



Hepatoprotective Effects of ethanolic extract of Papaya Leaves (*Carica Papaya* L.) With Increased Dose: A Study of Total Bilirubin Levels of Wistar Rats That Given Paracetamol

¹Adhani Rihhadatul 'aisy*, ² Kanti Ratnaningrum, ² Dyah Mustika Nugraheni

Email : *aisy.30.aa@gmail.com

¹Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Semarang, Semarang, Indonesia

²Laboratorium Biomedik, Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Semarang, Semarang, Indonesia

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Article history

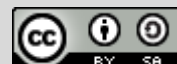
Received 2 August 2021
Revised 3 September 2021
Accepted 30 November 2021

Keywords

Papaya leaves
Ethanolic Extract
Total bilirubin levels
Paracetamol
Hepatoprotective

Paracetamol abuse can cause overdose and cause liver damage. One of the natural ingredients that have the potential to be hepatoprotective and prevent the increase in total bilirubin levels is papaya leaves. Papaya leaves contains flavonoids, saponins, tannins, alkaloids, triterpenoids and vitamin E which are antioxidants for the body. The aim of this study was to prove the hepatoprotective effect of papaya leaf extract on the total bilirubin levels of Wistar rats given paracetamol. This research was conducted using a post test only control group design method and used 24 wistar rats grouped by simple random sampling into negative control (K-), positive control (K +), treatment 1 (PI), and treatment 2 (PII). PI and PII groups were given papaya leaf extract 75 mg / kgBW rats / day and 150 mg / kgBW rats / day for 7 days. On days 5 to 7, the K +, PI, and PII groups were given paracetamol 600 mg / kgBW rats / day. Samples were taken on day 8 and total bilirubin levels were measured on day 9 then analyzed using One Way Anova and Post Hoc LSD test. There are significant differences in all groups based on the results of the One Way Anova test with p value= 0.000. The results of the LSD Post Hoc test showed significant differences in the K- group with K + (p = 0,000), K- with PI (p = 0.027), K + with PI (p = 0,000), K + with PII (p = 0,000), PI with PII (p = 0.004), and there was no significant difference between the K- and PII groups (p = 0.397). There was a hepatoprotective effect of papaya leaf extract on Bilirubin total levels in Wistar rats treated with paracetamol.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Pendahuluan

Parasetamol adalah obat yang sering digunakan dan dapat dijual bebas sehingga pemakaiannya sering tanpa pengawasan medis. Penggunaan parasetamol yang tidak tepat dapat menyebabkan overdosis dan menyebabkan kerusakan hepar. Mekanisme kerusakan ini disebut

Drug induced liver injury (DILI). Berdasarkan data RISKESDAS tahun 2010 terdapat 2000 kasus gagal hepar akut dimana 50% diantaranya disebabkan oleh toksisitas obat dan 39% diantaranya disebabkan overdosis parasetamol (Hasan I, 2014; Riset Kesehatan Dasar, 2010).

Parasetamol memiliki efek samping hepatotoksik yang disebabkan adanya metabolit dari asetaminofen berupa *N-Acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang mendepleksi antioksidan glutation dari hepar dan merusak hepar secara langsung. Aktivitas sitokrom P450 menyebabkan produksi *Radical Oxygen Species* (ROS) meningkat dan menyebabkan terjadinya stress oksidatif (Rehatta *et al.*, 2019). Stress oksidatif dapat memicu meningkatnya kadar bilirubin total. Kadar bilirubin total dapat meningkat disebabkan karena overdosis parasetamol dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran sel darah merah dan kemudian menyebabkan sel menjadi lisis. Hemolisis yang meningkat akan menyebabkan peningkatan katabolisme heme dan kadar bilirubin total dalam darah meningkat (Kamilah *et al.*, 2012). NAPQI yang merupakan hasil metabolit parasetamol juga akan berikatan kovalen dengan sistein. Ikatan kovalen tersebut dapat menyebabkan sel hepar kehilangan fungsinya dan bahkan terjadi nekrosis yang menyebabkan gangguan metabolisme dan sekresi bilirubin sehingga menyebabkan kadar bilirubin total dalam darah meningkat (Rosida, 2016).

Salah satu bahan alami yang berpotensi sebagai hepatoprotektif dan mencegah kenaikan kadar bilirubin total adalah daun pepaya. Ekstrak etanol daun pepaya memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid dan vitamin E. Zat-zat tersebut memiliki aktivitas sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya stress oksidatif. Kandungan flavonoid khususnya jenis quercetin mampu meningkatkan konsentrasi glutation (GSH) melalui aktivasi ekspresi GCLC promoter. Hal ini dapat mencegah terjadinya ikatan kovalen antara NAPQI dan makromolekul hepar yang dapat memicu nekrosis sel hepar (Mahatriny *et al.*, 2014; Sunarni *et al.*, 2013).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Saputri D. (2013) menyebutkan ekstrak daun pepaya terbukti dapat mencegah kerusakan histologi hepar tikus putih yang diinduksi parasetamol (Saputri, 2013). Penelitian terdahulu membahas mengenai pemberian ekstrak aseton daun pepaya terhadap histopatologi hepar tikus, sedangkan penelitian yang membahas ekstrak etanol daun pepaya untuk mencegah peningkatan kadar bilirubin total masih terbatas dan etanol mempunyai kelarutan yang relatif tinggi dimana ekstrak yang menggunakan pelarut etanol memiliki kandungan flavonoid yang tinggi. Selain itu karena sifatnya yang inert, etanol tidak bereaksi dengan komponen lain (Kasminah, 2016). Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui pengaruh hepatoprotektif pemberian ekstrak daun pepaya terhadap kadar bilirubin total tikus wistar yang diberi parasetamol.

Metode

1. Jenis Penelitian dan Ruang Lingkup Penelitian.

Pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Februari 2021 setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang No. 042/EC/FK/2021. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan metode *post test only controlled group design*. Perlakuan, pembuatan ekstrak, uji fitokimia dan pengambilan sampel dilaksanakan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES), kemudian serum darah disimpan dalam *box* berisi es dan dibawa ke Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Kabupaten Semarang untuk dilakukan pengukuran kadar bilirubin total.

2. Sampel

Pada Penelitian ini tikus yang digunakan yaitu tikus galur wistar yang sehat dengan kriteria aktif, tidak cedera, cacat, ataupun luka. Tikus berjenis kelamin jantan dengan berat badan 150-200 gram dan umur 2-3 bulan. Tikus wistar yang digunakan berjumlah 24 ekor yang sesuai dengan ketentuan WHO dengan penambahan 1 ekor tiap kelompok (Lwanga S & Lameshow S, 2011). Sebelum diberi perlakuan, tikus diadaptasi selama 7 hari kemudian dilakukan randomisasi menjadi 4 kelompok. Pemberian ekstrak daun pepaya dan parasetamol dilakukan secara peroral dengan menggunakan sonde lambung berukuran 3 ml. Pemberian ekstrak dilakukan pada hari ke 1-7 dan parasetamol diberikan pada hari ke 5-7.

3. Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya

Daun pepaya diperoleh dari pohon yang berusia lebih dari tiga bulan dengan daun yang terletak pada tingkat ketiga dari puncak pohon. Sebanyak 2 kg daun pepaya yang telah dipetik dibersihkan dengan air bersih, lalu dikeringkan di dalam oven dan diblender kemudian di ayak sehingga diperoleh 574,6 gram serbuk kering yang kemudian di ekstraksi secara maserasi dengan menggunakan etanol 96% selama tiga hari sehingga diperoleh 70,67 gram ekstrak kental daun pepaya. Ekstrak disimpan dalam *freezer* selama 36 hari dengan suhu 4°C. Uji fitokimia dilakukan sebelum ekstrak diberikan pada tikus wistar (Afandi, 2017).

4. Uji Fitokimia

a. Alkaloid

Bahan dan garam dapur masing-masing 4 gram digerus sampai halus dalam mortar, Kloroform (10 ml) dan Kloroform Amoniak 0,05 M (5 ml) digerus lagi

sampai tercampur. Saring dengan kertas saring dan masukkan ke dalam tabung reaksi. Asam Sulfat 2 N (0,5 ml), kocok dengan kuat dan diamkan sampai terbentuk dua lapisan. Ambil lapisan asam sulfat (lapisan atas), pindahkan ke dalam tabung reaksi lain. Pereaksi Meyer (2 tetes), diamkan selama 10 menit. Amati terbentuknya endapan putih.

b. Terpenoid, Steroid, Fenolik, Flavonoid, dan Saponin

Timbang 4 gram daun segar, potong kecil-kecil, dan masukkan dalam beaker glass. Tambahkan alkohol 96% sebanyak 25 ml. Panaskan selama 10 menit, disaring dalam keadaan panas. Panaskan lagi cairan hasil penyaringan selama 5 menit untuk menghilangkan alkohol 96 % yang masih tersisa, dinginkan. Tambahkan 10 ml kloroform dan kocok dengan kuat. Tambahkan 10 ml aquades dan diamkan sampai terbentuk dua lapisan.

1) Lapisan Kloroform (lapisan bawah)

Ambil 5 tetes lapisan kloroform, letakkan dalam plat tetes dan biarkan sampai kering. Tambahkan 5 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes asam sulfat pekat. Terbentuknya warna merah atau pink menandakan positif untuk senyawa Terpenoid. Terbentuknya warna biru atau hijau menandakan positif untuk senyawa Steroid.

2) Lapisan Air (lapisan atas)

Ambil 1 ml lapisan air, kocok kuat selama 1 menit dan diamkan. Terbentuknya busa yang tidak hilang selama 5 menit menandakan adanya Saponin. Ambil 1 ml lapisan air dan tambahkan 10 tetes besi (III) klorida (FeCl_3 2%). Jika timbul warna hijau sampai ungu menandakan adanya Saponin. Ambil 1 ml lapisan air dan tambahkan 10 tetes asam klorida pekat serta sedikit serbuk magnesium. Jika timbul warna merah menunjukkan adanya Flavonoid.

c. Tanin

Ambil 5 ml filtrat daun dan masukkan ke dalam tabung reaksi. Kemudian ditambah dengan 2-3 tetes larutan FeCl_3 10 %. Jika berubah warna menjadi biru kehitaman berarti menunjukkan adanya tannin.

d. Flavonoid

1) Pembuatan kurva standar kuersetin

Larutan kuersetin (dalam metanol) dibuat dalam konsentrasi 700, 800, 900, 1000, dan 1100 mg/L. Sebanyak 0,5 mL larutan dari berbagai konsentrasi direaksikan dengan 2 mL akuades dan 0,15mL NaNO_2 5%

kemudian didiamkan selama 6 menit. Sebanyak 0,15 mL AlCl₃ 10% ditambahkan ke dalam larutan, kemudian didiamkan selama 6 menit. Larutan direaksikan dengan 2 mL NaOH 4%, kemudian diencerkan hingga volume total mencapai 5 mL dan didiamkan selama 15 menit. Pada akhirnya, absorbansi dari larutan standar diukur pada panjang 510 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Kurva standar diperoleh dari hubungan antara konsentrasi kuersetin (mg/L) dengan absorbansi.

2) Penentuan flavonoid total

Sebanyak 0,5 ml dari tiap larutan ekstrak direaksikan dengan 2 ml aquades dan 0,15 ml NaNO₂ 5 % kemudian didiamkan selama 6 menit. Sebanyak 0,15 ml AlCl₃ 10 % ditambahkan ke dalam larutan, kemudian didiamkan selama 6 menit. Larutan direaksikan dengan 2 ml NaOH 4 %, kemudian diencerkan hingga volume total 5 ml dan didiamkan selama 15 menit. Analisis dengan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 510 nm. Kandungan flavonoid total dinyatakan sebagai jumlah miligram kuersetin ekuivalen tiap gram ekstrak.

e. Vitamin E

1) Pembuatan larutan baku tokoferol 500 ppm

Tokoferol ditimbang 25 mg dan dilarutkan dalam chloroform hingga volume 50 ml menggunakan labu bakar.

2) Penentuan panjang gelombang tokoferol

Larutan baku tokoferol diambil 5 ml dengan menggunakan pipet, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Selanjutnya, sebagai blanko dimasukkan *chloroform* sebanyak 5 ml ke dalam kuvet, kemudian kedua kuvet dimasukkan ke dalam spektrofotometer UV-Vis dan dicari panjang gelombang (λ) tertingginya.

3) Pembuatan kurva baku tokoferol

Larutan baku tokoferol dibuat berbagai seri konsentrasi yaitu 100, 200, 300, 400, dan 500 ppm. Siapkan 5 buah gelas ukur 10 ml dan dimasukkan masing-masing 0,5 ml; 1 ml; 1,5 ml; 2 ml; dan 2,5 ml larutan baku tokoferol, kemudian masing-masing gelas ukur diencerkan dengan larutan *chloroform* sampai 5 ml. Serapan dibaca pada λ maksimal dan dibuat kurva hubungan antara konsentrasi vitamin E dan serapan sehingga diperoleh nilai absorbansi (y).

4) Penetapan kadar vitamin E

Ekstrak sampel ditimbang 2,5 mg dan dilarutkan dalam *chloroform* hingga volume 5 ml, kemudian ditambahkan 1 ml larutan tween80. Larutan tersebut dimasukkan ke dalam tabung reaksi untuk divortex. Kemudian peneliti melakukan pengenceran 10x dengan mengambil 0,5 ml larutan tersebut ke dalam gelas ukur dan menambahkan larutan *chloroform* sampai volume 5 ml. Ambil larutan tersebut dan masukkan dalam kuvet, kemudian dibaca absorbansi dan kadar vitamin E dalam alat spektrofotometer UV-Vis. Hasil dinyatakan dalam persen atau mg/100 gr ekstrak.

5. Cara Kerja

Perlakuan dilakukan pada hari ke 1-7 sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya selama 7 hari mampu mencegah kerusakan histopatologi hepar. Pemberian ekstrak dilakukan pada hari ke 1-7 dan parasetamol diberikan pada hari ke 5-7. Pengambilan sampel pada masing-masing tikus dilakukan pada hari ke-8 setelah dipuasakan 12 jam melalui *sinus orbitalis* menggunakan mikrokapiler. Sampel darah yang telah didapat dilakukan sentrifugasi selama 10 menit untuk mendapatkan serum yang selanjutnya disimpan dalam *freezer* dengan suhu 2-8°C. Pada hari ke-9 serum darah disimpan dalam box berisi es sebelum dibawa ke Labkesda Kabupaten Semarang, selanjutnya diperiksa kadar bilirubin total dengan metode *malloy evelyn*.

6. Pemeriksaan Kadar Bilirubin Total

- a. Membuat larutan standar dengan mencampur reagen 1 sebanyak 240µl dan aquadest sebanyak 15µl. Larutan diinkubasi selama 40 detik dengan suhu 37°C kemudian diukur absorbansinya (A1) dengan panjang gelombang 546 nm. Larutan ditambahkan dengan reagen 2 sebanyak 60 µl lalu dihomogenkan dan diinkubasi selama 30 detik kemudian diukur absorbansinya (A2) dengan Panjang gelombang 546 nm.
- b. Membuat larutan sampel dengan mencampur reagen 1 sebanyak 240µl dan serum sebanyak 15µl. Larutan diinkubasi selama 40 detik dengan suhu 37°C kemudian diukur absorbansinya (A1) dengan panjang gelombang 546 nm. Larutan ditambahkan dengan reagen 2 sebanyak 60 µl lalu dihomogenkan dan diinkubasi selama 60 detik kemudian diukur absorbansinya (A2) dengan Panjang gelombang 546 nm.
- c. Bilirubin total dalam mg/dl dihitung dengan rumus :

$$\frac{(A_2-A_1)\text{Sampel}}{(A_2-A_1)\text{Standar}} \times \text{Konsentrasi standar}$$

7. Analisis

Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara univariat dan bivariat. Uji *Shapiro-Wilk* untuk normalitas data, uji *Lavene* untuk homogenitas varian, dilanjutkan uji *Oneway ANOVA* dan uji *Post Hoc test* LSD dengan tingkat signifikansi 5%.

Hasil

Penelitian ini menggunakan sampel tikus sebanyak 24 ekor, selama penelitian tidak ditemukan tikus yang dieksklusi maupun *drop out*. Hasil uji fitokimia ekstrak daun pepaya adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pepaya

Parameter	Ekstrak daun papaya	Keterangan
Saponin	+	Terbentuk busa yang tidak hilang selama lebih dari 1 menit
Flavonoid	+	Terbentuk warna merah
Tanin	+	Terbentuk warna hitam kehijauan
Alkaloid	+	Terbentuk endapan putih
Fenolik	+	Terbentuk warna hijau-ungu
Triterpenoid	-	Tidak terbentuk warna merah/pink
Steroid	+	Terbentuk warna biru/hijau
Flavonoid	0,085 mg Quersetin	
Vitamin E	8,449 mg/100 gr	

Berdasarkan tabel 1 didapatkan adanya kandungan saponin, tanin, alkaloid, fenolik, steroid, flavonoid dan vitamin E di dalam ekstrak daun pepaya.

1. Hasil analisis univariat kadar bilirubin total pada kelompok penelitian adalah sebagai berikut.

Tabel 2. Rata-Rata Kadar Bilirubin Total

Kelompok	Mean (mg/dl)	Standar Deviasi
K-	0,13	0,05
K+	0,29	0,03
PI	0,19	0,02
PII	0,11	0,04

Keterangan:

K- : Kelompok kontrol negatif hanya diberi pakan standar

- K+ :Kelompok kontrol positif hanya diberi parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari
- PI :Kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak daun pepaya 75 mg/kgBB tikus/hari dan parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari.
- PII :Kelompok perlakuan 2 diberi ekstrak daun pepaya 150 mg/kgBB tikus/hari dan parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari.

Berdasarkan tabel 2 didapatkan kelompok kontrol positif (K+) mempunyai nilai rerata kadar bilirubin total paling tinggi dibandingkan nilai rerata 3 kelompok lain yaitu sebesar 0,29 mg/dl, sedangkan kelompok perlakuan 2 (PII) mempunyai nilai rerata kadar bilirubin total paling rendah yaitu sebesar 0,11 mg/dl.

2. Hasil analisis Bivariat kadar bilirubin total pada kelompok penelitian adalah sebagai berikut.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas data

Kelompok	Signifikasi (<i>p value</i>)
K-	0,461
K+	0,149
PI	0,425
PII	0,295

Keterangan:

- K- : Kelompok kontrol negatif hanya diberi pakan standar
- K+ :Kelompok kontrol positif hanya diberi parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari
- PI :Kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak daun pepaya 75 mg/kgBB tikus/hari dan parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari.
- PII :Kelompok perlakuan 2 diberi ekstrak daun pepaya 150 mg/kgBB tikus/hari dan parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari.

Tabel 3 menunjukkan hasil uji normalitas (uji *Shapiro-Wilk*) terhadap seluruh kelompok perlakuan dan diperoleh nilai signifikansi lebih dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa data berdistribusi normal. Nilai signifikansi yang didapat dari hasil uji homogenitas adalah 0,447 yang menunjukkan bahwa varian data pada penelitian ini homogen. Hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan $p=0,000$ dimana didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *Post Hoc* LSD yang ditunjukkan pada tabel berikut.

Tabel 3. Hasil Uji Perbedaan Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Kadar Bilirubin Total

Kelompok Perlakuan	K-	K+	PI	PII
K-	-	0,000*	0,027*	0,397
K+	0,000*	-	0,000*	0,000*
PI	0,027*	0,000*	-	0,004*
PII	0,397	0,000*	0,004*	-

Keterangan:

* : Signifikan ($p < 0,05$)

K- : Kelompok kontrol negatif hanya diberi pakan standar

K+ :Kelompok kontrol positif hanya diberi parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari

PI :Kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak daun pepaya 75 mg/kgBB tikus/hari dan parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari.

PII :Kelompok perlakuan 2 diberi ekstrak daun pepaya 150 mg/kgBB tikus/hari dan parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari.

Tabel tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna/signifikan antara kelompok K- dengan K+, K- dengan PI, K+ dengan PI, K+ dengan PII, dan PI dengan PII. Terdapat juga kelompok yang tidak berbeda signifikan yaitu kelompok K- dengan kelompok PII.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa overdosis parasetamol dapat memicu kenaikan kadar bilirubin total. Peningkatan kadar bilirubin total akibat overdosis parasetamol terjadi karena overdosis parasetamol dapat menyebabkan jalur metabolisme sulfat dan glukoronat menjadi jenuh sehingga proses metabolisme parasetamol bergeser ke arah jalur CYP. Jalur CYP akan membentuk NAPQI. Pada keadaan overdosis parasetamol dapat menyebabkan produksi NAPQI meningkat dan produksi glutathion hepar menurun (depleksi) hingga 90%, akibatnya jumlah NAPQI menjadi tidak seimbang dengan kadar glutathion di hepar. Hal ini menyebabkan terjadinya stress oksidatif (Silvani, Sukohar, & Rudyanto, 2019). Stress oksidatif yang dipicu oleh parasetamol dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel darah merah yang dapat menyebabkan sel menjadi lisis sehingga katabolisme heme meningkat, kemudian kadar bilirubin total meningkat (Kamilah *et al*, 2012). NAPQI yang merupakan metabolit parasetamol akan berikatan kovalen dengan sistein. Ikatan kovalen tersebut dapat menyebabkan sel hepar kehilangan fungsi atau aktivitasnya bahkan terjadi nekrosis. Kerusakan pada sel hepar akan menyebabkan kadar bilirubin indirek dalam darah meningkat sebagai akibat dari menurunnya kemampuan metabolisme dan sekresi bilirubin. Terdapat pula peningkatan kadar bilirubin direk

yang diakibatkan adanya gangguan sekresi dari bilirubin direk ke dalam saluran empedu (Rosida, 2016).

Nilai normal bilirubin total pada tikus wistar adalah <0,1-0,2 mg/dl (Boorman et al, 2017). Kelompok PI yang diberi ekstrak daun pepaya 75 mg/kgBB tikus/hari memiliki kadar bilirubin total yang masih dalam rentang normal, meskipun secara statistik kelompok PI berbeda bermakna dengan kelompok K- yang tidak diberi parasetamol maupun ekstrak daun pepaya, sementara itu pada kelompok K+ yang hanya diberi parasetamol memiliki kadar bilirubin total diatas nilai normal. Hal ini menunjukkan bahwa kedua dosis ekstrak daun pepaya mampu mencegah kenaikan kadar bilirubin total akibat pemberian parasetamol.

Kelompok yang diberi ekstrak daun pepaya 150 mg/kgBB tikus/hari tidak berbeda bermakna dengan kelompok yang tidak diberi parasetamol maupun ekstrak daun pepaya, sehingga dosis ekstrak daun pepaya 150mg/kgBB tikus/hari lebih efektif untuk mencegah kenaikan kadar bilirubin total dari pada dosis 75mg/kgBB tikus/hari. Ekstrak daun pepaya memiliki kandungan zat-zat antioksidan yang berfungsi sebagai hepatoprotektif terhadap hepar tikus. Antioksidan yang terkandung dalam daun pepaya yaitu saponin, fenolik, flavonoid, tanin, alkaloid, steroid dan vitamin E dapat menghantarkan elektron ke molekul radikal bebas dan dapat mengganggu rantai reaksi radikal bebas untuk mencegah terjadinya oksidasi. Di dalam tubuh, antioksidan yang berada dalam keadaan antioksidan total (TAS) dapat ditingkatkan. Berdasarkan hasil uji fitokimia didapatkan bahwa ekstrak daun pepaya pada penelitian ini memiliki kandungan saponin, fenolik, flavonoid, tanin, alkaloid, steroid dan vitamin E. Kandungan tersebut dapat secara langsung menangkap ROS, selain itu flavonoid dan steroid dapat berperan sebagai logam pengkkelat (FE²⁺ dan CU²⁺) yang dapat mencegah terjadinya stress oksidatif. Hal ini dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid yang dapat mencegah terjadinya nekrosis sel hepar dan hemolisis, sehingga dapat mencegah kenaikan kadar bilirubin total. Kandungan flavonoid khususnya jenis *quercetin* mampu meningkatkan konsentrasi glutathione (GSH) melalui aktivasi ekspresi GCLC promoter. Hal ini dapat mencegah terjadinya ikatan kovalen antara NAPQI dan makromolekul hepar yang dapat memicu nekrosis sel hepar sehingga dapat mencegah kenaikan kadar bilirubin total (Hardiningtyas, Purwaningsih, & Handharyani, 2014; Qurrota & Laily, 2015). Penelitian ini sesuai dengan studi sebelumnya, dimana pemberian ekstrak daun pepaya pada tikus wistar selama 7 hari dapat melindungi dari kerusakan histopatologi hepar akibat penggunaan parasetamol dosis toksik (Saputri, 2013).

Kesimpulan

Terdapat pengaruh hepatoprotektif ekstrak daun pepaya terhadap kadar bilirubin total pada tikus wistar yang diberi parasetamol. Dosis 150mg/kgBB tikus/hari lebih efektif dari pada dosis 75mg/kgBB tikus/hari.

Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi dosis dan variasi lama pemberian ekstrak daun pepaya untuk menentukan dosis yang lebih efektif. Perlu dilakukan studi untuk menilai parameter lain yang dapat meningkat bila terjadi kerusakan hepar seperti kadar enzim *aspartat transaminase (AST)*, *alkali fosfatase (ALP)*, dan *Gamma Glutamil Transpeptidase (GGT)*. Perlu penelitian lebih lanjut yang mencakup efek samping yang dapat terjadi akibat konsumsi ekstrak daun pepaya.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Laboratorium Biologi FMIPA UNNES, Labkesda Kabupaten Semarang selaku lokasi dilaksanakannya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Afandi, M. (2017). Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya Linn*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenin. Surakarta.
- Boorman G, Suttie A, Leininger J, Eustis S, Elwell M, Bradley A, MacKenzie W. (2017). Boorman's Pathology of the Rat. 2nd edition. Academic Press.
- Hardiningtyas, S. D., Purwaningsih, S., & Handharyani, E. (2014). Aktivitas antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. JPHPI, 17(1), 80-91. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v17i1.8140>
- Hasan IL. (2014). Drug-Induced Liver Injury: Tantangan dalam Diagnosis. Contin. Med. Educ, 41(3), 167-170.
- Kamilah BR, Aminullah, A., Hadisaputro, S., Soemantri, A., & Suhartono, S. (2012). Kadar Oksidan yang Tinggi Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Hemolisis Pada Neonatus Sepsis. Sari Pediatri, 14(3), 198-204. <https://doi.org/10.14238/sp14.3.2012.198-204>
- Kasminah. (2016). Aktivitas Antioksidan Rumput Laut *Halymenia durvillae* dengan Pelarut Non Polar, Semi polar dan Polar (Skripsi, Universitas Airlangga, Surabaya).
- Lwanga S & Lameshow S. (2011). Sample Size Determination For Health Study: A Practical Manual, Geneva: WHO.
- Mahatriny, N. N., Payani, N. P. S., Oka, I. B. M., Astuti, K. W. (2014). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) yang Diperoleh dari Daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali. Jurnal Farmasi Udayana, 3(1), 8-13.

- Qurrota, A., & Laily, A. N. (2015). Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. 134-137.
- Rehatta, N., Hanindito, E., Tantri, A., Redjeki, I., Soenarto, R., Bisri, D., Lestari, M. (2019). Anestesiologi dan Terapi Intensif Buku Teks KATI-PERDATIN. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
- Riset Kesehatan Dasar. (2010). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Rosida, A. (2016). Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. Berkala Kedokteran, 12(1), 123-131.
- Saputri, D. (2013). Pengaruh Pemberian Ekstrak Aseton Daun Pepaya (*Carica papaya*, L.) Sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol (Skripsi, Universitas Sebelas Maret, Surakarta).
- Silvani, F. N., Sukohar, A., & Rudiyanto, W. (2019). Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) Sebagai Antioksidan Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Parasetamol. Majority, 8(1), 95-101.
- Sunarni, T., Prastiwi, R., & Rinanto, Y. (2013). Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Hepatoprotektif Selama Pengobatan Tuberkulosis. Ilmu Kefarmasian Indonesia, 11(2), 160-166.