

UJI EFEKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)

¹Khusnul Maisaroh*, ²Arikha Ayu Susilowati, ²Retno Widiarini

Stikes Bhakti Husada Mulia Madiun, Prodi SI Farmasi
maisakhusnul@gmail.com

ABSTRAK

Nyeri merupakan alasan yang paling umum bagi seseorang untuk mencari perawatan kesehatan. Daun pepaya mengandung senyawa alkaloid karpain, karikaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, dan tannin. Kandungan Flavonoid pada daun pepaya berperan sebagai analgesik karena mekanisme kerjanya menghambat kerja enzim siklooksigenase. Dengan demikian akan mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidinat sehingga mengurangi rasa nyeri. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana efektivitas analgesik ekstrak etanol daun pepaya (*carica papaya L.*) Yang Diinduksi Asam Asetat Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Putih (*Mus musculus*). Desain penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium. Metode yang digunakan untuk mengekstraksi kandungan kimia dalam daun pepaya adalah dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Penelitian ini menggunakan mencit Jantan yang diberikan perlakuan kontrol positif asam mefenamat, kontrol negative Na-CMC dan Ekstrak Etanol Daun Pepaya dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB, dan 800mg/KgBB. Dari hasil penelitian ini pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 800 mg/KgBB menunjukkan hasil frekuensi geliat lebih efektif menyembuhkan daripada kelompok perlakuan Asam Mefenamat. Hasil analisis penelitian dengan menggunakan Uji One Way Anova didapatkan $p < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna.

Kata Kunci : Ekstrak Etanol Daun pepaya (*Carica papaya L.*), asam mefenamat, gambaran histopatologi ginjal

ABSTRACT

Pain is the most common reason for someone to seek health care. Papaya leaves contain the alkaloid compounds carpain, carikaxanthin, violaxanthin, papain, saponins, flavonoids and tannins. The flavonoid content in papaya leaves acts as an analgesic because its mechanism of action is to inhibit the action of the cyclooxygenase enzyme. This will reduce the production of prostaglandins by arachidinic acid, thereby reducing pain. The aim of this research was to determine the analgesic effectiveness of ethanol extract of papaya leaves (*carica papaya L.*) induced by acetic acid on the histopathological features of the kidneys of white mice (*Mus musculus*). This research design is a type of laboratory experimental research. The method used to extract the chemical content in papaya leaves is the maceration method using 96% ethanol solvent. This study used male mice that were given positive control mefenamic acid, negative control Na-CMC and Papaya Leaf Ethanol Extract at doses of 200mg/KgBB, 400mg/KgBB, and 800mg/KgBB. From the results of this research, the papaya leaf ethanol extract treatment group with a dose of 800 mg/KgBB showed that the frequency of writhing was more effective in curing than the loperamide treatment group. The results of research analysis using the One Way Anova Test showed that $p < 0.05$, this shows that there is a significant difference.

Keyword : Ethanol Extract of Papaya Leaves (*Carica papaya L.*), mefenamic acid, kidney histopathology

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan alasan yang paling umum bagi seseorang untuk mencari perawatan kesehatan. Seseorang yang merasakan nyeri merasa tertekan atau menderita dan mencari usaha untuk menghilangkan nyeri. Rasa nyeri akan terasa karena adanya rangsangan mekanis ataupun kimiawi yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang juga disebut sebagai mediator (perantara) nyeri seperti bradikinin, histamin, serotonin, dan prostaglandin (Wulandari, 2021).

Analgesik adalah golongan obat yang selektif mengurangi rasa sakit dengan bertindak dalam sistem syaraf pusat atau pada mekanisme nyeri perifer, tanpa secara signifikan mengubah kesadaran. Analgesik dapat menghilangkan rasa sakit, tanpa mempengaruhi penyebabnya. Analgesik apabila digunakan dalam dosis berlebih maka dapat menimbulkan beberapa efek samping (Kesehatan et al., 2019). Analgesik golongan NSAIDs apabila digunakan dalam dosis berlebih dapat menimbulkan efek samping salah satunya adalah gangguan fungsi ginjal.

Penggunaan bahan alam dan produk herbal merupakan langkah yang umum karena dinilai lebih aman dibandingkan obat kimia. Salah satu jenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional adalah daun pepaya (*Carica Papaya L.*). Daun pepaya telah banyak diuji secara praklinis memiliki aktivitas analgesik karena mengandung senyawa flavonoid yang dapat menghambat enzim siklooksigenase pada proses pembentukan prostaglandin.

Histopatologi merupakan studi mikroskopis dari sel dan jaringan melalui pewarnaan dan melihatnya dibawah mikroskop (Saputra, 2020). Karena ginjal merupakan organ utama yang menjadi sasaran efek toksik yang memiliki peran untuk membawa toksikan melewati tubulus, mengkonsentrasi toksikan pada filtrate serta mengaktifkan beberapa toksikan tertentu. Sehingga apabila suatu zat toksik masuk kedalam tubuh, ginjal juga rentan terkena efek toksisitas.

Sangat diperlukan informasi yang menyampaikan batas aman penggunaan daun pepaya karena ginjal sering menerima dampak tidak diinginkan akibat penggunaan obat. Resiko tersebut tidak hanya terdapat pada penggunaan obat kimia, akan tetapi ada juga pada obat tradisional. Hal ini terbukti dengan adanya khusus kerusakan pada sistem ekskresi akibat penggunaan suatu produk herbal yang terjadi di belgia, dimana lebih dari 100 orang dilaporkan menderita nefropati, karsinoma saluran kemih, hingga gagal ginjal tahap lanjut.

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui uji efektivitas analgesik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica Papaya L*) yang diinduksi asam asetat terhadap gambaran histopatologi ginjal Mencit Putih (*Mus musculus*).

METODE

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian dengan desain eksperimental. Uji fitokimia dan perlakuan hewan uji dilakukan di Laboratorium Farmakologi Stikes Bhakti Husada Mulia Madiun Sedangkan pengamatan hasil histopatologi jaringan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FKMK Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Populasi pada penelitian ini adalah Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dan mencit Jantan sehat berusia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram yang diinduksi asam asetat dan diambil secara acak. Dengan sampel mencit yang diberikan perlakuan Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Asam Mefenamat sebagai pembanding untuk efektivitas Analgesik.

Perlakuan terhadap Hewan Percobaan, percobaan dibagi menjadi 5 kelompok dimana setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit yang terdiri dari :

- a. Kelompok 1: kelompok mencit diberikan suspensi CMC-Na 1 %, secara p.o lalu diberi asam asetat 1% secara i.p sebanyak 10 mg/kgBB (kelompok kontrol (-)).
- b. Kelompok 2: kelompok mencit yang diberi suspensi EEDP dosis 200 mg/ kgBB secara p.o lalu diberi asam asetat 1% secara i.p sebanyak 10 mg/kgBB.
- c. Kelompok 3: kelompok mencit yang diberi suspensi EEDP dosis 400 mg/ kgBB secara p.o lalu diberi asam asetat 1% secara i.p sebanyak 10 mg/kgBB.
- d. Kelompok 4: kelompok mencit yang diberi suspensi EEDP dosis 800mg/ kgBB secara oral lalu diberi asam asetat 1% secara i.p sebanyak 10 mg/kgBB.
- e. Kelompok 5: kelompok mencit yang diberi suspensi asam mefenamat dengan dosis

1,3 mg/kgBB secara p.o lalu diberi asam asetat 1% secara i.p sebanyak 10 ml/kgBB (kelompok pembanding).

Setelah 30 menit kemudian masing-masing kelompok dihitung jumlah geliat yang terjadi setiap 5 menit selama 1 jam. Geliat dihitung pada saat mencit mulai merasakan sakit yang ditandai dengan satu kali mencit berkontraksi dari dinding perut, kepala dan kaki ditarik kebelakang hingga abdomen menyentuh dasar dari ruang yang ditempatinya.

Perlakuan dilakukan selama 28 hari. Pada hari ke -31 mencit dibedah dan diambil organ ginjalnya untuk dibuat preparate histopatologi. Pembuatan sayatan histologi ginjal dilakukan menggunakan metode paraffin. Pewarnaan menggunakan Hematoxylin Ehrlich-Eosin. Pembacaan data dari hasil histopatologi yang telah dilakukan kemudian dikomfirmasi ke ahli patologi anatomi, sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histopatologi pada daerah tubulus kontortus proksimal dengan parameter tubulus normal, tubulus degenerasi, nekrosis sel tubulus, jumlah inti yang mengalami piknosis inti (penyusutan inti), dan jumlah limfosit pada glomerulus.

Analisa data dari uji geliat dilakukan dengan menggunakan program statistik komputer pada aplikasi SPSS 22.0 for windows Evaluation Version. Untuk melihat adanya pengaruh akibat perlakuan dilakukan dengan uji menggunakan one way ANOVA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*)

Berdasarkan determinasi tumbuhan yang dilakukan di B2P2TOOT (Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional) Tawangmangu Karanganyar Jawa Tengah dengan no: TL.02.04/D.XI.6/2772.223/2024 menyatakan bahwa hasil spesimen tanaman tersebut dibawah ini adalah: *familli : caricaceae, spesies : carica papaya L. ,sinonim : papaya papaya (L.) H.Karst*

Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)

Hasil dari skrining fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) menunjukkan bahwa menunjukkan nilai positif mengandung senyawa Flavonoid, Alkaloid, Saponin, dan Tannin.

Tabel 1. Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)

No.	Item	Keterangan
1	Flavonoid	+
2	Alkaloid	+
3	Saponin	+
4	Tannin	+

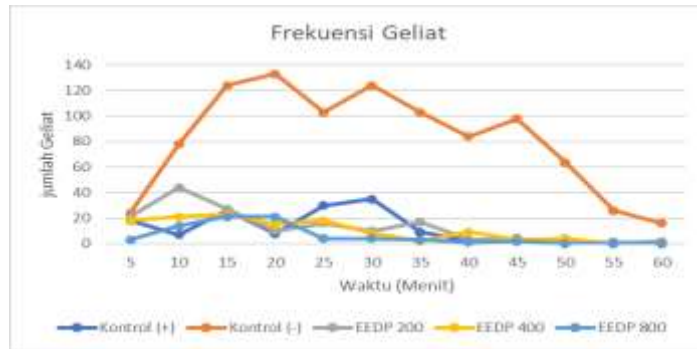
Keterangan : (+) positif, mengandung senyawa

Uji pengamatan Frekuensi Geliat Mencit

Uji Efektivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) ini dilakukan menggunakan hewan uji mencit putih Jantan dengan berat rata-rata 20-30 gram, dikarenakan bobot 20-30 gram merupakan bobot ideal untuk penelitian. Hewan uji dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan Dimana setiap perlakuan terdiri dari 5 ekor mencit.

Pada penelitian ini terdapat dua perbandingan. Yaitu dengan pembanding Asam Mefenamat sebagai kontrol positif dan Na-CMC 1% sebagai kontrol negatif. Sebelum diberikan perlakuan mencit diklimatisasi selama 7 hari dan dipuaskan makan juga diberikan minum. Mencit diberikan perlakuan suspensi Asam Mefenamat, Na-CMC, dan juga suspensi ekstrak daun pepaya pada masing-masing dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB, 800mg/KgBB secara oral. Setelah 30 menit disuntikkan asam asetat 1% sebanyak 1 ml secara intraperitoneal pada masing-masing mencit dan ditempatkan pada wadah pengamatan yang tembus pandang. Kemudian mencit dihitung jumlah kumulatif geliat mencit tiap 5 menit selama 60 menit, jumlah geliat dihitung pada masing-masing kelompok perlakuan. Akibat dari pemberian asam asetat akan menimbulkan rasa nyeri yang menyebabkan geliat. Cara mengamati geliat yaitu ditandai dengan satu kali mencit berkontraksi dari dinding perut, kepala dan kaki ditarik kebelakang hingga abdomen menyentuh dasar dari ruang yang ditempatinya.

Hasil perbandingan frekuensi geliat menunjukkan bahwa dari hasil perhitungan rata-rata jumlah geliat, Kontrol negatif Na-CMC memiliki rata-rata geliat yang paling tinggi dengan jumlah 191,4., kemudian EEDP 200mg/KgBB dengan rata-rata 29,4., Asam Mefenamat 26,6., EEDP 400mg/KgBB sebesar 23,8 dan EEDP 800mg/KgBB sebesar 13,8. Dari hasil tersebut membuktikan bahwa Na-CMC 1% sebagai control negatif tidak mampu memberikan daya hambat terhadap nyeri. Dan pemberian EEDP dosis 800mg memiliki keefektifan lebih besar disbanding dengan asam mefenamat sebagai kontrol positif.

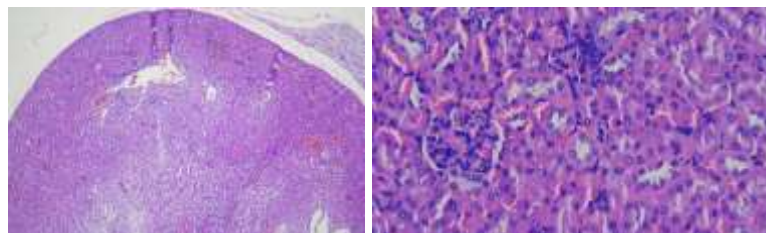


Gambar 1. Grafik persen frekuensi geliat mencit

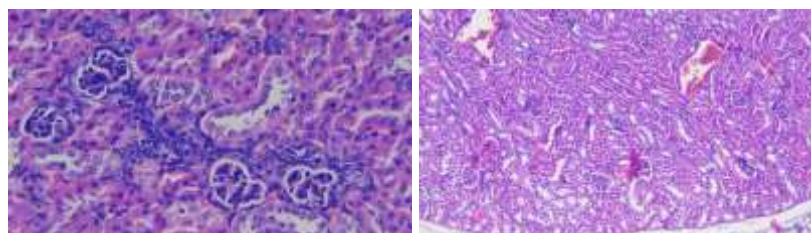
Hasil Uji Histopatologi Ginjal

Pada uji histopatologi pada perlakuan kontrol positif asam mefenamat didapatkan hasil Jaringan ginjal dengan didapat dilatasi pembuluh darah yang nyata dan ekstrasvasi eritrosit di sekitar glomerulus dan tubulus ginjal. Glomerulus dan tubulus disebuk sel radang yang padat dan mengelompok berupa limfosit, makrofag dan histiosit. Pada Ekstrak Etanol Daun Pepaya 200 mg/KgBB didapatkan hasil Masih didapatkan dilatasi pembuluh darah di sekitar glomerulus dan tubulus ginjal namun jika dibandingkan kelompok asam mefenamat sedikit berkurang. Disekitar glomerulus masih disebuk sel radang yang padat, namun di sekitar tubulus ginjal sel radang mulai berkurang. Pada Ekstrak Etanol Daun Pepaya 400 mg/KgBB Dilatasi pembuluh darah tampak berkurang, hanya beberapa yang mengalami dilatasi. Infiltrasi sel radang disekitar glomerulus dan tubulus ginjal berkurang nyata. Pada Ekstrak Etanol Daun pepaya 800 mg/KgBB Pembuluh darah masih berdilatasi. Sel radang disekitar glomerulus sangat berkurang, namun sel radang di sekitar tubulus ginjal masih tampak padat. Dan pada kontrol negative Na-CMC 1% Jaringan ginjal yang terdiri dari glomerulus dan tubulus ginjal dengan gambaran yang masih normal.

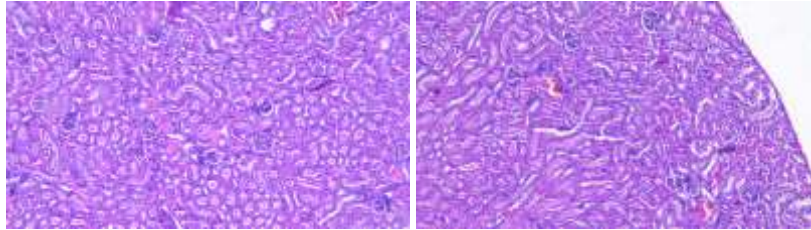
Percobaan dengan pewarna HE pemeriksaan menggunakan mikroskop Cahaya dengan pembesaran 400x.



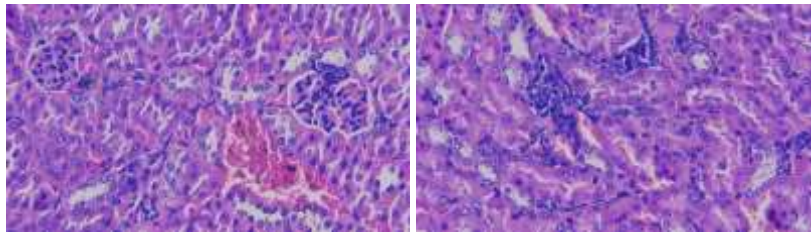
Gambar 2. Hasil uji histopatologi ginjal kontrol (+) Asam Mefenamat



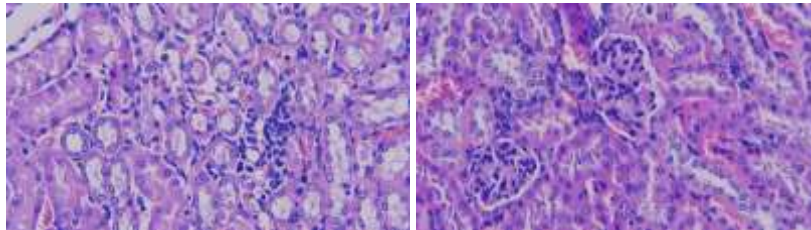
Gambar 3. Hasil Uji Histopatologi ginjal EEDP dosis 200mg/KgBB



Gambar 4. Hasil Uji Histopatologi ginjal EEDP dosis 400mg/KgBB



Gambar 5. Hasil Uji Histopatologi ginjal EEDP dosis 800mg/KgBB



Gambar 6. Hasil Uji Histopatologi ginjal Kontrol (-) Na-CMC 1%

SIMPULAN

Na-CMC 1% sebagai kontrol negatif tidak mampu memberikan daya hambat terhadap nyeri. Dan pemberian EEDP dosis 800mg/KgBB memiliki keefektifan lebih besar dibanding dengan asam mefenamat sebagai kontrol positif. Pemberian Asam Mefenamat selama 28 hari secara terus menerus dapat mengakibatkan kerusakan ginjal pada mencit putih. Penggunaan Ekstrak Etanol Daun Pepaya lebih efektif mengurangi kerusakan sel pada organ ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- A'yun, Q., & Laily, A. N. (2015). Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) The Phytochemical Analysis of Papaya Leaf (*Carica papaya L.*) at The Research Center of Various Bean and Tuber Crops Kendalpayak, Malang. *Seminar Nasional Konversi Dan Pemanfaatan Sumber Daya Alam 2015*, 1341–137.
- Akrom, A., Darmawan, E., & Maulida, N. (2017). Factors relate to the hypercreatininemia event of patients at the risk of metabolic syndrome in Jetis I public health center. *Pharmaciana*, 7(2), 205. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v7i2.6717>
- Herman, S., Studi, P., Mesin, T., Mesin, J. T., Teknik, F., Sriwijaya, U., Saputra, R. A., IRLANE MAIA DE OLIVEIRA, Rahmat, A. Y., Syahbanu, I., Rudiyanasyah, R., Sri Aprilia and Nasrul Arahman, Aprilia, S., Rosnelly, C. M., Ramadhani, S., Novarina, L., Arahman, N., Aprilia, S., Maimun, T., ... Jihannisa, R. (2019). *Jurusan Teknik Kimia USU*, 3(1), 18–23.
- Hujjatusnaini, N. (2021). *buku refrensi Ekstraksi. iain palangkaraya.*
- Idacahyati, K., Nofianti, T., Aswa, G. A., & Nurfatwa, M. (2020). Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 56. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v6i22019.56-61>
- Imananta, F. P., & Sulistyaningsih. (2018). ARTIKEL TINJAUAN: PENGGUNAAN NSAIDs (NON STEROIDAL ANTIINFLAMATION DRUGS) MENGINDUKSI PENINGKATAN TEKANAN DARAH PADA PASIEN ARTHRITIS. *Farmaka*, 16(1), 72–79.
- Jan S. Purba. (2022). Peran Analgesik Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) dan Analgesik Non-NSAID dalam Penanganan Nyeri. *Medicinus*, 35(1), 51–54. <https://doi.org/10.56951/medicinus.v35i1.90>
- Kesehatan, J. I., Husada, S., Wardoyo, A. V., & Zakiah Oktarlina, R. (2019). LITERATURE REVIEW Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut. *Association Between the Level of Public Knowledge Regarding Analgesic Drugs And Self-Medication in Acute Pain*, 10(2), 156–160. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.138>
- Kharisma, Y. (2013). Tinjauan Pemanfaatan Tanaman Pepaya dalam Kesehatan. *Laporan Penelitian*, 1(36), 902504.
- Maressa, I. D. (2021). *UJI AKTIVITAS EKSTRAK TERPURIFIKASI DAUN PEPAYA(carica papaya L) SEBAGAI ANTI NYAMUK.*
- Marlyne, R. (2012). Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol 70% Bunga Mawar (*Rosa chinensis Jacq.*) Pada mencit Yang Diinduksi Asam Asetat. *Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia Program Studi Farmasi Depok*, 1–78.
- Meriatna, M., & Lestari, R. (2019). Pembuatan Asam Asetat dari Air Cucian Kopi Robusta dan Arabika dengan Proses Fermentasi. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 7(1), 61. <https://doi.org/10.29103/jtku.v7i1.1169>
- Pinandita, I., Purwanti, E., & Utoyo, B. (2012). Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan, Volume 8, No. 1, Februari 2012. *Jurnah Kesehatan Perawatan*, 8(1), 32–43.
- Saputra, M. E. (2020). *Gambaran mikroskopis sediaan jaringan hewan yang difiksasi menggunakan larutan bouin berdasarkan studi literatur.*

- Sukalo, A., Deljo, D., Krupalija, A., Zjajo, N., Kos, S., Curic, A., Divkovic, G., Hubjar, S., Smailagic, M., Hodzic, E., Marjanovic, D., & Medjedovic, S. (2016). Treatment of Hypertension with Combination of Lisinopril/Hydrochlorothiazide. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 70(4), 299–302. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.299-302>
- Supardi, R. H., Sudewi, S., & Wewengkang, D. S. (2017). Analisis Bahan Kimia Obat Asam Mefenamat Dalam Jamu Pegal Linu Dan Jamu Rematik Yang Beredar Di Kota Manado. *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(3), 251–260.
- Valentiana, A. E. (2021). *Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Pada Mencit Jantan Galur Balb/C Dengan Induksi Asam Asetat.*
- Wulandari, L. (2021). *Uji Aktivitas Analgetik Fraksi Etil Asetat Daun Pepaya (Carica Papaya L.) Pada Mencit Putih Jantan Dengan Induksi Asam Asetat.* 1–115.