

Uji Aktivitas Antipiretik dan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Daun Pepaya

Assessment of Antypiretic Activity and Total Flavonoid Contents of *Carica papaya*, L. leaf Extract

Dwi Ningsih¹, Endang Sri Rejeki¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta 57127
email : dwininksantoso@gmail.com

Abstrak

Demam adalah peningkatan suhu tubuh di atas normal (98,6°F/ 37°C). Demam merupakan respon fisiologis tubuh terhadap penyakit yang diperantarai oleh sitokin dan ditandai dengan peningkatan suhu pusat tubuh dan aktivitas kompleks imun. Untuk mengatasi keluhan demam, diberikan obat-obat antipiretik. Daun pepaya, dipercaya mempunyai efek antipiretik. Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas antipiretik dan menentukan kadar flavonoid total ekstrak etanol daun pepaya.

Hewan uji dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol demam, kontrol obat ibuprofen 18 mg/KgBB, ekstrak daun pepaya (EDP) dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB. Hewan uji tikus jantan galur Wistar diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb 0.2 mL secara subkutan. Perlakuan diberikan setelah hewan uji mengalami demam, dilihat dari kenaikan suhu rektal. Suhu tubuh hewan uji diamati setiap 30 menit. Uji kandungan flavonoid total menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 431 nm menggunakan pembanding kuersetin.

Hasil penelitian diperoleh kadar flavonoid total ekstrak etanol daun pepaya sebesar 41,05%. Ekstrak etanol daun pepaya dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB mempunyai aktivitas antipiretik. Aktifitas antipiretik dari ketiga dosis tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif ibuprofen 18 mg/KgBB.

Kata kunci : antipiretik, tikus, ekstrak daun pepaya, vaksin DPT-Hb

Abstract

Pyrexia is an increase in body temperature above normal (98.6o F / 37o C). Pyrexia is the body's physiological response to disease mediated by cytokines and is characterized by increased body center temperature and immune complex activity. To overcome pyrexia complaints, is given antipyretic drug. Papaya leaf, believed have an antipyretic effects. This study was aimed to evaluate the antipyretic activity and determination of total flavonoid content of papaya leaf ethanol extract.

The test animals were grouped into 5 groups consisting of pyrexia control group, ibuprofen drug control 18 mg / KgBB, papaya leaf extract (EDP) 100 mg / KgBB, 200 mg / KgBB, and 400 mg / KgBB. Pyrexia was induced by a subcutaneous injection of 1 mL/kg b.w. of DPT-H b vaccine. The treatment was administered after the animal had a pyrexia, judging by the rise in rectal temperature. The animal body temperature was observed every 30 minutes. Total flavonoid content was determined a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of visible light 431 nm using a comparison of quercetin.

The result of this research are extract of papaya leaves obtains 41,05% of total flavonoid. the ethanol extract of papaya leaf with a dose of 100 mg / KgBB, 200 mg / KgBB, and 400 mg / KgBB had antipyretic effect. The antipyretic activity of three doses hasn't showed any significant difference (p>0.05) with the positive control of ibuprofen dose 18 mg/kgBW

Key word : antipyrexia, rats, papaya leaf extract, DPT-Hb vaccine

PENDAHULUAN

Demam adalah keadaan dimana suhu tubuh diatas suhu normal 37,5° C. Demam dapat disebabkan oleh infeksi maupun non infeksi dan produksi zat pirogen endogen maupun eksogen yang secara langsung akan mengubah pengaturan suhu dihipotalamus (Behrman *et al.* 2000). Demam dapat disebabkan karena penyakit infeksi maupun non infeksi. Demam juga dapat disebabkan oleh pemberian vaksin.

Antipiretik, adalah obat yang digunakan untuk menurunkan demam. Obat-obat yang berkhasiat antipiretik adalah golongan NSAID, parasetamol, dan salisilat. Efek samping yang paling sering terjadi karena penggunaan antipiretik yaitu induksi tukak peptik (tukak duodenum dan tukak lambung) yang disertai anemia sekunder akibat pendarahan pada saluran cerna (Wilmana & Gan 2011). Efek samping lain oat-obat NSAID dalam penggunaan jangka pendek dapat menyebabkan reaksi alergi serta hipotensi (tekanan darah rendah) dan dalam penggunaan jangka panjang atau pemakaian dosis tinggi dapat menyebabkan iritasi lambung, kelainan hati, nekrosis hati dan hepatotoksik (Tjay & Rahardja 2002).

Banyaknya efek samping yang ditimbulkan obat –obat antipiretik, mendorong dilakukannya berbagai penelitian untuk mengembangkan produk obat antipiretik yang lebih aman. Obat berbahan lama diketahui lebih aman dan lebih bersahabat terhadap tubuh manusia, dibandingkan obat kimia.

Tanaman papaya, merupakan salah satu tanaman yang mudah tumbuh disemua tempat, dan

mempunyai banyak manfaat. Selain buahnya, daun pepaya juga dimanfaatkan sebagai sayur maupun sebagai obat alam. Menurut penelitian Yapian (2014) ekstrak etanol daun papaya 200 mg/KgBB tikus memiliki antipiretik yang lebih rendah dari parasetamol.

Menurut Milind & Gurditta (2011) daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, dan karposid. Daun pepaya mengandung suatu glukosinolat yang disebut benzil isotiosi anat. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan. Selain itu, daun pepaya mengandung senyawa alkaloid karpain, karikaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, dan tannin.

Perlu dikembangkan penelitian untuk mencari dosis efektif antipiretik dan kandungan kimia berkhasiat pada daun pepaya.

METODE PENELITIAN

Bahan

Daun pepaya (*Carica papaya*, L) dari daerah Surakarta, vaksin DPT-Hb, etanol 96%, CMC-Na, ibuprofen, *aquadest*, tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dan berat badan sekitar 150-200 gram.

Alat

Mesin penggiling, neraca analitik, ayakan nomor 40, gelas ukur, batang pengaduk, bejana maserasi, *rotary evaporator*, *moisture balance*, spuit injeksi, jarum sonde, beaker gelas, stopwatch, dan thermometer digital.

Pembuatan ekstrak etanol daun pepaya

Serbuk daun pepaya 900 g dimaserasi dengan 5000 ml etanol 70% didiamkan selama 5 hari kemudian disaring dengan kain flannel, ampas yang didapat dicuci dengan etanol 70% dengan volume 1650 ml. Ekstrak dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai kental.

Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol daun pepaya

Identifikasi flavonoid. Larutan uji sebanyak 1 mL diuapkan hingga kering, dibasahkan residu dengan aseton P, ditambahkan sedikit serbuk halus asam borat P dan serbuk halus asam oksalat P, dipanaskan di atas penangas air dan dihindari pemanasan berlebihan. Ditambahkan dengan 10 mL eter P. Diamati di bawah sinar UV 366 nm, larutan berfluoresensi kuning intensif menunjukkan adanya flavonoid (Depkes RI, 1995).

Identifikasi mucilago. Sebanyak 5 g sampel dilarutkan dalam 100 ml air panas, dididihkan selama 15 menit lalu disaring. Filtrat yang diperoleh diuapkan sampai setengah dari volumenya. Selanjutnya ditambahkan 25 ml metanol 95%. Endapan berupa gumpalan

melayang-layang dalam larutan menunjukkan adanya mucilago/lendir.

Identifikasi tanin. Sampel uji sebanyak 1 mL direaksikan dengan larutan besi (III) klorida 10%, jika terjadi warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya tanin (Robinson, 1991).

Identifikasi alkaloid. ditimbang 500 mg sampel, ditambahkan 1 mL asam klorida 2 N dan 9 mL air, dipanaskan di atas penangas air selama 2 menit, didinginkan dan disaring. Dipindahkan 3 ml filtrat pada kaca arloji kemudian ditambahkan 2 tetes pereaksi Dragendorff, jika terjadi endapan coklat maka simplisia tersebut mengandung alkaloid. Jika dengan pereaksi Mayer terbentuk endapan menggumpal berwarna putih atau kuning yang larut dalam methanol maka ada kemungkinan terdapat alkaloid (Depkes RI., 1995).

Uji kandungan Flavonoid total

Pembuatan larutan standar kuersetin

Ditimbang 10,2 mg baku standar kuersetin dan dilarutkan dalam metanol p.a 100 ml (102 ppm). Dari larutan standar kuersetin 102 ppm, kemudian dibuat beberapa konsentrasi 20.4 ppm, 24.48 ppm, 28.56 ppm, dan 32.64 ppm.

Tabel 1. Hasil uji kandungan kimia ekstrak

Skrining Fitokimia	Hasil positif menurut pustaka	Hasil yang diperoleh	Kesimpulan
Flavonoid	² Fluoresensi kuning intensif	Fluoresensi kuning intensif	Positif
Alkaloid	² Terbentuk endapan menggumpal berwarna putih atau kuning yang larut dalam methanol	Terbentuk endapan menggumpal berwarna kuning yang larut dalam methanol	Positif
Tanin	¹ Terjadi warna biru tua atau hitam kehijauan	Terjadi warna hitam kehijauan	Positif
Mucilago	¹ Endapan berupa gumpalan melayang-layang dalam larutan	Endapan berupa gumpalan melayang-layang dalam larutan	Positif

Keterangan : ¹Robinson (1991), ²Depkes RI, 1995)

Dari masing-masing konsentrasi larutan standar quersetin ditambahkan 3 mL metanol, 0,2 mL AlCl₃ 10 %, 0,6 ml NaNO₂ 10 % dan dicukupkan dengan aquabidestilata sampai 50 mL. Setelah itu diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dan diukur absorbansinya pada spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum (431 nm).

Pembuatan kurva standar kuersetin

Kurva standar dibuat dengan cara menghubungkan konsentrasi larutan standar kuersetin dengan hasil serapannya yang diperoleh dari pengukuran dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 431 nm.

Penetapan kadar flavonoid total dalam ekstrak

Ditimbang 105,8 mg ekstrak dilarutkan dalam 100 mL metanol p.a. diambil 0,9 mL tambahkan 3 mL metanol, 0,2 mL AlCl₃ 10%, tambahkan 0,6 ml NaNO₂ 10 % dan dicukupkan dengan aquabidestilata sampai 10mL. Setelah itu diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dan ukur absorbansinya pada spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 431 nm.

Uji aktivitas antipiretik

Uji aktivitas antipiretik menggunakan tikus putih jantan galur wistar, umur 2-3 bulan, dengan berat badan 150-200 gram. Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I: kontrol demam (CMC-Na 1%), kelompok II : kontrol antipiretik (ibuprofen), kelompok III-V : ekstrak daun pepaya dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Hewan uji dipuasakan selama

18 jam sebelum uji. Hewan uji diukur suhu rektal tikus terlebih dahulu, kemudian diinduksi dengan vaksin DPT-Hb sebanyak 0.2 mL secara intramuscular dan diinkubasi ± 4 jam, kemudian dilakukan pengukuran suhu rektal kembali. Setelah hewan uji mengalami demam, masing-masing diberikan sediaan uji sesuai perlakuan, kemudian diukur suhu rektalnya setiap 30 menit sampai menit ke 120. Hasil pengukuran tersebut digunakan untuk menghitung AUC (*Area Under Curve*) masing-masing hewan uji menggunakan metode trapezoid (Shargel *et.al.*, 2005), dengan rumus sebagai berikut:

$$AUC_{t_n-1}^{t_n} = \frac{V_{t_n} - V_{t_n-1}}{2} \times (V_{t_n} + V_{t_n-1})$$

Keterangan :

AUC_{t_n-1}^{t_n} = luas area dibawah kurva presentase suhu tubuh terhadap waktu kelompok perlakuan

V_{t_n} = suhu tubuh pada t_n (°C)

V_{t_n-1} = suhu tubuh pada t_n-1 (°C)

Analisis data

Data suhu rectal, AUC, dan selisih suhu diuji distribusi normal (*Saphiro Wilk*), *Levene* untuk mengetahui homogenitas data, dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA* dan uji *Post Hoc* untuk melihat perbedaan antar perlakuan.

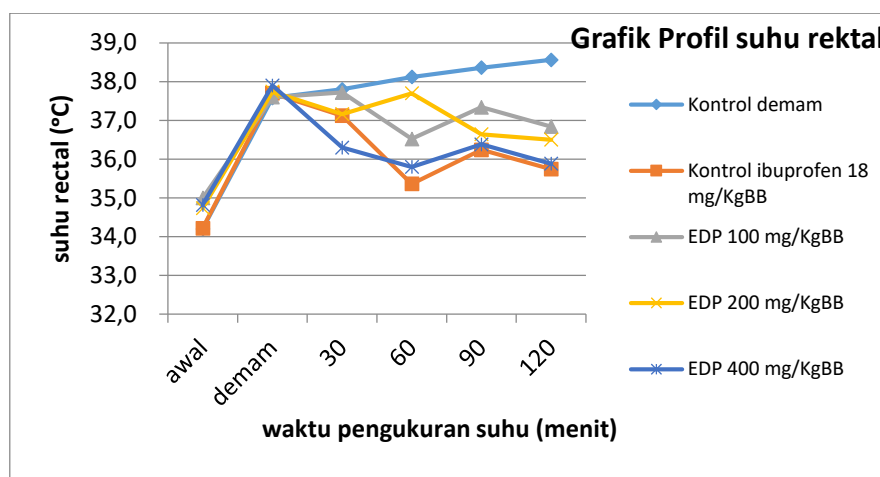
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ekstraksi daun pepaya.

Sebanyak 150 g serbuk daun pepaya dimaserasi menggunakan etanol 70%, didapatkan ekstrak kental sebanyak 23,44 g. Rendemen ekstrak terhadap serbuk sebesar 15,62%

Tabel 2. Hasil uji antipiretik ekstrak etanol 70% daun pepaya

Kelompok	Suhu rektal (°C) menit ke-					
	T0	Tdemam	T30'	T60'	T90'	T120'
Kontrol demam	34,2	37,6	37,8	38,1	38,4	38,6
Ibuprofen 18 mg/KgBB	34,2	37,7	37,1	35,4	36,2	35,7
EDP 100 mg/KgBB	35,0	37,6	37,7	36,5	37,3	36,8
EDP 200 mg/KgBB	34,7	37,7	37,2	37,7	36,6	36,5
EDP 400 mg/KgBB	34,8	37,9	36,3	35,8	36,4	35,9

**Gambar 1. Grafik suhu rektal hewan uji selama perlakuan****Hasil uji kandungan kimia ekstrak.**

Hasil uji kandungan kimia menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya positif mengandung flavonoid, alkaloid, tannin, dan mucilage (tabel 1).

Pada identifikasi flavonoid, hasil positif disebabkan oleh gugus hidroksi berkedudukan orto pada flavonoid yang jika bereaksi dengan asam borat akan memberikan fluoresensi kuning intensif pada UV 366 nm (Sjahid, 2008).

Pada identifikasi tanin, perubahan warna disebabkan oleh reaksi

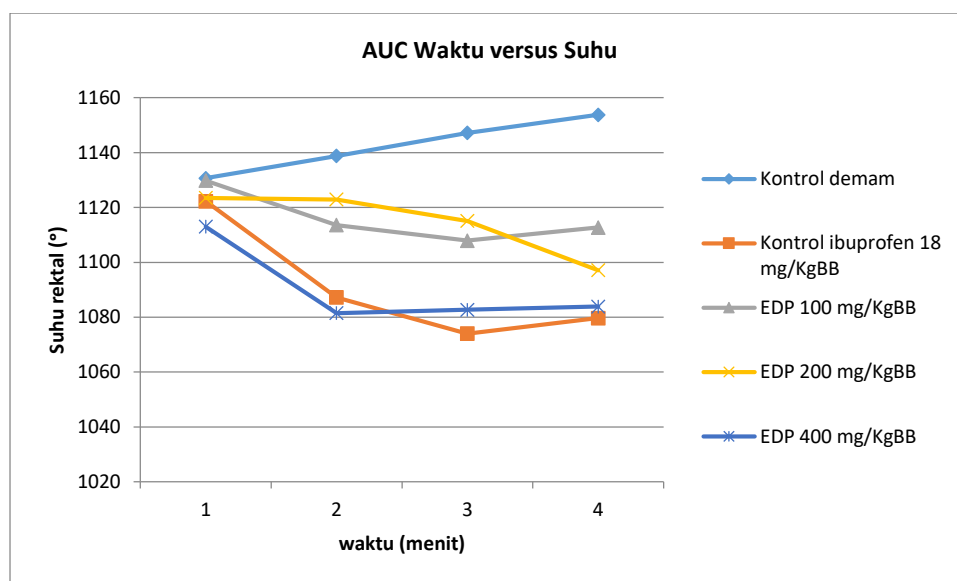
penambahan $FeCl_3$ dengan salah satu gugus hidroksil yang ada pada senyawa tanin. Penambahan $FeCl_3$ menghasilkan warna hijau kehitaman yang menunjukkan adanya tanin terkondensasi (Sangi *et al.*, 2008). Pada identifikasi alkaloid diperkirakan endapan yang terbentuk pada uji Mayer tersebut adalah kompleks kalium-alkaloid (McMurry, 2004).

Tabel 3. Hasil perhitungan AUC uji antipiretik ekstrak etanol 70% daun pepaya

Kelompok perlakuan	Rata-rata AUC antipiretik \pm SD
Kontrol demam	4570,50 \pm 48,33 ^b
Kontrol ibuprofen 18 mg/KgBB	4363,20 \pm 36,52 ^a
EDP 100 mg/KgBB	4464,00 \pm 31,14 ^a
EDP 200 mg/KgBB	4458,00 \pm 30,77 ^a
EDP 400 mg/KgBB	4361,10 \pm 27,83 ^a

Keterangan =

- a = berbeda bermakna dengan kontrol demam
- b = berbeda bermakna dengan ibuprofen



Gambar 2. Grafik AUC suhu versus waktu semua kelompok perlakuan

Hasil pengujian kadar flavonoid total.

Hasil penetapan kadar flavonoid total ekstrak daun pepaya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 431 nm didapatkan flavonoid total sebesar 41,05%

Hasil uji aktivitas antipiretik. Uji antipiretik menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki aktivitas antipiretik (tabel 2).

Perhitungan Area Under the Curve (AUC) waktu versus suhu dari hasil uji antipiretik menunjukkan bahwa semakin tinggi aktivitas antipiretik (Tabel 3, gambar 2).

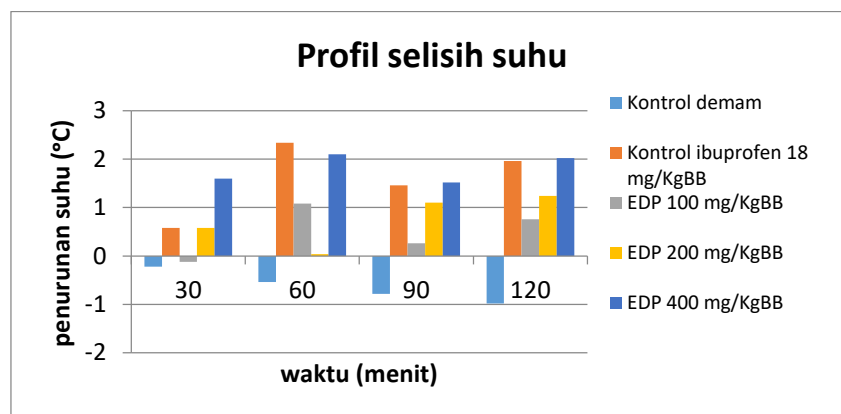
Hasil statistik dari data penurunan suhu rektal dan AUC suhu rektal menunjukkan bahwa Dosis 100, 200, dan 400 mg/Kg BB tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kontrol ibuprofen 18 mg/KgBB (tabel 3 dan 4, gambar 1 dan 2).

Tabel 4. Hasil perhitungan selisih suhu rektal hewan uji

Kelompok	selisih suhu	selisih suhu	selisih suhu	selisih suhu
	(°C) 30'	(°C) 60'	(°C) 90'	(°C) 120'
Kontrol demam	-0,22	-0,54	-0,78	-0,98 ^b
Ibuprofen 18 mg/KgBB	0,58	2,34	1,46	1,96 ^a
EDP 100 mg/KgBB	-0,12	1,08	0,26	0,76 ^a
EDP 200 mg/KgBB	0,58	0,04	1,1	1,24 ^a
EDP 400 mg/KgBB	1,6	2,1	1,52	2,02 ^a

Keterangan =

- a = berbeda bermakna dengan kontrol demam
- b = berbeda bermakna dengan ibuprofen



Gambar 3. Grafik profil selisih suhu tubuh selama penelitian

Aktivitas antipiretik dari daun pepaya kemungkinan dikarenakan kandungan Flavonoid dan alkaloid (Afsar *et al.*, 2015). Flavonoida golongan flavon dan flavonol yaitu menghambat eikosanoid yang dapat menyebabkan terjadinya pemblokiran jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase yang akan menyebabkan terjadinya penurunan kadar prostaglandin sebagai mediator inflamasi dan menghambat prostaglandin yang dapat menyebabkan penurunan suhu tubuh (Kim *et al.* 2004). Alkaloid mempunyai efek antiinflamasi dengan menghambat pelepasan histamin oleh sel mast, mengurangi sekresi IL-1 oleh monosit dan PAF pada platelet (Soew *et al.*, 1989).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol daun pepaya dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB mempunyai aktivitas antipiretik pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb.
2. Ekstrak daun pepaya dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB memiliki aktivitas antipiretik tidak berbeda secara signifikan dibanding kontrol ibuprofen 18 mg/KgBB.

3. Kadar flavonoid total dalam ekstrak daun pepaya sebesar 41,05%.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami ucapkan terimakasih kepada mahasiswa tim bimbingan skripsi S1 Farmasi angkatan tahun 2014 yang telah membantu jalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- A'yun, Q., dan Laily., AN., 2015, *Analisis Fitokimia Daun Pepaya (Carica pepaya L.)*, Seminar Nasional Konservasi dan Pemanfaatan Sumber Daya Alam, UNS.
- Afsar, T., Khan, M. R., Razak, S., Ullah, S., and Mirza, B., 2015, "Antipyretic, anti-inflammatory and analgesic activity of *Acacia hydaspica* R. Parker and its phytochemical analysis," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 15, article 136.
- Davis, A., Todd & John P. Phair, 1994. *Pengaturan Suhu, Patogenesis Demam, Dan Pendekatan Terhadap Penderita Demam, Dasar Biologis dan Klinis Penyakit Infeksi*, Edisi 4,

- Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, hal: 62-6.
- Depkes RI. 1995. *Materia Medika Indonesia Jilid VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, pp. 334, 336, 337.
- Dzulkarnain, B., Sa'roni, Pudjiastuti & Adjirni, 1992. *Penggunaan Tanaman Sebagai Obat di Daerah Sulawesi Selatan dan Kalimantan Timur*, Buletin Penelitian Kesehatan Vol 20, No.4, hal: 6.
- Freddy Wilmana, 1995. *Analgesik, Antipiretik, Antiinflamasi Non Steroid dan Obat Pira, Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesi, Jakarta, hal: 207-15.
- Guyton, M., D. & John E Hall, 1996. *Suhu Tubuh, Pengaturan Suhu dan Demam, Text Book of Medical Physiologi*. Terjemahan oleh dr. Irawati Setiawan. Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Edisi 9, hal: 1141-1155.
- Lestari Handayani, 2001. *Pemanfaatan Obat Tradisional dalam Menangani Masalah Kesehatan*, Majalah Kedokteran Indonesi, Vol. 51, no.4, Hal: 139.
- McMurry, J., dan R.C. Fay. 2004. *Chemistry Fourth Edition*. New Jersey: Prentice-Hall, Inc.
- Milind, P., & Gurditta. (2011). *Basketful Benefits of Papaya. IRJP, 2(7)*, 6-12.
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, Edisi 5, Penerbit ITB, Bandung, hal: 193-95.
- Nelwan, R.H.H., 1996. *Demam: Tipe dan Pendekatannya, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi 3, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, hal: 407.
- Pudjiastuti & Ning Hendarti, 1999. *Penelusuran Beberapa Tanaman Obat Berkhasiat sebagai Analgetik*, Media Litbang Kesehatan Vol.IX, No.:3, hal: 18.
- Robinson, T. 1991. *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*. Bandung: Penerbit ITB, pp. 152-196.
- Sangi, M., M.R.J. Runtuwene, H.E.I. Simbala, dan V.M.A. Makang. 2008. *Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara*. Chem. Prog, 1(1): 47-53.
- Sjahid, L.R. 2008. *Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dari Daun Dewandaru (Eugenia uniflora L.)*. (Skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, fifth edition, Mc Graw Hill, Boston.
- Yapian, SA., Bara, R., Awaloe, H., Wuisan, J., 2014, *Uji Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pepaya (Carica pepaya L.) Pada Tikus Wistar (Rattus norvegicus)*, Jurnal E-Biomedik, Manado, Vol. 2., No. 2