

Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica Papaya*) Dapat Menurunkan Kadar Kolesterol Total dan Kadar Serumglutamat Piruvat Transaminase (Sgpt) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Hiperkolesterolemia

Legis Ocktaviana Saputri¹, Bagus Komang Satriyasa², Wayan Putu Sutirta Yasa²

¹ Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Udayana

² Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Jl. P.B. Sudirman Denpasar, Bali, Indonesia 80114

¹legisocktavia@gmail.com

Abstrak

Hiperkolesterolemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang dianggap sebagai faktor yang berkontribusi dalam peningkatan risiko PJK. Biji pepaya diduga memiliki aktivitas hipolipidemik karena mengandung senyawa fitokimia yang berpengaruh pada metabolisme lemak. Penelitian ini menggunakan model eksperimental *randomized pretest-posttestcontrol-group design* terhadap 30 ekor tikus yang hiperkolesterolemia setelah diinduksi pakan tinggi kolesterol selama 48 hari. Tikus tersebut dibagi ke dalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (P_0), kontrol positif (P_1), dan kelompok perlakuan (P_2). Aktivitas antihiperkolesterolemik dinilai melalui pengukuran kadar kolesterol total dan SGPT *pretest* dan *posttest*. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak air biji pepaya dosis 300 mg/kg/hari mampu menurunkan kadar kolesterol total sebesar 13,39% dan kadar SGPT sebesar 31,4% ($p < 0,05$). Uji One Way Anova menunjukkan bahwa kadar kolesterol total dan SGPT *posttest* antar kelompok berbeda bermakna ($p < 0,05$). Uji LSD menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dapat secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total pada tikus yang hiperkolesterolemia jika dibandingkan dengan kelompok placebo. Kadar tersebut tidak berbeda signifikan dengan kelompok yang diberi simvastatin (beda rerata 0,6 mg/dL; $p > 0,05$). Penurunan kadar SGPT diketahui berbeda bermakna jika dibandingkan kelompok placebo. Hasil tersebut dapat membuktikan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dapat menurunkan kadar kolesterol total dan SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang hiperkolesterolemia.

Kata Kunci: hiperkolesterolemia, ekstrak biji pepaya, kolesterol total, SGPT.

Abstract

[Aqueous Extract of Papaya (*Carica Papaya*) Seeds Decreased Total Cholesterol and Alanine Aminotransferase (ALT) Levels in Hypercholesterolemic Male Wistar Rats]

Hypercholesterolemic is fat metabolism disorder which contributes to increase the risk of CHD. Papaya seeds is suspected having anti-hypercholesterolemic activity, because contains several phytochemical compounds. This study uses a model of experimental *randomized pretest-posttestcontrol-group design* in 30 rats that had induced hypercholesterolemia with high cholesterol diet for 48 days. Rats were divided into 3 groups: negative control (P_0), positive control (P_1), and the treatment group (P_2). Antihypercholesterolemic activities were assessed through total cholesterol and ALT *pretest* and *posttest* levels. Results of this study has shown that aqueous extract of papaya seeds dose 300 mg/kg/day can reduce total cholesterol by 13.39% and ALT by 31.4% ($p < 0.05$). One Way ANOVA test showed that the levels of total cholesterol and SGPT *posttest* are significantly different between groups ($p < 0.05$). Further test with LSD showed that the aqueous extract of papaya seeds can significantly reduce total cholesterol when compared to P_0 . These results do not differ significantly from group that given simvastatin (mean difference 0.6 mg/dL; $p > 0.05$). Decreased levels of ALT are also known significantly different when compared to P_0 . These result proved that aqueous extract of *Carica papaya* seeds can decreased total cholesterol and ALT levels in hypercholesterolemic male wistar rats.

Keywords: hypercholesterolemic, papaya seeds extract, total cholesterol, ALT.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner disebut sebagai salah satu penyebab kematian utama di dunia. Hiperkolesterolemia merupakan suatu kelainan metabolisme lemak yang dianggap sebagai salah satu faktor utama yang berkontribusi dalam peningkatan risiko penyakit jantung koroner, sehingga kelainan ini perlu ditangani sebaik mungkin untuk mencegah risiko berkembangnya kearah penyakit jantung koroner. Hiperkolesterolemia diketahui juga dapat menyebabkan gangguan fungsi metabolisme hati akibat akumulasi asam lemak bebas dalam hepatosit pada keadaan hiperkolesterolemia dapat menstimulasi NF-kB sitokin inflamasi seperti TNF-alpha, IL-6 dan IL-1 beta oleh sel Kupffer yang merupakan makrofag spesifik yang ditemukan pada hati dan merupakan pencetus proses inflamasi pada hati. Representasi dini kerusakan hepatosit tersebut dapat melalui peningkatan kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) ^[1,2].

Terapi awal untuk hiperkolesterolemia adalah terapi non-farmakologi melalui perubahan gaya hidup, namun Jika perubahan gaya hidup tidak cukup potensial dalam menurunkan kadar lipid plasma, maka agen hipolipidemik harus dipilih berdasarkan kelainan lipoprotein spesifik ^[3]. Produk dari bahan alam telah menjadi alternatif terbaik dalam pengembangan obat hipolipidemik yang aman dikarenakan pengembangan obat kimia sintetik memerlukan biaya yang tinggi dan memiliki beragam efek samping ^[4].

Senyawa fenolik dalam bahan alam telah terbukti memiliki efek antioksidan dan mampu menghambat oksidasi LDL. Flavonoid telah dilaporkan dapat menurunkan oksidasi kolesterol LDL, menurunkan peroksidasi lemak, dan menghambat perkembangan lesi-lesi aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular ^[5]. Tannin telah terbukti memiliki efek antihiperkolesterolemik yang kuat dengan cara mereduksi absorpsi kolesterol. Saponin juga dapat menurunkan kadar kolesterol di

plasma dengan cara menghambat absorpsi kolesterol di usus ^[5]. Flavonoid dan tannin masing-masing atau secara sinergis mampu memberikan efek protektif pada hati ^[6]. Ekstrak biji pepaya diketahui mengandung flavonoid, tannin, dan saponin sehingga diduga memegang peranan penting dalam metabolisme lemak dan menurunkan kadar SGPT dalam darah ^[7,8].

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya*) terhadap kadar kolesterol total plasma dan kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang telah diinduksi hiperkolesterolemia. Hasil yang bermakna pada pengujian statistik menunjukkan bahwa ekstrak air biji pepaya dapat dipertimbangkan untuk digunakan dalam pengobatan hiperkolesterolemia dan dapat mencegah pengaruh perkembangan penyakit ke arah kerusakan sel hati.

METODE

Penelitian ini menggunakan model rancangan penelitian eksperimental *randomized pretest-posttestcontrol-group design*. Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar berumur 2-3 bulan dengan berat 150-250 gram yang dinilai sehat berdasarkan pergerakan yang aktif, mau makan, dan rambut tidak rontok. Tikus dieksklusi sebagai sampel jika tikus tersebut mati dan/atau tidak sehat. Jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus Pocock dengan mempertimbangkan jumlah kelompok (3 kelompok), sehingga dibutuhkan sejumlah 30 ekor tikus sebagai sampel.

Ekstraksi Biji Pepaya

Buah pepaya matang segar diperoleh dari Desa Ayunan Kecamatan Abiansemal Kabupaten Badung dibelah dan bijinya dikumpulkan. Biji buah pepaya yang masih basah/muda dicuci pada air mengalir secara hati-hati sebanyak 2 kali pengulangan. Biji tersebut dikeringkan dengan oven pada suhu 55°C selama 40 jam, selanjutnya dihaluskan menggunakan metode penggilingan mekanik dengan *blender*.

Sebanyak 344 gram serbuk biji

pepaya tersebut dimaserasi dengan 1000 mL aquadest diatas *water bath*. Maserasi dilakukan selama 72 jam pada suhu ruang. Pada saat proses maserasi dilakukan, wadah harus ditutup rapat dan terlindung dari cahaya sambil diaduk menggunakan *stirer*.

Setelah didiamkan selama 1 hari, rendaman tersebut disaring menggunakan kertas saring. Maserat yang diperoleh disimpan dalam toples kaca bersih, sedangkan ampasnya kembali dimaserasi menggunakan prosedur yang sama sebanyak 3 kali dengan kuantitas pelarut yang sama hingga larutan menjadi jenuh. Seluruh maserat digabungkan dan diuapkan dengan menggunakan oven pada suhu 60°C selama 1 minggu hingga diperoleh ekstrak kental biji pepaya. Ekstrak tersebut ditimbang dan disimpan pada wadah bersih yang kedap air dan udara dalam lemari pendingin hingga saat digunakan.

Induksi Hiperkolesterolemia

Sebanyak 30 ekor tikus tersebut kemudian dibagi rata secara acak ke dalam 3 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol positif (P₀), kelompok kontrol negatif (P₁), dan kelompok perlakuan (P₂). Selanjutnya tikus-tikus di tiap kelompok tersebut diinduksi hiperkolesterolemia dengan menggunakan campuran lemak babi 6%, kuning telur bebek 1,5%, minyak goreng curah 6% dan pakan standar hingga 100%. Diet tinggi lemak ini diberikan sebanyak 20 g/ekor/hari selama 30 hari dan air *ad libitum*. Terhadap seluruh sampel pada masing-masing kelompok diinduksi dengan komposisi lemak babi, kuning telur bebek, dan minyak goreng curah yang sama dilanjutkan dengan metode sonde selama 18 hari dengan tetap memberikan pakan standar sebanyak 20 g/ekor/hari.

Pengukuran Kadar Kolesterol Total dan SGPT

Pengukuran kadar kolesterol total dan SGPT dilakukan setelah dilakukan pengambilan darah menggunakan spuit 1cc melalui jantung tikus yang sebelumnya telah dipuasakan selama 12 jam (tanpa pemberian makan apapun kecuali air

minum *ad libitum*). Pada proses ini, tikus dianastesi menggunakan ketamine 50 mg/mL. Pengukuran kadar ini dilakukan di UPT Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Bali pada Bulan September 2016.

Kadar kolesterol total diketahui melalui metode *Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine Phenol* (CHOD-PAP), dimana kadar kolesterol total normal pada tikus berkisar antara 10-54 mg/dL^[9]. Tikus dikatakan hiperkolesterolemia jika kadar kolesterol total mencapai ≥ 130 mg/dL^[10]. Kadar SGPT diukur menggunakan metode IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*), dimana kadar SGPT normal pada tikus berkisar antara 17,5-30,2 U/L^[11].

Proses pengukuran kadar kolesterol total dan SGPT ini dilakukan sebanyak 2 kali, yaitu setelah tikus diinduksi hiperkolesterolemia dengan pakan tinggi kolesterol atau pengukuran sebelum perlakuan (*pretest*) dan pengukuran setelah tikus-tikus yang terdiagnosa hiperkolesterolemia tersebut diberikan perlakuan spesifik pada tiap-tiap kelompok (*posttest*).

Pemberian Perlakuan pada Tiap Kelompok

Sebanyak 30 ekor tikus yang hiperkolesterolemia diberikan perlakuan yang berbeda selama 10 hari berturut-turut. Kelompok P₀ diberikan larutan pembawa CMC-Na 0,5% peroral (p.o) sekali sehari, kelompok P₁ diberikan suspensi simvastatin p.o 1,8 mg/kg/hari, dan kelompok P₂ diberikan ekstrak air biji *Carica papayap.o* 300 mg/kg/hari. Selama proses pemberian perlakuan ini, masing-masing kelompok tetap diberikan diet standar sebanyak 20g/ekor/hari.

Analisis Statistik

Analisis untuk membandingkan kadar kolesterol total maupun kadar SGPT sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan dengan menggunakan uji t berpasangan. Perbedaan bermakna ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$ ^[12].

Uji statistik *One Way Anova* selanjutnya dipilih untuk melihat perbandingan kadar kolesterol total dan SGPT antara semua kelompok. Uji ini dilakukan untuk membandingkan lebih dari 2 kelompok yang datanya terdistribusi normal dan homogen. Perbedaan bermakna dari hasil uji *One way Anova* ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$. Selanjutnya uji *Least Significant Difference (LSD)* digunakan untuk memastikan kelompok mana yang benar-benar menunjukkan perbedaan yang bermakna pada hasil Uji *One Way Anova* [12].

HASIL

Skrining fitokimia dilakukan di UPT Laboratorium Forensik Sains dan Kriminologi Universitas Udayana dengan tujuan untuk menjamin kandungan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya*) yang digunakan dalam penelitian ini. Hasil Uji Fitokimia yang dilakukan sebagaimana yang ditampilkan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa pada ekstrak air biji pepaya yang digunakan terkandung senyawa berupa flavonoid, tannin, dan polifenol.

Berdasarkan teori diketahui bahwa dalam ekstrak air biji pepaya terkandung senyawa seperti flavonoid, tannin, polifenol [5], saponin [4,5], serta glikosida aglikon seperti benzil isotiosianat [13]. Saponin merupakan senyawa yang cenderung bersifat polar sehingga mudah larut dalam pelarut aquadest [14]. Dengan kelarutan yang demikian, maka dapat diketahui bahwa ekstrak air biji pepaya yang digunakan dalam penelitian ini tidak memiliki kandungan senyawa saponin. Sebaliknya, benzil isotiosianat merupakan suatu senyawa berbasis minyak sehingga cenderung bersifat non-polar [14]. Sifatnya yang non-polar tersebut menyebabkan senyawa ini tidak dapat larut di dalam pelarut aquadest yang digunakan dalam penelitian ini.

Hasil uji ini menunjukkan bahwa diperlukan suatu penelitian lanjutan menggunakan variasi beberapa jenis pelarut yang berbeda sehingga dapat menarik

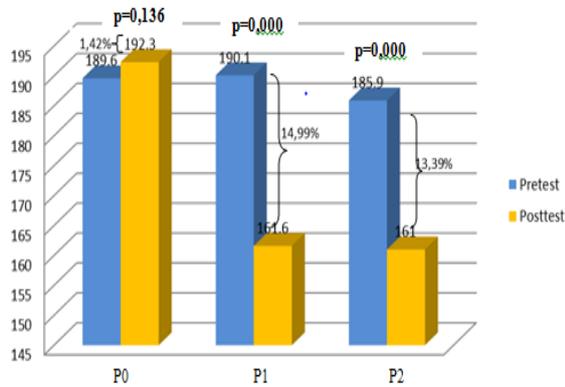
komponen spesifik yang dianggap memiliki efek hipolipidemik. Selain itu, diperlukan pula pengukuran kadar secara kuantitatif terhadap senyawa fitokimia yang terkandung dalam ekstrak air biji pepaya tersebut. Hal ini bertujuan untuk mengetahui senyawa mana yang memiliki aktivitas hipolipidemik paling besar dan paling potensial untuk dikembangkan, sehingga penggunaan ekstrak air biji pepaya dapat memberikan efek penurunan kadar kolesterol total yang seoptimal mungkin.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya*)

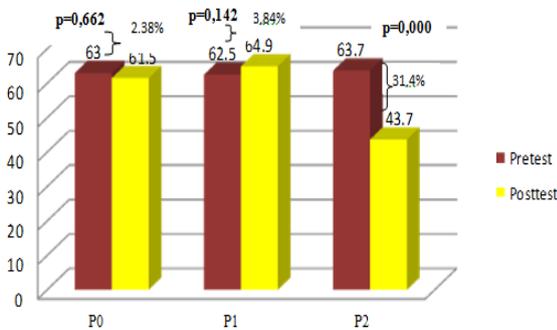
No	Uji Fitokimia	Hasil	Simpulan
1.	Alkaloid	Tidak terbentuk endapan jingga	(-)
		Tidak terbentuk endapan kuning	(-)
2.	Flavonoid	Fluoresensi kuning intensif	(+)
3.	Saponin	Tidak terbentuk busa	(-)
4.	Tanin dan Polifenol	Larutan berwarna hitam kehijauan	(+)
		Terbentuk endapan	(+)
5.	Steroid dan triterpenoid	Tidak terbentuk cincin biu kehijauan	(-)
		Tidak terbentuk cincin kecoklatan/ violet	(-)

Tabel 2. Perbandingan Kadar Kolesterol Total dan SGPT antar Kelompok.

		Beda Rerata	p
Kolesterol total pretest	P ₀ vs P ₁	0,50 mg/dL	0,738
	P ₀ vs P ₂	3,70 mg/dL	0,019
	P ₁ vs P ₂	4,20 mg/dL	0,009
Kolesterol total posttest	P ₀ vs P ₁	30,70 mg/dL	0,000
	P ₀ vs P ₂	31,30 mg/dL	0,000
	P ₁ vs P ₂	0,60 mg/dL	0,844
Kadar SGPT pretest	P ₀ vs P ₁	1,30 U/L	0,560
	P ₀ vs P ₂	0,70 U/L	0,753
	P ₁ vs P ₂	2,00 U/L	0,372
Kadar SGPT posttest	P ₀ vs P ₁	3,40 U/L	0,284
	P ₀ vs P ₂	17,80 U/L	0,000
	P ₁ vs P ₂	21,20 U/L	0,000



Gambar 1. Perbandingan Kadar Kolesterol Total *Pretest* dan *Posttest* pada Tiap Kelompok (Uji t-berpasangan).



Gambar 2. Perbandingan Kadar SGPT *Pretest* dan *Posttest* pada Tiap Kelompok (Uji t-berpasangan).

Pada Gambar 1 diketahui bahwa kadar kolesterol total *posttest* pada kelompok P₀ mengalami peningkatan sebesar 1,42% dibandingkan dengan kadar kolesterol total *pretest*, sedangkan kadar kolesterol total *posttest* pada kelompok P₁ dan P₂ mengalami penurunan berturut-turut sebesar 14,99% dan 13,39%. Pada Gambar 5.2 diketahui bahwa kadar SGPT *posttest* pada kelompok P₀ mengalami penurunan sebesar 2,38%. Kadar SGPT *posttest* pada kelompok P₁ mengalami peningkatan sebesar 3,84%, sedangkan kadar kolesterol total *posttest* pada kelompok P₂ mengalami penurunan sebesar 31,4%.

Kelompok P₀ digunakan sebagai tolak ukur untuk melihat seberapa besar penurunan kadar kolesterol total dan SGPT pada kelompok P₁ dan kelompok yang diberi perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya dosis 300 mg/kg/hari. Meskipun larutan CMC Na merupakan pembawa yang

dipilih karena sifatnya yang inert, namun pemberian larutan CMC Na 0,5% pada kelompok P₀ juga bertujuan untuk mengeliminasi bias efek hipolipidemic yang mungkin disebabkan oleh larutan pembawa tersebut.

Perbandingan rerata kadar kolesterol total dan SGPT *posttest* dengan *pretest* pada kelompok P₀ menunjukkan bahwa pemberian larutan pembawa CMC Na 0,5% tidak memberikan pengaruh signifikan pada perubahan kadar kolesterol total maupun SGPT *posttest* pada hewan uji ($p > 0,05$). CMC Na dipilih sebagai suspensi karena mempunyai toksisitas yang rendah dan terdispersi baik di dalam air dibandingkan dengan suspensi lain [15]. Mengingat pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah aquadest, maka CMC Na dianggap sebagai larutan suspensi yang tepat. Hasil yang diperoleh juga menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna akibat pemberian larutan CMC Na 0,5% terhadap kadar kolesterol total dan SGPT sehingga benar larutan pembawa yang dipilih bersifat inert.

Pada terapi farmakologis kasus hiperkolesterolemia, obat golongan statin cenderung menjadi pilihan utama karena umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien selain harganya yang masih mungkin dapat diterima. Untuk itu, pemberian simvastatin pada kelompok P₁ bertujuan untuk melihat perbandingan efektivitas terapi ekstrak air biji pepaya yang diberikan pada kelompok P₂ terhadap simvastatin pada durasi terapi yang sama.

Penurunan signifikan kadar kolesterol total ($p < 0,05$) pada tikus kelompok yang diberikan simvastatin dosis 1,8 mg/kg/hari disebabkan karena simvastatin merupakan salah satu obat penghambat enzim HMG CoA reduktase yang secara kompetitif menghambat proses sintesis kolesterol di hati sehingga dapat menurunkan kadar LDL darah [16]. Obat golongan ini dapat meningkatkan jumlah dan afinitas reseptor LDL sehingga katabolisme kolesterol semakin meningkat dan mengurangi simpanan LDL di plasma [17].

Pemberian suspensi simvastatin dosis 1,8mg/kg/hari pada kelompok P₁ dinyatakan tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada penurunan kadar SGPT ($p>0,05$). Hal ini membuktikan teori yang dikemukakan sebelumnya bahwa obat golongan statin dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim transaminase hingga melebihi 3 kali nilai normal pada kira-kira 1-2% pasien yang menggunakannya^[16]. Untuk itu penurunan kadar SGPT yang tidak signifikan pada kelompok P₁ dapat disebabkan karena efek samping pemberian dari simvastatin itu sendiri.

Kelompok P₂ mengalami penurunan kadar kolesterol total dan kadar SGPT *posttest* yang signifikan jika dibandingkan hasil pengukuran *pretest* ($p<0,05$). Kedua hasil ini menunjukkan bahwa pemberian perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya dosis 300 mg/kg/hari selama 10 hari dapat menyebabkan penurunan kadar kolesterol total dan SGPT yang signifikan pada hewan uji.

PEMBAHASAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Biji Pepaya Terhadap Kadar Kolesterol Total

Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* diketahui bahwa kadar kolesterol total *posttest* antar kelompok berbeda bermakna ($p<0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa paling tidak terdapat 2 kelompok yang memiliki varians data kadar kolesterol total *posttest* yang berbeda secara bermakna, sehingga perlu dilakukan analisis lanjutan dengan menggunakan uji LSD.

Berdasarkan hasil uji LSD diketahui bahwa perbedaan bermakna terdapat antara kelompok P₀ dengan kelompok P₁ ($p=0,000$ atau $p<0,05$) dengan beda rerata 30,70 mg/dL. Selain itu antara kelompok P₀ dengan kelompok P₂ juga menunjukkan hasil yang berbeda bermakna ($p=0,000$ atau $p<0,05$) dengan beda rerata 31,20 mg/dL. Akan tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna kadar kolesterol total *posttest* antara kelompok P₁ dengan kelompok P₂ ($p>0,05$) dengan beda rerata hanya sebesar 0,6 mg/

dL.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus yang hiperkolesterolemia. Penurunan kadar kolesterol total akibat pemberian ekstrak air biji pepaya tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik dengan pemberian simvastatin. Meskipun menunjukkan penurunan kadar kolesterol total yang signifikan, namun baik pemberian ekstrak air biji pepaya maupun suspensi simvastatin pada dosis dan durasi yang digunakan dalam penelitian ini belum mampu mengembalikan kadar kolesterol total ke dalam rentang normal.

Penurunan kadar kolesterol total yang signifikan setelah pemberian ekstrak air biji pepaya dalam penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Nwangwa dan Ekhoie (2013). Penelitian tersebut menyatakan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dosis 200 mg/kg/hari dan dosis 300 mg/kg/hari secara signifikan dapat menurunkan kadar seluruh parameter lipid plasma seperti kolesterol total, trigliserida, dan LDL ($p<0,05$) dengan peningkatan signifikan HDL ($p<0,05$) pada tikus yang hiperkolesterolemia. Penurunan tersebut signifikan jika dibandingkan kelompok kontrol yang juga diinduksi hiperkolesterolemia ($p<0,05$). Penelitian ini juga membuktikan bahwa peningkatan dosis sebanding dengan penurunan kadar kolesterol total pada hewan uji, dimana dosis 300 mg/kg/hari menghasilkan efek hipolipidemik yang lebih tinggi^[18].

Menurut Afolabiet *al.* (2011), penurunan kadar kolesterol total setelah pemberian ekstrak air biji pepaya disebabkan karena adanya benzil isotiosianat yang merupakan komponen volatil yang terdapat pada biji pepaya. Senyawa ini merupakan senyawa golongan glikosida aglikon yang cenderung mudah untuk menembus sel hati atau barrier sel otak menyebabkan penghambatan HMG-CoA reduktase pada kedua organ tersebut sehingga menghambat sintesis kolesterol *insitu*¹⁵. Efek penghambatan enzim HMG-CoA reduktase akibat adanya benzyl

isotiosianat yang terkandung dalam ekstrak air biji pepaya yang digunakan dalam penelitian ini memiliki mekanisme hipolipidemik yang sama dengan yang dihasilkan akibat pemberian simvastatin. Untuk itu pemberian ekstrak air biji pepaya dapat memberikan kemampuan menurunkan kadar kolesterol total yang tidak berbeda signifikan dengan pemberian suspensi simvastatin.

Berdasarkan hasil uji fitokimia dalam penelitian ini, penurunan signifikan kadar kolesterol total setelah pemberian ekstrak air biji pepaya dapat diduga disebabkan karena kandungan senyawa flavonoid, tannin, dan polifenol. Polifenol memiliki sifat antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total melalui penghambatan oksidasi LDL. Flavonoid juga dilaporkan dapat menurunkan oksidasi kolesterol LDL, menurunkan peroksidasi lemak, dan menghambat perkembangan lesi -lesi aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular^[5]. Efek antioksidan dalam ekstrak air biji pepaya ini memegang peranan penting dalam melawan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan produk peroksidasi lipid^[19].

Tannin diketahui telah terbukti memiliki efek antiplatelet dan antihiperkolesterolemik yang kuat dengan cara mereduksi absorpsi kolesterol di usus^[20]. Selain itu, tannin juga diketahui memiliki aksi mengikat asam empedu sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total di plasma. Menurut Gatoet *al.* (2013), cara menurunkan kolesterol dalam darah adalah dengan memperbesar jumlah pengeluaran kolesterol sebagai asam empedu. Tannin membentuk gel dalam usus halus dan mengikat lemak, kolesterol dan asam empedu, sehingga asam empedu tidak lagi bisa diserap dalam usus halus melainkan terbuang melalui usus besar^[21].

Ekstrak biji pepaya diketahui juga mengandung saponin yang merupakan salah satu senyawa yang memiliki aksi hipolipidemik yang poten^[4]. Saponin dapat menurunkan kadar kolesterol di plasma melalui penghambatan absorpsi kolesterol di usus^[5]. Saponin diketahui memiliki aksi

yang menyerupai resin, sehingga menurunkan sirkulasi enterohepatik dari asam empedu^[4].

Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Biji Pepaya Terhadap Kadar SGPT

Kadar SGPT *posttest* antar tiap kelompok pada uji *One Way Anova* menunjukkan hasil yang berbeda bermakna ($p=0,00$ atau $p<0,05$). Berdasarkan hasil uji LSD terhadap kadar SGPT setelah pemberian perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya, diketahui bahwa kadar SGPT *posttest* berbeda bermakna antara kelompok P₂ dengan kelompok P₀ ($p=0,00$ atau $p<0,05$) maupun antara kelompok P₂ dengan kelompok P₁ ($p=0,00$ atau $p<0,05$). Beda rerata antara kelompok P₂ dengan kelompok P₀ sebesar 17,80 U/L dan beda rerata antara kelompok P₂ dengan kelompok P₁ sebesar 21,20 U/L. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya mampu menurunkan kadar SGPT pada tikus dalam penelitian ini, dimana penurunan tersebut signifikan jika dibandingkan dengan pemberian placebo dengan larutan pembawa CMC Na 0,5% dan bahkan signifikan jika dibandingkan pemberian suspensi simvastatin dosis 1,8mg/kg/hari.

Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Venkateshwarlu (2013) yang menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dosis 200 mg/kg/hari secara signifikan dapat menurunkan kadar SGOT ($p<0,01$) dan SGPT ($p<0,05$). Hasil ini diperoleh setelah pemberian per-oral ekstrak air biji pepaya pada tikus selama 14 hari. Hal ini diduga karena kandungan fitokimia dari ekstrak air biji pepaya yang digunakan dalam penelitian ini^[20].

Flavonoid dan tannin masing-masing atau secara sinergis memiliki efek antioksidan yang diketahui dapat memberikan efek protektif pada hati^[22]. Beberapa efek yang berhubungan dengan stres oksidatif terlibat dalam proses inflamasi. ROS dapat mengaktifkan ekspresi gen pro-inflamasi atau memulai reaksi berantai radikal bebas dalam merusak fungsi biomolekul dan menyebabkan cedera

selular^[23]. Untuk itu efek antioksidan baik pada senyawa polifenol, flavonoid, dan tannin yang terkandung dalam ekstrak air biji pepaya yang digunakan dalam penelitian ini dapat memegang peranan dalam mengatasi proses inflamasi yang terjadi pada hepatosit.

Sebagaimana diketahui bahwa pada penderita hiperkolesterolemia, fungsi metabolisme hati akan terganggu akibat adanya akumulasi asam lemak bebas dalam hepatosit^[2]. Akumulasi asam lemak bebas dalam hepatosit dapat memicu proses inflamasi melalui mediator pro-inflamasi¹. Senyawa fenolik diketahui dapat menurunkan kadar ROS dan membatasi respon inflamasi melalui beberapa mekanisme, terutama melalui reduksi langsung radikal bebas dan ROS lainnya (*scavenging action*), penghambatan ROS untuk menghasilkan enzim pro-inflamasi, dan pengkelatan ion logam transisi^[23]. Namun senyawa polifenol yang paling efektif dalam proses ini adalah *polyhydroxylatedfenolat* seperti flavonoid²⁴ dan *proanthocyanidins*^[23].

Penelitian yang dilakukan oleh Gonzales *et al* (2011) mendukung hal tersebut, dimana disebutkan bahwa flavonoid dan senyawa polifenol lainnya memiliki efek antiinflamasi. Mekanisme antiinflamasi ini telah dipelajari terutama dalam sel myeloid, dimana efek dominan adalah dengan penghambatan NF- κ B signaling dan *downregulation* dari ekspresi penanda proinflamasi^[24].

Telah disebutkan bahwa SGPT merupakan indikator biokimia dini yang dapat menginterpretasikan kondisi organ hati. Penurunan kadar SGPT setelah pemberian ekstrak biji pepaya dapat menjadi hipotesa awal bahwa ekstrak tersebut dapat memberikan efek hepatoprotektif. Perbedaan kadar SGPT pada kelompok P₂ dan P₁ menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak air biji pepaya dapat menurunkan kadar kolesterol total pada tikus yang hiperkolesterolemia namun tidak memberikan efek peningkatan kadar SGPT pada tikus tersebut sebagaimana ditunjukkan pada kelompok P₁ akibat

pemberian simvastatin. Akan tetapi, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat keadaan jaringan secara makroskopis. maupun mikroskopis setelah dilakukan biopsi untuk memastikan pengaruh pemberian ekstrak air biji pepaya terhadap jaringan hati.

SIMPULAN

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dapat menurunkan kadar kolesterol total dan SGPT secara signifikan jika dibandingkan kelompok yang hanya diberikan placebo berupa larutan pembawa CMC-Na 0,5%. Penurunan kolesterol total bahkan diketahui sama dengan penurunan kadar kolesterol total akibat pemberian simvastatin, yaitu agen farmakologi yang sudah umum digunakan dalam terapi hiperkolesterolemia. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak air biji pepaya dapat dipertimbangkan sebagai salah satu agen hipolipidemik yang potensial untuk dikembangkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Dr.dr. Bagus Komang Satriyasa, M.Repro. selaku Pembimbing I; Dr.dr.I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si. selaku Pembimbing II. Ucapan terimakasih juga ditujukan kepada Dr.dr. I Made Jawi, M. Kes., Prof. dr. I.G.M. Aman, Sp.FK, dan dr. Desak Made Wihandani, M.Kes., dosen dan staf pegawai di Magister Biomedik Universitas Udayana.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Jameil, N., Khan, F.A., Arjumand, S., Khan, M.F., and Tabassum, H. (2014). Associated Liver Enzymes with Hyperlipidemic Profile in Type 2 Diabetes Patients. *Int J ClinExpPathol*, 7 (7), 4345-4349.
2. Krisnansari, D., Sulistyono, H., dan Ati, V.R.B. (2014). Efek Propolis Terhadap Fungsi dan Perlemakan Hati Tikus Putih (*Rattusnorvegicus*) Model Hiperkolesterolemia. *Penel Gizi Makan*, 37(1), 77-85.
3. Talbert, R.L. (2008). Hyperlipidemia.

- In: Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M., editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (pp.778-780). 7th Ed. USA: The McGraw-Hill Companies.
4. Nwodo, N.J., Nnadi, C.O., Ibezim, A., Mbah, C.J. (2007). Plants with Hypolipidaemic Effects from Nigerian Flora. *Intech*, 7(2), 241-225.
 5. Baskaran, G., Salvamani, S., Ahmad, S.A., Shaharuddin, N.A., Pattiram, P.D., and Shukor, M.Y. (2015). HMG-Coa Reductase Inhibitory Activity and Phytocomponent Investigation of BasellaalbaLeafExtract as a Treatment for Hypercholesterolemia. *Drug Design, Development and Therapy*, 15(9), 509-517.
 6. Nale, L.P., More, P.R., More, B.K., Ghumare, B.C., Shendre, S.B. and Mote, C.S. (2012). Protective Effect of Carica papaya L. Seed Extract in Gentamicin Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Int J Pharm Bio Sci*, 3(3), 508-515.
 7. Abolaji, A.O., Adebayo, A.H., and Odesanmi, O.S. (2007). Effect of Ethanolic Extract of Parinaripolyandra (Rosaceae) on Serum Lipid Profile and Some Electrolytes in Pregnant Rabbits. *Research Journal of Medicinal Plants*, 7(1), 121 -127.
 8. Elgadir, M.A., Salama, M., and Adam, A.(2008). *Carica Papaya* as a Source of Natural Medicine and Its Utilization in SelectedPharmaceutical Applications. *International Journal of Pharmacy andPharmaceutical Sciences*, 6(1), 881-884.
 9. Ratnayanti, D. (2011). “Pemberian Growth Hormone Memperbaiki Profil Lipid dan Menurunkan Kadar MDA (Malondyaldehyde) pada Tikus Jantan yang Dislipidemia” (Tesis). Denpasar: Universitas Udayana.
 10. Agustina, S. (2015). “Pemanfaatan Kitosan Kulit Udang Sebagai Penurun Kadar Kolesterol Darah Tikus Sprague Dawley” (tesis). Denpasar: Universitas Udayana.
 11. Sadikin M. (2008). *Biokimia Enzim*. Jakarta: Widya Medika.
 12. Dahlan, M. S. (2012). *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: SalembaMedika. pp. 167-174, 184-187, 189-208.
 13. Afolabi, I.S., Akuiyibo, S.M., Rotimi, S.O., and Adeyemi, A.O. (2011). In vivo Evaluation of Lipid and Antioxidants Qualities of *Carica papaya*Seed Oil. *Journal of Natural Products*, 4(1), 125-135.
 14. Sweetman, S.C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. USA. Pharmaceutical Press. pp. 2264.
 15. Raymond, C.R. and Paul, S. (2008). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. 4th Ed. USA: *Pharmaceutical Press*.
 16. Suyatna, F.D. (2011). Hipolipidemik. Dalam: Gunawan, S.G., Nafrialdi, R.S., Elysabeth. 2011. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Kelima. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. p. 373-388.
 17. Lacy, C.F., Amstron, L.L., Goldman, M.P., and Lance L.L. (2011). *Drug Information Handbook*. Twentieth Edition. USA: Lexicomp’s. p. 1370-1372.
 18. Nwangwa, E.K. and Ekhoye, E.I. (2013). Anti-Hyperlipidemic Activity of Aqueous Extract of Carica papaya Seed in Albino Rats fed with High Fat Diet. *Current Trends in Technology and Science*, 3(2), 1-6.
 19. Nwanjo, H.U. (2007). Free Radicals Scavenging Potential of The Aqueous Extract Of Viscum Album (Mistletoe) Leaves In Diabetic Wistar Rats Hepatocytes. *Internet Journal of Nutrition and Wellness*, 1(1), 1-4.
 20. Venkateshwarlu, E., Dileep, Reddy, R.K., and Sandhya. (2013). Evaluation of Anti Diabetic Activity of *Carica Papaya* Seeds on Streptozotocin-Induced Type-II Diabetic Rats. *J Adv Sci Res*, 4 (2), 4-41
 21. Gato, N., Kadowaki, A., Hashimoto, N., Yokoyama, S., Matsumoto, K. (2013). Persimmon Fruit Tannin-Rich Fiber

- Reduces Cholesterol Levels in Humans. *Ann NutrMetab*, 62(1), 1-6.
22. Nale, L.P., More, P.R., More, B.K., Ghumare, B.C., Shendre, S.B. and Mote, C.S. (2012). Protective Effect of *Carica papaya* L. Seed Extract in Gentamicin Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Int J Pharm Bio Sci*, 3:508-515.
23. Michel, P., Dobrowolska, A., Kicel, A., Owczarek, A., Bazylko, A., Granica, S., Piwowarski, J.P., Olszewska, M.A. (2014). Polyphenolic Profile, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Eastern Teaberry (*Gaultheria procumbens* L.) Leaf Extracts. *Molecules*, 19(1), 20498-20520.
24. González, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M.D., Zarzuelo, A., Martínez-Augustin, O., Sánchez-de-Medina, F. (2011). Effects of flavonoids and Other Polyphenols on Inflammation. *Crit Rev Food Sci Nut*, 51(1), 331-362.