kendalpayak , Malang. 2011:134-137.
 14. Farmasi A, Denpasar S, No JK. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Bayam Merah (*Amaranthus tricolor*) Sebagai Diuretik . 2016;(2):57-60.
 15. Afrianti R, Yenti R, Meustika D. Uji Aktifitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L .) pada Mencit Putih Jantan yang di Induksi Asam

- Asetat 1 %. 2014; (01):54-60.
16. Tolistiawaty I, Widjaja J, Sumolang PPF. di Instalasi Hewan Coba Health Portrait of *Mus musculus* in Laboratory Condition. 2014;8(1):27-32.
 17. Reddy, C.K. 2011. Evaluation of Diuretic Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Lawsonia inermis* leaves in rats. Pelagia Research Library ISSN : 2249-7412. India.
 18. Nakasone, HY., Paull, RE. 1998. Tropical fruit. CAB International, Wallingford
 19. Musyahida RA. 2016. Studi Penggunaan Terapi Furosemid pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik. Surabaya
 20. Boffill *et al.* 2019. Diuretic Activity of Five Medicinal Plants Used Popularly in Cuba. *Pharmacologyonline* 3. 435-441
 21. Hasanah N. 2019. Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Palembang
 22. Zilmi RP. 2011. Perbandingan Efek Diuretik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) dengan Hidroclorotiazid pada Tikus Putih jantan. Fakultas Kedokteran Surakarta.
 23. Isnania. Aktivitas Diuretik Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT. 2014; Vol. 3 No. 3 ISSN 2302 – 2493
 24. Y.Adam. Diuretic Activity of Roots from *Carica papaya* L. and *Ananascomosus* L. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 23(1), Nov – Dec 2013; no 32, 163-167
 25. Boffill-Càrdenas et al.. DIURETIC ACTIVITY OF FIVE MEDICINAL PLANTS USED POPULARLY IN CUBA. *Pharmacologyonline* 3: 435-441 (2006)
 26. Reddy, C.K. 2011. Evaluation of Diuretic Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Lawsoniainermis* leaves in rats. Pelagia Research Library ISSN : 2249-7412. India.
 27. Nakasone, HY., Paull, RE. 1998. Tropical fruit. CAB International, Wallingford