

Toksisitas akut infusa daun pepaya Calina jantan (*Carica papaya* L.) pada mencit betina

(The acute toxicity of male Calina papaya leaves (*Carica papaya* L.) infusion in female mice)

Nurma Sari¹, Safika Safika², Hamdika Yendri Putra³, Andriyanto Andriyanto^{4*}

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor;

² Divisi Mikrobiologi Medik, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

³ eLRosa Laboratory iRATco Group, Bogor

⁴ Divisi Farmakologi dan Toksikologi Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

Diterima: 22 Oktober 2022 | Direvisi: 21 Desember 2022 | Disetujui: 23 Desember 2022

Abstrak

Pepaya (*Carica papaya* L) merupakan salah satu tanaman yang berpotensi sebagai obat untuk beragam penyakit. Penelitian bertujuan menguji toksisitas akut ekstrak daun pepaya Calina (IPB 9) jantan pada mencit betina dengan menentukan nilai *lethal dose* 50 (LD₅₀), mengamati pengaruhnya pada organ tubuh mencit, dan menghitung konsentrasi ekstrak yang paling efektif. Penelitian menggunakan 20 ekor mencit galur DDY yang dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol (pemberian akuades) dan kelompok perlakuan pemberian infusa daun pepaya Calina jantan masing-masing dengan dosis 5, 10, dan 15 g/kg BB secara per oral. Pengamatan dilakukan pada mortalitas, gejala klinis, respons fisiologis, bobot badan, dan bobot relatif organ. Nilai LD₅₀ menunjukkan pemberian infusa daun pepaya Calina jantan pada mencit betina bersifat tidak toksik. Pemberian infusa daun pepaya Calina jantan sampai dengan dosis 15 g/kg BB tidak menimbulkan gejala klinis yang bersifat patologis, perubahan makroanatomi organ, atau kematian. Pemberian infusa tidak menunjukkan efek yang signifikan pada peningkatan atau penurunan bobot badan. Pemberian infusa daun pepaya Calina jantan dengan dosis 10 g/kg BB terbukti paling efektif dalam mempertahankan pertambahan bobot badan secara normal dan tidak bersifat toksik. Berdasarkan penelitian, pemberian infusa daun pepaya Calina jantan sampai dengan dosis 15 g/kg BB bersifat tidak toksik dan tidak memengaruhi organ tubuh mencit, dengan dosis efektif sebesar 10 g/kg BB.

Kata kunci: daun pepaya Calina jantan | infusa | mencit | nilai LD₅₀ | toksisitas akut

Abstract

Papaya (*Carica papaya* L) is one of the plants that have the potential as a medicine for various diseases. This study aimed to test the acute toxicity of male Calina papaya leaf extract in female mice by determining the lethal dose 50 (LD₅₀), examining its effect on the organs of the mice, and calculating the most effective concentration of the extract. This study used 20 DDY strain mice, randomly divided into four treatment groups: the control group was treated with distilled water and the treatment groups were treated with male Calina papaya leaf infusion with doses of 5, 10, and 15 g/kg body weight (BW) orally. Mortality, clinical symptoms, physiological responses, body weight, and relative organ weights were observed. The LD₅₀ value indicated that administering male Calina papaya leaf infusion to female mice was non-toxic. Giving an infusion of male Calina papaya leaf up to a dose of 15 g/kg BW did not cause pathology-clinical symptoms, macro-anatomy organ changes, or death. The infusion did not show a significant effect on increasing or decreasing body weight. Giving an infusion of male Calina papaya leaves at a dose of 10 g/kg BW was proven to be the most effective in maintaining average body weight

* Penulis korespondensi, WA: +62-813-8653-9133, Email: andriyanto@apps.ipb.ac.id

© The Author(s) 2022. This article is licensed under a Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, and indicate if changes were made.

gain and was not toxic. Based on the research, giving male Calina papaya leaf infusion up to a dose of 15 g/kg BW is non-toxic and does not affect the organs of the mice, with an effective dose of 10 g/kg BW.

Keywords: acute toxicity | infusion | LD₅₀ value | male Calina papaya leaves | mice

Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kawasan hutan hujan terbesar di dunia. Potensi tersebut menyebabkan Indonesia berpeluang untuk menjadi produsen tanaman obat dunia. Tanaman obat tradisional banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia dalam kehidupan sehari-hari. Hal ini juga didorong oleh prinsip gaya hidup “*back to nature*” dan harga obat-obatan modern yang mahal. Penggunaan tanaman obat tradisional di Indonesia pada saat ini hanya terbatas pada olahan jamu dan belum banyak dikembangkan menjadi obat herbal (BPPP, 2017). Apabila tanaman obat dapat diketahui kandungannya dan diproduksi sebagai obat herbal terstandar (OHT), maka tanaman obat dapat memiliki nilai jual yang lebih tinggi baik di pasar dalam dan luar negeri.

Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dijadikan sebagai tanaman obat adalah pepaya (*Carica papaya* L.). Pepaya Calina (IPB 9) atau varietas California merupakan tanaman lokal hasil pengembangbiakan IPB yang banyak tumbuh di daerah Rancabungur, Bogor, Indonesia. Tanaman pepaya banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia, terutama daunnya. Umumnya pemanfaatan daun pepaya hanya digunakan sebagai bahan baku makanan bagi manusia dan pakan bagi hewan. Tanaman pepaya jantan juga akan dimatikan setelah terjadi pembuahan karena dianggap merugikan pepaya betina, padahal menurut penelitian sebelumnya daun pepaya banyak mengandung senyawa kimia yang berpotensi sebagai antiseptik, antiinflamasi, antifungal, dan antibakteri (Irawan *et al.*, 2020).

Efek terapi daun pepaya pada beberapa penyakit telah dilaporkan oleh beberapa peneliti sebelumnya. Penelitian tersebut umumnya bersifat empiris dan belum teruji secara ilmiah. Konsumsi buah pepaya

sampai dengan dosis 5 g/kg BB diketahui tidak menimbulkan gejala toksik bagi mencit (Nadiyah *et al.*, 2016). Efek yang ditimbulkan akibat konsumsi daun pepaya dalam jumlah banyak belum diketahui secara pasti. Oleh karena itu, diperlukan penelitian toksisitas akut untuk mengetahui keamanan tanaman obat tersebut. Penelitian bertujuan untuk menguji efek toksik dan batas aman ekstrak daun pepaya Calina jantan menggunakan mencit betina sebagai hewan coba.

Metode

Hewan coba

Prosedur penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Hewan Rumah Sakit Hewan Pendidikan (RSHP), SKHB, IPB dengan nomor 006/KEH/SKE/VI/2022. Penelitian menggunakan 20 ekor mencit (*Mus musculus*) betina dewasa, strain *Deutsch Denken Yoken* (DDY), dengan bobot badan 20–30 g/ekor. Mencit diberi pakan dan air minum *ad libitum*. Mencit diberi antelmintik pirantel pamoat dan diaklimatisasi selama 14 hari di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium (UPHL), Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University. Kandang yang digunakan bersuhu 20–24°C, kelembapan 45%–65%, dan pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap (NC3Rs, 2020). Kotak kandang mencit berbahan plastik berukuran 55×37×17 cm³ yang dilengkapi tempat minum, serutan kayu sebagai alas, dan penutup kawat berjaring.

Infusa daun pepaya

Daun pepaya Calina jantan diperoleh dari Desa Rancabungur, Ciampea, Bogor, Jawa Barat. Daun pepaya Calina jantan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan terlindung dari cahaya matahari langsung. Setelah dikeringkan, daun pepaya dihaluskan dengan menggunakan blender

(simplisia daun pepaya). Sebanyak 30 g simplisia daun pepaya Calina jantan dimasukkan ke dalam panci, kemudian ditambahkan 20 mL akuades. Akuades ditambahkan sampai dengan 100 mL, kemudian dipanaskan pada suhu 90°C selama 15 menit. Hasil infusa disaring menggunakan kain saring, kemudian infusa dimasukkan ke dalam botol kering.

Rancangan percobaan

Rancangan percobaan menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL). Metode penentuan nilai LD₅₀ mengacu pada Peraturan BPOM Nomor 10 Tahun 2022 tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik secara *In Vitro* (BPOM, 2022) dengan beberapa perubahan. Sebanyak 20 ekor mencit betina yang telah diaklimatisasi, dibagi menjadi empat kelompok perlakuan (n=5 ekor). Dosis yang digunakan pada masing-masing kelompok berturut-turut sebesar 0 (kontrol), 5, 10, dan 15 g/kg bobot badan (BB) dengan volume pemberian per ekor mencit adalah 1 mL. Pemberian infusa dilakukan peroral dengan pencekokan menggunakan sonde lambung dan dilakukan satu kali pada awal penelitian (hari ke-0).

Pengamatan

Pengamatan gejala toksisitas pada mencit pascaperlakuan dilakukan setiap hari selama 14 hari yang dilakukan pada waktu yang sama. Parameter yang diamati berupa mortalitas, gejala klinis, dan respons fisiologis mencit. Gejala klinis yang diamati antara lain perilaku, nafsu makan dan minum, rambut, kulit, mata, feses, otot, persendian, refleks, tremor, konvulsi, urinasi, hipersalivasi, dan paralisis. Respons fisiologis yang diamati berupa suhu tubuh, frekuensi napas, dan denyut jantung. Penimbangan bobot badan mencit dilakukan selama tujuh hari sekali, yaitu hari ke 0, 7, dan 14 pascaperlakuan. Mencit yang telah diamati selama 14 hari kemudian dieutanasi untuk mengetahui efek pemberian infusa daun pepaya Calina jantan pada kondisi fisiologis tubuh. Mencit dievaluasi secara makroanatomi dan

ditimbang organ dalamnya, seperti jantung, paru-paru, hati, limpa, usus, ovarium, dan ginjal. Bobot relatif organ didapatkan dengan membagi bobot absolut organ dengan bobot badan mencit pada hari terakhir pengamatan.

Analisis Data

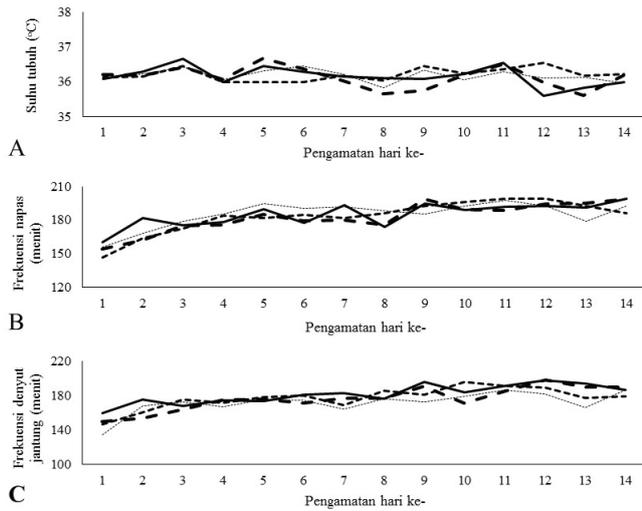
Analisis data dilakukan secara deskriptif dan analisis statistik. Data pengamatan kualitatif ditampilkan secara deskriptif. Sementara itu, data kuantitatif diolah secara statistik menggunakan *Minitab 19 Statistical Software* dan *Microsoft Excel* 2010. Analisis yang digunakan adalah uji *one way Analysis of Variance* (ANOVA) ($\alpha=0.05$), kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey HSD $\alpha=0,05$. Hasil dinyatakan berbeda nyata apabila memperlihatkan hasil analisis statistik untuk $P<0,05$).

Hasil

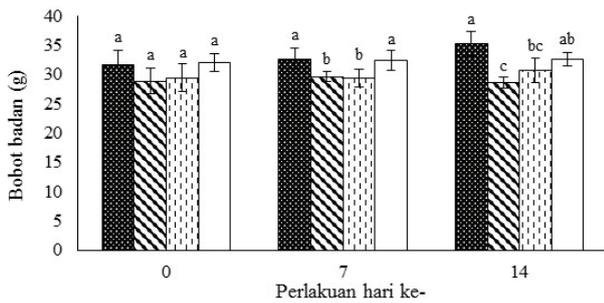
Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada mencit yang mengalami kematian atau menunjukkan gejala klinis sampai dengan dosis 15 g/kg BB. Mencit betina pada semua dosis perlakuan menunjukkan perilaku yang tenang dan tidak ditemukan kelainan gejala klinis, seperti tremor, konvulsi, hipersalivasi, atau paralisis. Mencit menunjukkan kondisi normal pada pengamatan nafsu makan dan minum, mata, kulit, rambut, refleks, feses, dan urin.

Pengukuran respons fisiologis yang terdiri atas suhu tubuh, penghitungan frekuensi napas, dan frekuensi denyut jantung menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, dengan rentang normal fisiologis mencit (**Gambar 1**).

Hasil penimbangan pada hari ke-0, 7, dan 14 pascaperlakuan disajikan pada **Gambar 2**. Hasil penimbangan bobot badan mencit pascapemberian infusa daun pepaya Calina jantan menunjukkan hasil yang berbeda nyata pada perlakuan menggunakan dosis 5 dan 10 g/kg BB. Pemeriksaan makroanatomi organ jantung, paru-paru, hati, limpa, usus, ovarium, dan ginjal menunjukkan bahwa tidak



Gambar 1 Respons fisiologis suhu tubuh (A), frekuensi napas (B), dan frekuensi denyut jantung (C) mencit betina pascaperlakuan infusa daun pepaya *Calina jantan* pada kelompok kontrol (—), kelompok perlakuan dengan dosis 5 g/kg BB (---), dosis 10 g/kg BB (.....), dan dosis 15 g/kg BB (— · — · —).



Gambar 2 Bobot badan mencit betina pascapemberian infusa daun pepaya pada kelompok kontrol (■), kelompok perlakuan dosis 5 g/kg BB (▨), dosis 10 g/kg BB (▩), dan dosis 15 g/kg BB (□). Huruf superscript yang berbeda pada dosis yang sama menunjukkan hasil yang berbeda nyata ($p < 0,05$).

ditemukan adanya perubahan atau kelainan pada bentuk, konsistensi, maupun warna organ mencit pada semua dosis perlakuan.

Hasil penghitungan bobot absolut dan bobot relatif organ yang digunakan sebagai indikator perlakuan suatu senyawa pada hewan percobaan disajikan pada **Tabel 1**. Hasil analisis statistik bobot absolut dan bobot relatif organ mencit yang diberi infusa daun pepaya *Calina jantan* dengan dosis 0, 5, 10, dan 15 g/kg BB menunjukkan bahwa perlakuan infusa tidak menyebabkan perubahan secara signifikan. Hasil analisis bobot relatif organ

menunjukkan nilai rata-rata yang tidak berbeda jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pembahasan

Daun pepaya merupakan salah satu jenis tanaman obat yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai olahan jamu tradisional. Hal tersebut dikarenakan adanya kandungan senyawa di dalam daun pepaya yang berpotensi untuk dijadikan obat beragam penyakit (Irawan *et al.*, 2020). Senyawa daun pepaya, di antaranya flavonoid, saponin, dan antioksidan, memiliki beragam potensi dalam menunjang fungsi organ tubuh. Potensi yang dimiliki adalah memperbaiki lesi atau kerusakan aterosklerosis pada mencit, menurunkan tingkat kerusakan struktur histologi aorta, dan menurunkan kadar kolesterol total pada hati (Maghfiroh *et al.*, 2022).

Pengujian toksisitas akut infusa daun pepaya *Calina jantan* menunjukkan bahwa tidak ada mencit yang mengalami kematian atau menimbulkan gejala klinis. Sediaan dapat dikategorikan sebagai sediaan tidak toksik apabila tidak menyebabkan kematian dan gejala klinis pada pemberian selama 14 hari (BPOM, 2022). Sasmito *et al.* (2015) menyatakan bahwa ekstrak tanaman herbal, seperti bawang putih, kunyit, jahe, dan daun katuk yang memiliki efek toksik umumnya akan menyebabkan timbulnya gejala klinis pada mencit berupa rambut berdiri, gejala depresi, dan inkoordinasi saraf. Hal tersebut tidak ditemukan pada penelitian yang membuktikan bahwa sediaan infusa daun pepaya *Calina jantan* termasuk ke dalam sediaan yang tidak toksik.

Daun pepaya jantan diketahui memiliki salah satu senyawa yang dapat menekan sistem saraf pusat, yaitu senyawa flavonoid (Kumar *et al.*, 2011). Mencit yang tidak menunjukkan gejala klinis pascapemberian infusa daun pepaya *Calina jantan* dengan dosis maksimal 15 g/kg BB menunjukkan bahwa kadar flavonoid di dalam daun pepaya tersebut masih dapat diterima oleh mencit dan belum mengganggu sistem saraf mencit. Pemberian

Tabel 1 Perbandingan bobot absolut organ dengan bobot relatif organ mencit betina pascaperlakuan infusa daun pepaya Calina jantan

Parameter	Dosis (g/kg BB)			
	0	5	10	15
Bobot badan (g)	31,0 ± 1,41 ^a	27,8 ± 1,79 ^a	30,0 ± 2,00 ^a	31,0 ± 3,24 ^a
Bobot absolut (g)				
Jantung	0,17 ± 0,10 ^a	0,20 ± 0,08 ^a	0,18 ± 0,09 ^a	0,19 ± 0,07 ^a
Paru-paru	0,30 ± 0,07 ^a	0,24 ± 0,06 ^a	0,29 ± 0,06 ^a	0,27 ± 0,08 ^a
Hati	0,95 ± 0,34 ^a	1,52 ± 0,16 ^a	1,61 ± 0,15 ^a	1,87 ± 0,31 ^a
Limpa	0,36 ± 0,10 ^a	0,26 ± 0,05 ^a	0,27 ± 0,08 ^a	0,31 ± 0,08 ^a
Usus	4,10 ± 0,31 ^a	3,98 ± 0,58 ^a	3,87 ± 0,52 ^a	3,65 ± 0,59 ^a
Uterus	0,19 ± 0,02 ^a	0,23 ± 0,08 ^a	0,20 ± 0,09 ^a	0,23 ± 0,16 ^a
Ginjal	0,36 ± 0,06 ^a	0,33 ± 0,04 ^a	0,33 ± 0,07 ^a	0,40 ± 0,08 ^a
Bobot relatif (%)				
Jantung	0,54 ± 0,30 ^a	0,73 ± 0,32 ^a	0,62 ± 0,32 ^a	0,59 ± 0,17 ^a
Paru-paru	0,95 ± 0,18 ^a	0,85 ± 0,16 ^a	0,95 ± 0,14 ^a	0,85 ± 0,16 ^a
Hati	6,30 ± 1,09 ^a	5,48 ± 0,49 ^a	5,37 ± 0,48 ^a	6,04 ± 0,90 ^a
Limpa	1,16 ± 0,27 ^a	0,94 ± 0,24 ^a	0,90 ± 0,32 ^a	0,99 ± 0,27 ^a
Usus	13,24 ± 0,97 ^a	14,29 ± 1,41 ^a	12,96 ± 1,96 ^a	11,88 ± 2,14 ^a
Uterus	0,63 ± 0,04 ^a	0,66 ± 0,45 ^a	0,65 ± 0,31 ^a	0,71 ± 0,47 ^a
Ginjal	1,17 ± 0,20 ^a	1,18 ± 0,15 ^a	1,10 ± 0,28 ^a	1,30 ± 0,22 ^a

dengan dosis yang lebih besar dari 15 g/kg BB belum diketahui dan kemungkinan akan berpotensi menyebabkan penekanan pada sistem saraf pusat mencit atau memunculkan gejala klinis yang lain.

Pengamatan aspek fisiologis pada pengujian toksistasitas akut infusa daun pepaya Calina jantan menunjukkan bahwa infusa terbukti tidak memengaruhi fungsi normal aspek fisiologis mencit. Suhu tubuh mencit pascaperlakuan berada pada rentang suhu normal mencit, yaitu 33–37°C (Sela *et al.*, 2021). Frekuensi napas pascaperlakuan infusa daun pepaya juga menunjukkan nilai yang tidak berbeda dari frekuensi napas mencit normal, yaitu 80–230 napas per menit (The Johns Hopkins University, 2021). Denyut jantung yang dihasilkan juga berada pada rentang denyut jantung mencit normal, yaitu 85–216 denyut per menit (Soltysinska *et al.*, 2014).

Pengukuran suhu tubuh menunjukkan bahwa mencit kelompok perlakuan memiliki suhu yang tidak berbeda dari suhu tubuh mencit kelompok

kontrol (**Gambar 1**). Walaupun suhu tubuh mencit pada hari ke-5 pascapemberian infusa dosis 5 g/kg BB melebihi rentang suhu kontrol, suhu tersebut masih berada dalam rentang suhu normal mencit, yaitu 33–37°C (Sela *et al.*, 2021). Hasil pengukuran suhu yang berfluktuasi dikarenakan pengaruh paparan suhu lingkungan. Pengukuran suhu dilakukan dengan menggunakan suhu permukaan kulit mencit, yaitu menggunakan temperatur *arteri temporalis superficialis* untuk mengestimasi suhu tubuh mencit. Penelitian Guyton dan Hall (2012) membuktikan bahwa suhu kulit mencit dapat naik dan turun sesuai dengan suhu lingkungan. Paparan suhu lingkungan dapat memengaruhi pengukuran suhu tubuh yang dihasilkan. Suhu kulit akan meningkat apabila panas di dalam tubuh meningkat dan akan menurun apabila tubuh kehilangan panas.

Hasil uji statistik pada penimbangan bobot badan mencit pascaperlakuan menggunakan infusa daun pepaya Calina jantan menunjukkan nilai yang berbeda nyata pada dosis 5 dan 10 g/

kg BB (**Gambar 2**). Kelompok dosis 5 g/kg BB menunjukkan adanya penurunan bobot badan mencit pada hari ke-7 dan 14 pascaperlakuan. Hal berbeda ditunjukkan oleh kelompok tikus yang diberikan infusa daun pepaya Calina jantan dengan 10 g/kg BB yang menunjukkan adanya peningkatan bobot badan pada hari ke-7 dan 14 pascaperlakuan. Walaupun perlakuan menghasilkan nilai yang berbeda nyata, bobot badan mencit kedua kelompok dosis tersebut masih berada pada rentang bobot normal, yaitu 18–35 g untuk mencit betina (Nugroho, 2018). Hasil penimbangan bobot badan ini sesuai dengan penelitian Sutjiatmo *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa perlakuan bahan herbal pada mencit betina menyebabkan penurunan bobot badan. Hal tersebut dikarenakan bahan herbal yang digunakan berpotensi toksik pada organ mencit betina, seperti hati, ginjal, dan tuba Fallopii.

Kenaikan bobot badan pada perlakuan menggunakan daun pepaya kemungkinan disebabkan oleh keberadaan enzim proteolitik, yaitu kimopapain dan papain (Kiha *et al.*, 2012). Enzim tersebut berperan dalam meningkatkan pencernaan dan mempercepat proses penyerapan protein pakan sehingga menyebabkan peningkatan bobot badan mencit secara normal. Sementara itu, penurunan bobot badan mencit dikarenakan adanya senyawa yang bersifat sitotoksik, seperti saponin dan alkaloid (Setiawan *et al.*, 2021). Penelitian Akinpelu *et al.* (2012) menyebutkan bahwa saponin dan alkaloid dapat menyebabkan kerusakan pada organ hepar. Kerusakan jaringan hepar dikarenakan adanya akumulasi enzim hepar di dalam tubuh dan menyebabkan enzim terlepas dari dalam sel ke aliran darah. Efek sitotoksik yang tidak terlalu dominan menyebabkan terjadinya penurunan bobot badan, namun masih berada pada kisaran normal bobot badan mencit betina.

Penurunan bobot badan dan bobot organ termasuk salah satu kriteria yang menunjukkan bahwa suatu bahan mengandung sifat toksik dan berpengaruh pada adanya kerusakan pada organ

dalam mencit (Eriadi *et al.*, 2017). Penghitungan bobot relatif organ bertujuan untuk membuktikan ada tidaknya efek toksik suatu bahan pada organ dalam tubuh. Hasil penghitungan dan analisis statistik pada bobot relatif organ menunjukkan hasil yang tidak berbeda secara signifikan (**Tabel 1**). Hasil tersebut membuktikan bahwa daun pepaya Calina jantan tidak memiliki senyawa yang bersifat toksik pada organ dalam mencit.

Kerusakan organ dapat diamati dari perubahan morfometri, seperti penambahan bobot organ dan perubahan struktur histologi organ (Csonka *et al.*, 2017). Penelitian Nadiroh dan Hariani (2022) menyebutkan bahwa daun pepaya memiliki kandungan flavonoid yang dapat mencegah kerusakan sel dan bersifat hepatoprotektif, serta kandungan senyawa alkaloid yang mampu menurunkan kadar kolesterol.

Potensi senyawa di dalam daun pepaya Calina jantan sejalan dengan pengamatan pada gambaran organ dalam mencit pada penelitian Muthiadin *et al.* (2020). Pengamatan menunjukkan bahwa organ terlihat normal, tidak ada kerusakan dan degenerasi. Semua organ dalam yang diamati tidak menunjukkan perubahan bentuk, konsistensi, maupun warna. Hal tersebut membuktikan bahwa daun pepaya Calina jantan tidak memengaruhi gambaran patologi anatomi (PA) organ dalam tubuh. Hasil pemeriksaan makroanatomi organ juga menunjukkan potensi daun pepaya Calina jantan sebagai bahan yang tidak berpotensi menimbulkan sifat toksik.

LD₅₀ merupakan dosis tertinggi yang masih bisa diberikan kepada hewan uji (BPOM, 2022). Penelitian ini tidak bisa menghitung nilai LD₅₀ dari infusa daun pepaya Calina jantan karena tidak ada hewan yang mengalami kematian. Oleh karena itu, infusa daun pepaya Calina jantan dinyatakan memiliki nilai LD₅₀ semu, yaitu dosis tertinggi yang masih mungkin diberikan kepada hewan uji (Ayun *et al.*, 2021). Berdasarkan pengujian, dapat diketahui bahwa infusa daun pepaya Calina jantan

memiliki nilai LD₅₀ semu lebih besar dari 15 g/kg BB. Hal tersebut membuktikan bahwa sediaan infusa daun pepaya Calina jantan aman dikonsumsi dengan pemberian dosis maksimal 15 g/kg BB. Hal ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pengujian ekstrak daun pepaya menggunakan dosis 0 sampai dengan 3.200 mg/kg BB pada tikus jenis Wistar jantan tidak menyebabkan kematian dan perubahan perilaku (Klaassen *et al.*, 2020).

Simpulan

Pengujian toksistas akut daun pepaya Calina jantan menunjukkan *lethal dose* 50 (LD₅₀) semu di atas dosis 15 g/kg BB dan menunjukkan bahwa sediaan bersifat tidak toksik. Pemberian infusa daun pepaya Calina jantan dosis 10 g/kg BB terbukti paling efektif karena berpengaruh pada penambahan bobot badan mencit secara normal, tanpa menyebabkan gejala klinis patologis dan perubahan makroanatomi organ tubuh, atau bahkan kematian.

Ucapan terima kasih: tidak ada.

Pendanaan: tidak ada

Konflik kepentingan: Semua penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Kontribusi penulis: A merancang penelitian, NS, S, HYP, dan A melaksanakan penelitian dan menulis naskah publikasi, NS dan HYP menganalisis data.

Referensi

- Akinpelu BA, Oyedapo OO, Iwalewa E, Shode F. 2012. Biochemical and histopathological profile of toxicity induced by saponin fraction of *Erythrophleum suaveolens* (Guill. & Perri.) bark extract. *Phytopharmacology*, 3(1): 38–53.
- Ayun AQ, Faridah DN, Yuliana ND, Andriyanto A. 2021. Pengujian toksistas akut LD₅₀ infusa benalu teh (*Scurrula* sp.) dengan menggunakan mencit (*Mus musculus*). *Acta Veterinaria Indonesiana*, 9(1): 53–63. DOI: 10.29244/avi.9.1.53-63.
- [BPOM] Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2022. Pedoman uji toksistas praklinik secara in vivo. <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/223969/peraturan-bpom-no-10-tahun-2022>. Download: May 31, 2022.
- [BPPP] Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan. 2017. Info komoditi tanaman obat. Jakarta (ID): Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia.
- Csonka C, Baranyai T, Tiszlavicz L, Fébel H, Szűcs G, Varga ZV, Sárközy M, Puskás LG, Antal O, Siska A, Földesi I. 2017. Isolated hypercholesterolemia leads to steatosis in the liver without affecting the pancreas. *Lipids in Health and Disease*, 16(1): 1–4. DOI: 10.1186/s12944-017-0537-z.
- Eriadi A, Arifin H, Nirwanto N. 2017. Uji toksistas akut ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L) RM King & H. Rob) pada mencit putih jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 8(2): 122–132.
- Guyton A, Hall J. 2012. Textbook of medical physiology. Ed ke-11. Jakarta (ID): Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Irawan H, Syera S, Ekawati N, Tisnadaja D. 2020. Pengaruh proses maserasi dengan variasi konsentrasi pelarut etanol terhadap kandungan senyawa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L. Lam). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(2): 252–264. DOI: 10.51352/jim.v6i2.372.
- Kiha AF, Murningsih W, Tristiarti T. 2012. Pengaruh pemeraman ransum dengan sari daun pepaya terhadap pencernaan lemak dan energi metabolis ayam broiler. *Animal Agriculture Journal*, 1(1): 265–276.
- Klaassen CD, Liebler DC, Marks Jr JG, Peterson LA, Shank RC. 2022. safety assessment of *Carica Papaya* (Papaya)-derived ingredients as used in cosmetics. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/papaya122019SLR.pdf>. Download: June 11, 2022.

- Kumar V, Thakur AK, Barothia ND, Chatterjee SS. 2011. Therapeutic potentials of *Brassica juncea*: an overview. *TANG International Journal of Genuine Traditional Medicine*, 1(1): e2. DOI:10.5667/tang.2011.0005.
- Maghfiroh RM, Hariani D, Khaleyla F. 2022. Efektivitas pemberian ekstrak daun pepaya jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) terhadap kadar kolesterol dan struktur histologi aorta mencit hiperkolesterolemia. *LenteraBio Berkala Ilmiah Biologi*, 11(1): 89–100. DOI: 10.26740/lenterabio.v11n1.p89-100.
- Muthiadin C, Zulkarnain Z, Hidayat AS. 2020. Pengaruh pemberian tuak terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus*) ICR jantan. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*, 11(2): 193–205. DOI: 10.26418/jpmipa.v11i2.36623.
- Nadiroh A, Hariani D. 2022. Efek ekstrak daun pepaya jepang terhadap kadar kolesterol, morfometri, dan histologi hepar mencit hiperkolesterolemia. *LenteraBio Berkala Ilmiah Biologi*, 11(1): 101–112. DOI: 10.26740/lenterabio.v11n1.p101-112.
- Nadiyah LD, Kharisma Y, Yuniarti Y. 2016. Penentuan derajat toksisitas akut ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda pada mencit menggunakan *purposed new recommended method*. *Jurnal Jamu Indonesia*, 1(2): 15–19. DOI: 10.29244/jjidn.v1i2.30608.
- [NC3RS] National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research. 2020. Housing and husbandry: mouse. <https://www.nc3rs.org.uk/3rs-resources/housing-and-husbandry-mouse>. Download: April 14, 2022.
- Nugroho RA. 2018. Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium. Samarinda (ID): Mulawarman University Press.
- Sasmito WA, Wijayanti AD, Fitriana I, Sari PW. 2015. Pengujian toksisitas akut obat herbal pada mencit berdasarkan *Organization for Economic Co-operation and Development* (OECD). *Jurnal Sain Veteriner*, 33(2): 234–239. DOI: 10.22146/jsv.17924.
- Sela Y, Hoekstra MM, Franken P. 2021. Sub-minute prediction of brain temperature based on sleep–wake state in the mouse. *Elife*, 1(10): 1–18. DOI: 10.7554/eLife.62073.
- Setiawan H, Wulandari SW, Fachmi MN. 2021. Efek antispermatogenik ekstrak etanol daun pepaya calina terhadap kualitas sperma dan morfologi epididimis tikus wistar. *Berita Biologi*, 20(3): 19–27. DOI: 10.14203/beritabiologi.v20i1.3991.
- Soltysinska E, Speerschneider T, Winther SV, Thomsen MB. 2014. Sinoatrial node dysfunction induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*, 13(1): 1–11. DOI: 10.1186/s12933-014-0122-y.
- Sutjiatmo AB, Sukandar EY, Candra C, Vikasari SN. 2015. Uji toksisitas akut ekstrak air herba pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* (L) Vahl) pada mencit Swiss Webster. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2): 32–37. DOI: 10.26874/kjif.v3i2.103.
- [The Johns Hopkins University]. 2021. The Mouse. <https://web.jhu.edu/animalcare/procedures/mouse.html>. Download: April 14, 2022.