

EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK DAUN PEPAYA (*CARICA PAPAYA L*): STUDI KADAR SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE (SGPT) PADA TIKUS WISTAR YANG DIBERI PARACETAMOL

Krisma Susanti¹, Kanti Ratnaningrum², Andra Novitasari³

^{1,2,3} Universitas Muhammadiyah Semarang
e-mail: kantiratna@gmail.com

Abstrak

Penggunaan parasetamol dapat menyebabkan efek toksik berupa gagal hepar akut. Pepaya (*Carica Papaya L*) merupakan salah satu tanaman yang berpotensi sebagai hepatoprotektif. Pepaya yang mengandung senyawa antioksidan meliputi flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, triterpenoid dan vitamin E. Daun pepaya memiliki aktivitas antioksidan flavonoid dan fenolik tertinggi dibandingkan bagian lain pada tanaman pepaya. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan adanya pengaruh hepatoprotektif pemberian ekstrak daun pepaya terhadap kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) tikus wistar yang diberi parasetamol. Penelitian eksperimental ini menggunakan metode *posttest only control group design* dengan menggunakan 24 ekor tikus wistar yang dikelompokkan secara *simple random sampling* menjadi kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (PI), dan perlakuan 2 (PII). Kelompok PI dan PII diberi ekstrak daun pepaya 75 mg/kgBB tikus/hari dan 150 mg/kgBB tikus/hari selama 7 hari. Pada hari ke-5 hingga 7 kelompok K+, PI, dan PII diberi parasetamol 600 mg/kgBB tikus/hari. Sampel diambil pada hari ke-8 dan kadar SGPT diukur pada hari ke-9. Analisis menggunakan uji *One Way Anova dan Post Hoc LSD*. Rerata kadar SGPT pada kelompok K-, K+, PI, dan PII masing-masing $49,0 \pm 4,63$ mg/dl; $86,5 \pm 8,61$ mg/dl; $69,3 \pm 5,55$ mg/dl; dan $55,6 \pm 4,40$ mg/dl. Hasil uji Post Hoc tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara K- dengan PII ($p=0,074$). Terdapat pengaruh hepatoprotektif ekstrak daun pepaya terhadap kadar SGPT pada tikus putih galur wistar yang diberi parasetamol.

Kata Kunci: daun pepaya, parasetamol, SGPT, hepatoprotektor

Abstract

The use of paracetamol can cause toxic effects in the form of acute liver failure. Papaya (Carica Papaya L) is a plant that has potential to be hepatoprotective. Papaya contains antioxidant compounds including flavonoids, saponins, tannins, alkaloids, triterpenoids and vitamin E. Papaya leaves have high flavonoid and phenolic antioxidant activity compared to other parts of papaya plant. Aim of this study was prove hepatoprotective effect of papaya leaf extract on serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) levels of wistar rats given paracetamol. An experimental study used post test only control group design method, 24 Wistar rats which were 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 / kgBB rats / day and 150 mg / kgBB 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 the 8th day and SGPT levels were measured on the 9th day. Analyzed used One Way Anova and Post Hoc LSD tests. The mean SGPT levels in the K-, K +, PI, and PII groups, respectively, were 49.0 ± 4.63 mg / dl; 86.5 ± 8.61 mg / dl; 69.3 ± 5.55 mg / dl; and 55.6 ± 4.40 mg / dl. The results of the Post Hoc test showed there is no significant difference between K- and PII ($p = 0.074$). There was a hepatoprotective effect of papaya leaf extract on SGPT levels in Wistar rats with paracetamol.

Keywords: papaya leaves, paracetamol, SGPT, hepatoprotector

1. PENDAHULUAN

Berdasarkan data RISKESDAS tahun 2010 39% dari 50% jumlah kasus gagal hepar

akut disebabkan oleh toksisitas parasetamol. Penggunaan parasetamol memiliki efek samping hepatotoksik. Adanya metabolit dari asetaminofen berupa *N-Acetyl-p-*

benzoquinoneimine (NAPQI) menyebabkan deplesi antioksidan glutathion dari hepar dan menyebabkan kerusakan hepar secara langsung. Komponen oksidatif protein sitokrom P-450, paracetamol diubah menjadi metabolit NAPQI. Kondisi berlebih mempengaruhi penurunan *Glutathione Sulph Hydril* (GSH) lebih cepat dari siklus pemulihannya dan memicu ekspansi *Receptive Oxygen Species* (ROS) pada NAPQI dan sel hepatosit, agregasi ini membentuk ikatan dengan protein hepatosit atau asam nukleat yang menyebabkan nekrosis. Salah satu indikator kerusakan sel-sel hepar adalah meningkatnya kadar enzim SGPT.

Daun pepaya memiliki potensi sebagai hepatoprotektor. Pepaya memiliki kandungan antioksidan antara lain adalah alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid dan vitamin E.⁷ Ekstrak daun pepaya memiliki aktivitas antioksidan flavonoid dan fenolik tertinggi dibandingkan bagian lain seperti ekstrak buah mentah, buah matang, dan ekstrak biji pepaya. Kandungan flavonoid daun pepaya lebih tinggi daripada daun katuk dan daun kenikir.

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa daun pepaya dapat berpotensi menurunkan efek kerusakan hepar pada tikus wistar. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Saputri D. (2013) menyebutkan ekstrak aseton daun pepaya terbukti dapat mencegah kerusakan histologi hepar tikus putih yang diinduksi paracetamol.¹¹ Penelitian terdahulu membahas pengaruh ekstrak aseton daun pepaya terhadap histopatologi hepar tikus putih, sedangkan penelitian yang membahas ekstrak daun pepaya dalam mencegah peningkatan kadar SGPT masih terbatas. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui pengaruh hepatoprotektif pemberian ekstrak daun pepaya terhadap kadar SGPT tikus wistar yang diberi paracetamol.

2. METODE

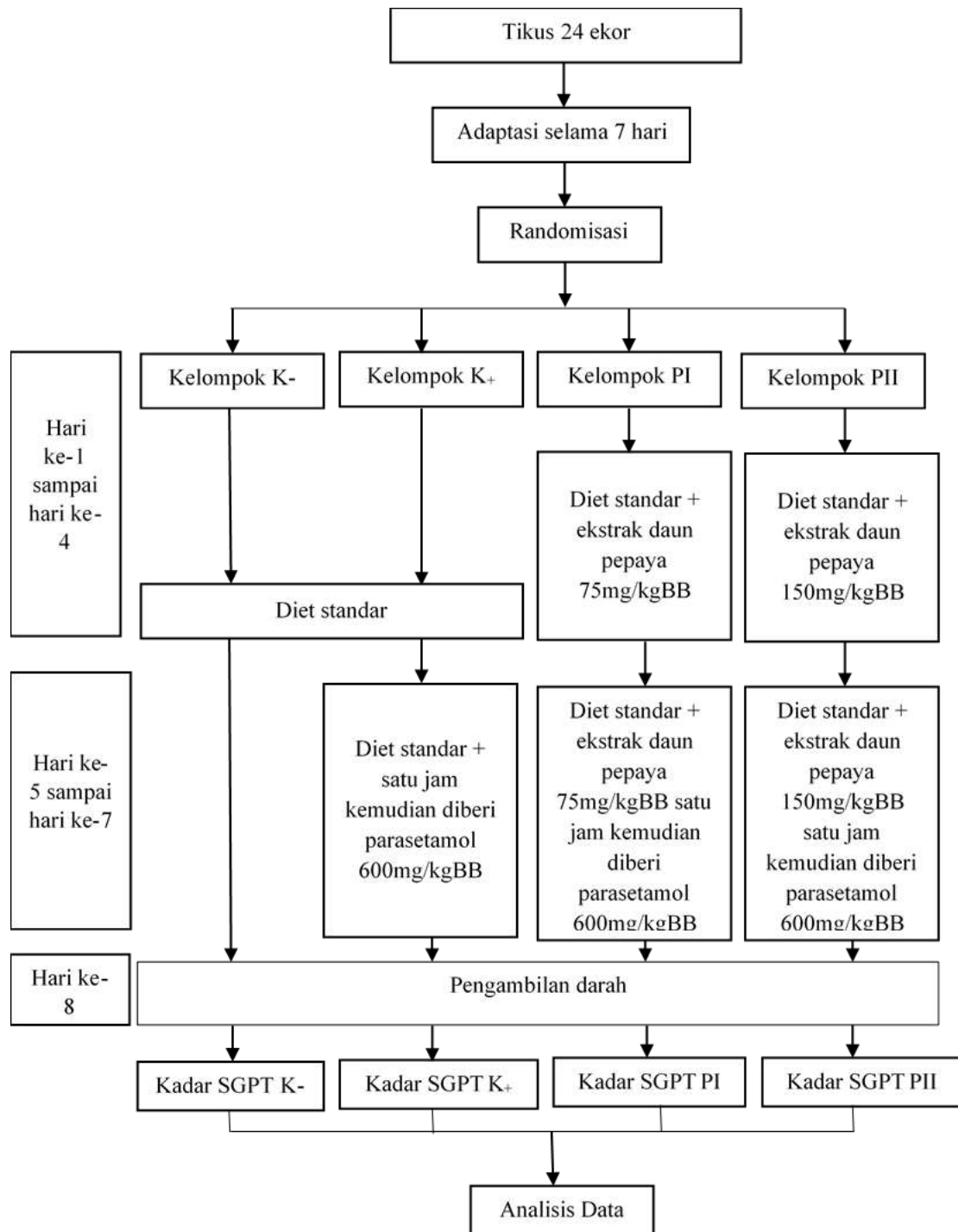
Penelitian eksperimental dengan *post test only controlled group design* yang menggunakan tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini dilakukan bulan Februari 2021 di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (UNNES), dan Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Kabupaten Semarang. Penghitungan sampel menggunakan ketentuan WHO dengan penambahan 1 ekor tiap kelompok.

Berdasarkan ketentuan tersebut dibutuhkan 24 tikus wistar. Kriteria inklusi meliputi sehat dengan kriteria aktif, tidak cedera, cacat, ataupun luka, umur 2-3 bulan, berat 150-200 gr, berjenis kelamin jantan. Kriteria eksklusi meliputi tikus sakit/ mati pada masa adaptasi. Kriteria *drop out* adalah tikus mati selama masa perlakuan.

Sebanyak 24 ekor tikus dilakukan adaptasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan. Hari pertama setelah dilakukan adaptasi, dilakukan randomisasi menjadi 4 kelompok (gambar 1).

Perlakuan dilakukan di hari ke 1-7. Pengukuran kadar SGPT pada masing-masing tikus dilakukan pada hari ke-8 setelah dipuaskan 12 jam melalui sinus orbitalis menggunakan mikropipeter. Sampel darah yang telah didapat dilakukan sentrifugasi selama 10 menit untuk mendapatkan serum yang selanjutnya disimpan dalam *freezer* dengan suhu 2-8°C. Serum darah disimpan dalam box berisi es sebelum dibawa ke Labkesda Kabupaten Semarang, selanjutnya diperiksa kadar SGPT dengan metode *automatic analyzer*.

Dilakukan analisis univariat dan bivariat. Uji *Shapiro-Wilk* untuk normalitas data, uji *Lavene* untuk homogenitas varian, dilanjutkan uji *Oneway ANOVA* dan uji *post-Hoc test LSD*. Pelaksanaan penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang tanggal 25 Januari 2021, No. 035/EC/FK/2021.



Gambar 1. Alur pelaksanaan penelitian

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Deskriptif

Tabel 1. Nilai Rata-rata Kadar SGPT

Kelompok	Rerata (Mean ± SD)	Min	Maks
K-	49,0 ± 4,63	44,50	57,80
K+	86,5 ± 8,61	76,90	98,30
PI	69,3 ± 5,55	61,30	76,70
PII	55,6 ± 4,40	50,00	60,10

Pada tabel 1. nilai rerata kadar SGPT kelompok K+ (diberi paracetamol dosis 3 x 120mg/200gBB tanpa pemberian ekstrak daun pepaya) mempunyai nilai rata-rata tertinggi (86,5 IU/L) dibanding kelompok K- (tanpa diberi ekstrak daun pepaya maupun paracetamol) sebesar 49,0 IU/L. Kelompok PII (diberi paracetamol dosis 3 x 120 mg/200gBB dan ekstrak daun pepaya dosis 150 mg/kgBB) memiliki rerata kadar SGPT lebih rendah (55,6 IU/L) dibandingkan kelompok PI (diberi paracetamol dosis 3 x 120 mg/ 200g BB dan ekstrak daun pepaya dosis 75 mg / kgBB) sebesar 69,3 IU/L.

Analisis Bivariat

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Kadar SGPT

Kelompok	N	Shapiro-Wilk Sig
K-	6	0,145
K+	6	0,283
P1	6	0,707
P2	6	0,272

Uji normalitas kadar SPGT berdistribusi normal dengan rincian sesuai tabel 2. Data penelitian homogen sesuai dengan hasil $p=0,138$ pada uji homogenitas. Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok pada uji *One Way ANOVA* ($p=0,000$).

Tabel 3. Analisis Kadar SGPT Antar Kelompok

Kelompok perlakuan	Aanalisis kadar SGPT			
	K-	K+	P1	P2
K-	-	0,000*	0,000*	0,074
K+	0,000*	-	0,000*	0,000*
P1	0,000*	0,000*	-	0,001*
P2	0,074	0,000*	0,001*	-

*signifikan ($p<0,05$)

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar SGPT antara kelompok K- dengan kelompok K+ ($p=0,000$), kelompok K- dengan kelompok P1 ($p=0,000$), kelompok K+ dengan kelompok P1 ($p=0,000$), kelompok K+ dengan kelompok P2 ($p=0,000$), kelompok P1 dengan kelompok P2 ($p=0,001$). Sedangkan kelompok K- dengan kelompok P2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar SGPT ($p=0,074$).

Pembahasan

Hasil rerata kadar SGPT tertinggi dimiliki oleh kelompok tikus wistar jantan yang hanya diinduksi paracetamol dosis 600mg/kgBB per oral selama 7 hari tanpa diberikan intervensi, hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa paracetamol dengan dosis 600 mg/kgBB mampu memberikan kerusakan pada hepar selama 7 hari.¹¹ Hubungan antara kerusakan hepar dengan paracetamol adalah dosis toksik paracetamol menyebabkan jalur metabolisme sulfat dan glukoronat menjadi jenuh sehingga proses metabolisme paracetamol bergeser ke arah jalur CYP. Jalur CYP akan membentuk NAPQI kemudian diikuti oleh pengosongan (depleksi) GSH menurun hingga 90%, akibatnya terjadi reaksi toksik, metabolit paracetamol berikatan kovalen dengan protein, terutama *cystein*. Ikatan kovalen antara metabolit paracetamol dan protein menyebabkan sel kehilangan fungsi dan aktivitasnya sehingga dapat mengakibatkan lisis sel.

N-Acetyl-p-benzoquinoneimine mengandung radikal bebas oksigen (O_2). Oksidan mampu mengoksidasi hampir semua substrat biologik seperti asam lemak tak jenuh, DNA, protein dan mencetuskan reaksi berantai sehingga terbentuk oksidan baru.¹⁴ Pada hepatosit, meningkatnya jumlah oksidan dan menurunnya total antioksidan status mengakibatkan terjadinya stress oksidatif. Keadaan ini dapat merusak membran mitokondria hepatosit akibat perubahan potensial membran sehingga hepatosit mengalami nekrosis.

Rerata kadar SGPT kelompok yang diberi paracetamol dan ekstrak daun pepaya lebih rendah dibandingkan kelompok yang diberi paracetamol saja, Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak daun pepaya mampu mencegah kerusakan hepar akibat pemberian

paracetamol pada tikus wistar. Antioksidan yang terkandung dalam daun pepaya menghantarkan elektron ke molekul radikal bebas tanpa gangguan dan dapat mengganggu rantai reaksi radikal bebas untuk mencegah oksidasi. Di dalam tubuh, antioksidan yang berada dalam keadaan antioksidan total (TAS) dapat ditingkatkan. Kandungan antioksidan daun pepaya antara lain adalah flavonoid, vitamin E, alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin dan tanin. Mekanisme kerja antioksidan flavonoid adalah secara langsung menangkap ROS, mencegah regenerasi ROS, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan selular. Keefektifitasan flavonoid dalam menentukan spesies reaktif (superdioksida, radikal peroksil, dan peroksinitrit dengan mengganti atom H) dicapai dengan memblokir aksi adenin. *Nicotinamid Adenine Dinukleotida fosfat* (NADPH) oksidase dan logam pengkhalat (Fe^{2+} dan Cu^{2+}) menghasilkan radikal bebas dengan jalur mencegah reaksi redoks.

Dari hasil penelitian ini dosis ekstrak daun pepaya dosis 150mg/200gBB lebih efektif untuk menurunkan kadar SGPT akibat pemberian paracetamol pada tikus wistar. Dosis ini sesuai dengan studi sebelumnya.¹¹ Dosis yang lebih efektif dianggap mampu menekan kerusakan hepar seminimal mungkin, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi dosis dan variasi lama pemberian ekstrak daun pepaya untuk menentukan dosis. Perlu dilakukan studi untuk menilai parameter fungsi hati lain yang dapat meningkat bila terjadi kerusakan hepar seperti kadar enzim *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Gamma Glutamyl Transpeptidase* (GGT).

4. KESIMPULAN

Terdapat pengaruh hepatoprotektif ekstrak daun pepaya terhadap kadar SGPT pada tikus wistar yang diberi paracetamol.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Laboratorium Biologi FMIPA UNNES, Labkesda Kabupaten Semarang selaku lokasi pelaksanaan penelitian

6. REFERENSI

1. Riset Kesehatan Dasar. Indonesia:

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2010.
2. Hasan IL. Drug-induced liver injury-tantangan dalam diagnosis. *Contin Med Educ.* 2014;41(3):167-70.
 3. Gum S II, Cho MK. Recent updates on acetaminophen hepatotoxicity: the role of Nrf2 in hepatoprotection. *Toxicol Res* 2013;29 (3):165-72.
 4. McGill RM, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, et al. The mechanism underlying acetaminophen induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *The journal clinical investigation* 2012; 122 (4): 1578-83.
 5. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 196: 369-405.
 6. Jarsiah P, Anahita N, Ahad A, M Bagher HS. Hepatotoxicity and ALT/AST enzymes activities change in therapeutics and toxic doses consumption of acetaminophen in rats. *Int Biol Biomed J Summer* 2017;3 (3): 120-4.
 7. Mahatrinny NN, Payani NPS, Oka IBM, Astuti KW. Skrining fitokimia ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali. *J Farm Udayana.* 2014;3(1):8-13.
 8. Sunarni T, Prastiwi R, Rinanto Y. Kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) dan daun pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai hepatoprotektif selama pengobatan tuberkulosis. *Ilmu Kefarmasian Indonesia.* 2013;11(2):160-6.
 9. Maisarah, Amira, N et al. Antioxidant analysis of different parts of *Carica papaya*. Serdang, Selangor, Malaysia; *International Food Research Journal* 20(3): 1043-1048 (2013)
 10. Andarwulan, N. Analisa Pangan. Dian Rakyat: Jakarta.; 2010
 11. Saputri D. Pengaruh pemberian ekstrak aseton daun pepaya (*Carica papaya, L.*) sebagai hepatoprotektor pada tikus putih (*Rattus novvergicus*) yang diinduksi paracetamol. [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret Surakarta; 2013.
 12. Lwanga S, Lameshow S. Sample Size

- Determination For Health Study: A Practical Manual, Geneva: WHO; 2011
13. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 196: 369-405.
 14. Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2002;1592 (3):345–58.
 15. McGill, RM., Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, et al. The mechanism underlying acetaminophen induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *The journal clinical investigation* 2012; 122 (4): 1578-83.
 16. Qurrota A, Ainun NL. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. Malang. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang ; SP 003-020
 17. Hardiningtyas SD, Purwaningsih S, Handharyani E. Aktivitas antioksidan dan efek hepatoprotektif daun bakau api-api putih. *JPHPI*. 2014;17(1):8091.