

## ARTIKEL PENELITIAN

---

### Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda Terhadap Profil Darah

Desvi Yulianti, Herri S. Sastramihardja, Yuktiana Kharisma  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

#### Abstrak

Profil darah merupakan penghitungan jumlah sel darah putih, darah merah serta jumlah trombosit dalam darah yang berhubungan dengan indeks kesehatan dan diagnosis yang signifikan dalam evaluasi klinis rutin. Pepaya merupakan tanaman obat yang mengandung senyawa kimia seperti saponin, alkaloid, terpenoid, dan flavonoid. Tujuan penelitian ini mengetahui efek toksisitas akut ekstrak air buah pepaya muda terhadap profil darah pada tikus putih galur Wistar. Penelitian ini merupakan eksperimental *in vivo* dengan menggunakan *proposed (new) recommended method* pada 10 ekor tikus yang diberi dosis oral ekstrak air buah pepaya muda 50, 200, 400, 800, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 mg/kgBB masing-masing dan satu ekor tikus diberikan air sebagai kelompok kontrol. Penghitungan profil darah dilakukan setelah 24 jam pemberian ekstrak dengan metode *flowcytometer*. Hasil penelitian memperlihatkan tidak terdapat peningkatan ataupun penurunan kadar hemoglobin dan jumlah trombosit dibanding dengan nilai rujukan. Leukositosis didapatkan pada tikus yang diberi dosis 50 mg/kgBB, 2.000 mg/kgBB, 4.000 mg/kgBB. Hitung jenis leukosit memperlihatkan bahwa leukositosis terjadi karena tikus terinfeksi oleh virus. Secara umum jumlah leukosit pada subjek penelitian masih dalam batas normal. Simpulan, ekstrak air buah pepaya muda tidak bersifat toksik terhadap profil darah dalam 24 jam pemberian ekstrak air buah pepaya muda.

**Kata kunci:** Ekstrak air buah pepaya muda, profil darah, toksisitas akut

### Acute Toxicity of Unripe Papaya (*Carica Papaya* L.) Aqueous Extract on Blood Profile

#### Abstract

The blood profile is a calculation the number of white blood cell, red blood giving cell and the number of platelets in the blood associated with a health index and a significant diagnosis in a routine clinical evaluation of a person's health status. Papaya is a medicinal plant that contained some giving chemical compounds such as saponins, alkaloids, terpenoids, and flavonoids. This study aims to determine the effect of acute toxicity of aqueous extract of unripe papaya fruit on the blood profile. The method of this study proposed a new recommended method using ten rats each given oral dose of papaya fruit juice extract 50; 200; 400; 800; 1,000; 1,500; 2,000; 3,000; 4,000; 5,000 mg/kgBW and one rat was only given water as a control group. Blood profile calculation was performed after 24 hours of giving an extract. The results show no increase or decrease of hemoglobin, thrombocyte count, and leukocyte count. It concluded the aqueous extract of unripe papaya fruit did not have acute toxicity to blood profile.

**Key words:** Acute toxicity, blood profile, unripe papaya fruit

---

**Korespondensi:** Desvi Yulianti, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 22, Bandung, Indonesia. Telepon: (022) 4203368. Faksimile: (022) 4231213. HP: 081224985684. E-mail: desvi.yulianti@gmail.com

## Pendahuluan

Wilayah Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman obat dan memiliki sekitar 25.000–30.000 jenis tanaman. Sebanyak 7.000 spesies di antaranya telah dikenal dan dimanfaatkan secara turun-temurun oleh masyarakat.<sup>1,2</sup> Tanaman obat yang telah dikenal dan dimanfaatkan sebagai obat tradisional antara lain pepaya, kunyit, lidah buaya, mahkota dewa, daun binahong, dan daun seledri.<sup>3</sup> Obat tradisional Indonesia merupakan warisan budaya bangsa yang perlu dilestarikan, dikembangkan, dan diteliti. Penelitian obat tradisional yang telah dilakukan di Indonesia meliputi penelitian budidaya tanaman obat, farmakodinamik, toksisitas, analisis kandungan kimia, formulasi, dan uji klinik.<sup>4</sup>

Buah pepaya merupakan salah satu tanaman yang paling populer dan ekonomis di dunia.<sup>5,6</sup> Buah ini memiliki efek antibakterial, antioksidan, laktagogum, anti inflamasi, dan teruji secara ilmiah meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah.<sup>7</sup> Pepaya mengandung beberapa senyawa kimia atau metabolit sekunder, yaitu saponin, alkaloid, tanin, flavonoid, triterpenoid, dan kuinon. Buah pepaya muda mengandung lebih banyak nutrisi dan metabolit sekunder atau senyawa kimia dibanding dengan pepaya yang telah matang.<sup>6</sup> Konsumsi buah pepaya dengan kandungan substansi metabolit sekunder dalam jumlah tinggi diketahui dapat menimbulkan efek toksik bagi tubuh.<sup>8,9</sup> Penelitian pada tahun 2009 didapatkan hasil bahwa penggunaan ekstrak yang memiliki kandungan saponin dan alkaloid dalam konsentrasi tinggi akan menyebabkan hemolisis pada tikus putih galur Wistar.<sup>9</sup> Penelitian Oduola menyatakan bahwa ekstrak air buah pepaya muda tidak memiliki efek terhadap perubahan hematologi. Terpenoid dengan dosis 10, 50, 100/kgBB pada subjek penelitian (tikus) diketahui dapat meningkatkan jumlah sel darah putih dan kadar hemoglobin, dan pemberian terpenoid dalam dosis tinggi dapat menghambat agregasi trombosit.<sup>10,11</sup>

Pengembangan penelitian tanaman obat harus dilakukan agar tanaman obat dapat dimanfaatkan oleh manusia. Oleh karena itu, uji preklinik seperti uji toksisitas perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan dosis dan efek samping yang timbul dari tanaman obat tradisional.<sup>3,4</sup> Uji toksisitas perlu dilakukan, adapun beberapa uji toksisitas adalah uji toksisitas akut, subakut, dan kronik.<sup>12</sup>

Uji toksisitas akut adalah uji untuk mengetahui efek samping suatu zat dengan interval waktu yang singkat, yaitu dalam 24 jam. Metode yang digunakan dalam uji toksisitas antara lain metode Lorke, metode Karber, metode *up and down*, dan *proposed (new) recommended*.<sup>10</sup> Uji toksisitas dengan metode *proposed (new) recommended* memiliki beberapa keuntungan, yaitu jumlah hewan uji yang digunakan sedikit, biaya sedang, lebih akurat, dan proses pengerjaan waktunya lebih singkat. Uji toksisitas ini dilakukan dengan berbagai cara antara lain pemeriksaan histopatologi, penilaian terhadap profil darah, kadar enzim, dan sediaan apus darah tepi.<sup>10</sup> Profil darah berhubungan dengan indeks kesehatan dan diagnosis yang signifikan dalam evaluasi klinis rutin pada status kesehatan seseorang.<sup>8</sup>

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental *in vivo* pada tikus galur Wistar. Bahan pada penelitian ini buah pepaya muda varietas paris yang berasal dari perkebunan pepaya di Kabupaten Garut, dengan umur buah 2–3 bulan, utuh, segar, kulit berwarna hijau, tidak berpenyakit, daging keras serta biji masih berwarna putih dan berasal dari tanaman yang sehat. Buah pepaya muda yang masih utuh dan tidak dikupas kemudian dibuat ekstrak air dan dilakukan uji fitokimia. Penelitian dibagi dalam tiga tahap percobaan. Tahap satu menggunakan empat ekor tikus, yang diberi ekstrak air buah pepaya dengan dosis 50 mg, 200 mg, 400 mg, dan 800 mg/kgBB. Tahap dua menggunakan 3 ekor tikus yang diberi ekstrak air buah pepaya muda dengan dosis 1.000 mg, 1.500 mg, dan 2.000 mg/kgBB. Tahap tiga menggunakan 3 ekor tikus yang diberi ekstrak air buah pepaya muda dengan dosis 3.000 mg, 4.000 mg, dan 5.000mg/kgBB.<sup>8</sup>

Subjek penelitian (tikus) yang diberi ekstrak air buah pepaya, kemudian diamati selama 24 jam. Setelah itu, darah tikus diambil untuk dilakukan pemeriksaan profil darah melalui penghitungan hemoglobin, leukosit, dan trombosit menggunakan metode *flowcytometer* dengan alat penghitungannya *hematological analyzer*.<sup>12–15</sup> Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi FK Unpad dan sudah melalui kajian etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung dengan surat Nomor: 095/Komite Etik FK/III/2017.

## Hasil

Parameter yang dihitung adalah untuk mengetahui toksisitas ekstrak air buah pepaya muda terhadap profil darah yaitu kadar hemoglobin, jumlah leukosit, dan trombosit yang disajikan pada Tabel.

Tabel memperlihatkan bahwa kadar Hb dan jumlah trombosit pada seluruh dosis perlakuan 50 mg/kgBB–5.000 mg/kgBB menunjukkan nilai normal tidak melebihi batas nilai rujukan. Kadar Hb terendah 13,7 g/dl pada dosis 1.500 mg/kgBB, sedangkan kadar Hb tertinggi 17,0 g/dl pada dosis 4.000 mg/kgBB. Jumlah trombosit terendah adalah 697.000 pada dosis 4.000 mg/kgBB dan jumlah tertinggi trombosit adalah 943.000 pada dosis 1.000 mg/kgBB. Jumlah leukosit secara umum dalam batas normal, yaitu berkisar antara 3.000–8.200. Namun, pada tikus yang diberikan dosis 50 mg/kgBB, 2.000 mg/kgBB, dan 4.000 mg/kgBB memperlihatkan hasil yang melebihi nilai rujukan untuk leukosit, yaitu  $13.720 \times 10^3 \mu\text{L}$ ,  $18.810 \times 10^3 \mu\text{L}$ ,  $20.850 \times 10^3 \mu\text{L}$ .

## Pembahasan

Berdasarkan penelitian toksisitas akut ekstrak air buah pepaya muda terhadap profil darah dengan menggunakan metode *proposed new recommended* didapatkan hasil tidak ditemukannya perbedaan

terhadap kadar hemoglobin, jumlah trombosit, dan leukosit secara umum dibandingkan dengan nilai rujukan. Kandungan senyawa kimia pada ekstrak air buah pepaya yaitu saponin, terpenoid, alkaloid, dan flavonoid telah dikonfirmasi dengan skrining fitokimia.<sup>5</sup> Pada beberapa penelitian, senyawa kimia dari pepaya dapat memengaruhi profil darah manusia yaitu hemoglobin, leukosit, dan trombosit. Terpenoid dan alkaloid memengaruhi hematopoiesis sumsum tulang sehingga meningkatkan jumlah leukosit, trombosit, dan kadar hemoglobin.<sup>7,9,15</sup> Flavonoid memiliki efek terhadap trombosit dengan mencegah terjadinya agregasi trombosit, sedangkan saponin memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan membran eritrosit yang mengakibatkan hemolisis.<sup>6</sup> Berdasar atas hasil skrining fitokimia ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda yang digunakan dalam penelitian ini, sediaan uji memiliki kandungan senyawa kimia yaitu tanin, terpenoid, dan flavonoid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perubahan pada jumlah trombosit, leukosit secara umum, dan kadar hemoglobin dibandingkan dengan kelompok kontrol maupun nilai rujukan. Pada kadar hemoglobin menunjukkan hasil yang normal, berkisar antar 13,7–17,0 g/dl pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Penelitian Pindi 2016 menyebutkan bahwa ekstrak pepaya muda tidak

**Tabel Toksisitas Akut Ekstrak Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda terhadap Profil Darah**

| Dosis               | Parameter         |                |  |                |   |                   |
|---------------------|-------------------|----------------|--|----------------|---|-------------------|
|                     | Hemoglobin (g/dl) |                | Leukosit ( $\times 10^3 \mu\text{L}$ ) |                | Trombosit ( $\times 10^3 \mu\text{L}$ ) |                   |
|                     | Nilai Uji         | Nilai Rujukan* | Nilai Uji                              | Nilai Rujukan* | Nilai Uji                               | Nilai Rujukan*    |
| Kontrol             | 13,9              | 13,7–17,6      | 3.000                                  | 1.960– 8.250   | 1.001.000                               | 638.000–1.177.000 |
| Dosis 50 mg/kgBB    | 13,9              |                | 13.720                                 |                | 721.000                                 |                   |
| Dosis 200 mg/kgBB   | 15,2              |                | 7.900                                  |                | 940.000                                 |                   |
| Dosis 400 mg/kgBB   | 13,8              |                | 2.200                                  |                | 874.000                                 |                   |
| Dosis 800 mg/kgBB   | 13,8              |                | 8.200                                  |                | 893.000                                 |                   |
| Dosis 1.000 g/kgBB  | 14,3              |                | 5.500                                  |                | 943.000                                 |                   |
| Dosis 1.500 mg/kgBB | 13,7              |                | 4.800                                  |                | 730.000                                 |                   |
| Dosis 2.000 mg/kgBB | 13,8              |                | 18.810                                 |                | 777.000                                 |                   |
| Dosis 3.000 mg/kgBB | 15,4              |                | 3.100                                  |                | 794.000                                 |                   |
| Dosis 4.000 mg/kgBB | 17,0              |                | 20.850                                 |                | 697.000                                 |                   |
| Dosis 5.000 mg/kgBB | 14,6              |                | 3.900                                  |                | 798.000                                 |                   |

Keterangan: \*Nilai rujukan profil darah tikus<sup>13</sup>

menimbulkan efek hemolisis. Hal ini ditandai dengan tidak terjadinya perubahan morfologi eritrosit yang diketahui melalui pemeriksaan sediaan apus darah tepi.<sup>16</sup> Penelitian Baumann dkk. diketahui bahwa senyawa saponin dan alkaloid dapat menyebabkan destruksi eritrosit sehingga menyebabkan hemoglobin dalam darah mengalami penurunan.<sup>17</sup> Terpenoid diketahui mampu meningkatkan kadar hemoglobin darah melalui peningkatan hematopoiesis pada sumsum tulang.<sup>18</sup> Pembentukan eritrosit dimulai saat retikulosit dilepaskan oleh sumsum tulang (2–3 hari) kemudian berubah menjadi eritrosit dalam waktu (1–2 hari).<sup>14,15</sup> Berdasarkan penelitian ini, ekstrak air buah pepaya muda tidak menyebabkan perubahan pada kadar hemoglobin melebihi nilai rujukan dalam waktu 24 jam.

Jumlah trombosit pada penelitian ini menunjukkan nilai normal berkisar 13,7–17,0 g/dl pada kelompok kontrol maupun kelompok dosis. Berdasarkan penelitian pada tahun 2011, flavonoid diketahui dapat menghambat agregasi trombosit. Terpenoid dan alkaloid memberikan efek terhadap peningkatan jumlah trombosit dengan meningkatkan hematopoiesis di sumsum tulang.<sup>11,19</sup> Trombosit adalah hasil fragmentasi sitoplasma megakariosit, yang diinduksi oleh trombopoietin. Trombopoietin dihasilkan oleh hepar dan ginjal yang berfungsi mengatur waktu maturasi megakariosit (4–6 hari) hingga menjadi trombosit. Trombosit kemudian dialirkan ke sirkulasi dan bertahan selama 10 hari.<sup>14,15</sup> Pada penelitian ini, dilakukan hanya selama 24 jam untuk melihat perubahan profil darah tikus sehingga ekstrak air buah pepaya muda tidak menyebabkan perubahan pada jumlah trombosit dibandingkan dengan nilai rujukan dalam waktu 24 jam.

Secara umum penghitungan jumlah leukosit pada penelitian ini masih dalam batas normal, tetapi terdapat 3 tikus yang mengalami peningkatan jumlah leukosit yang tinggi pada tikus yang diberikan dosis 50 mg/kgBB 2.000 mg/kgBB, 4.000 mg/kgBB memperlihatkan hasil yang melebihi nilai rujukan untuk leukosit  $(1.960-8.250) \times 10^3 \mu\text{L}$ , yaitu  $13.720 \times 10^3 \mu\text{L}$ ,  $18.810 \times 10^3 \mu\text{L}$ , dan  $20.850 \times 10^3 \mu\text{L}$ .

Hal-hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor baik dari segi kesehatan subjek penelitian (tikus), maupun kesalahan prosedur pengukuran leukosit atau pembacaan jumlah leukosit (*human error*). Kesehatan subjek

penelitian (tikus) pada saat sebelum masa adaptasi telah disesuaikan dengan kriteria inklusi yaitu tikus sehat harus bergerak aktif, bulu tidak rontok dan bersih serta tidak ada luka. Tiga ekor tikus yang memiliki peningkatan jumlah leukosit tidak ditemukan kelainan secara fisik. Oleh karena itu, peneliti melakukan pemeriksaan leukosit lebih lanjut dengan cara menghitung jenis leukosit (*differential counting*) pada ketiga subjek tersebut. Hasil penghitungan jenis leukosit dari ketiga subjek penelitian tersebut didapatkan hasil adanya peningkatan sel limfosit. Hal ini dimungkinkan subjek penelitian (tikus) telah terinfeksi oleh virus.

Penelitian Sankaranarayanan dkk. pada tahun 2010 menyatakan bahwa kandungan senyawa kimia yang terdapat pada buah pepaya ini yaitu terpenoid dapat meningkatkan jumlah leukosit dengan memengaruhi pada proses hematopoiesis di sumsum tulang.<sup>11</sup> Proses pembentukan leukosit memerlukan waktu 7–8 hari yang menetap pada sumsum tulang selama 10 hari dan keluar apabila diperlukan.<sup>14,15</sup> Berdasarkan penelitian ini, ekstrak air buah pepaya muda tidak menyebabkan perubahan pada jumlah leukosit secara umum yang melebihi nilai rujukan dalam waktu 24 jam. Adapun peningkatan leukosit yang terjadi disebabkan bukan karena sediaan uji tetapi karena subjek penelitian (tikus) terinfeksi oleh virus. Hal ini menyebabkan leukosit banyak dikeluarkan dari sumsum tulang untuk melawan virus yang terdapat dalam tubuh tikus.

Penelitian efek ekstrak air buah pepaya muda terhadap profil darah yang dilakukan dalam waktu 24 jam tidak memberikan perubahan pada kadar hemoglobin maupun jumlah trombosit dan leukosit secara umum pada subjek penelitian. Perbedaan sediaan uji, metode, alat pemeriksaan yang digunakan untuk menghitung profil darah pada penelitian ini menyebabkan perbedaan hasil dengan penelitian-penelitian sebelumnya.

## Simpulan

Pada penelitian ini tidak terdapat toksisitas akut ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda terhadap profil darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dalam waktu 24 jam. Saran pada penelitian ini adalah perlunya dilakukan penelitian pendahuluan untuk mengetahui nilai masing-masing profil darah sebelum dilakukan pemberian sediaan uji.

### Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Staf Laboratorium Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Unpad serta Laboratorium Rumah Sakit Umum Daerah Cicalengka.

### Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Kebijakan obat tradisional nasional. Jakarta: Depkes RI; 2007.
2. Rahmawati, Triyani Y, Nilapsari R. Biji cempedak (*Artocarpus integrifolia*) terhadap aktivitas fagositosis pada mencit jantan galur swiss . GMHC. 2014 September;2(2):55–9.
3. BPOM. Taksonomi koleksi tanaman obat kebun tanaman obat Citeureup. BPOM; 2008.
4. Dewoto HR. Pengembangan obat tradisional Indonesia menjadi fitofarmaka. Maj Kedokt Indones. 2007;57(7):205-11.
5. Katno. Tingkat manfaat, keamanan dan efektifitas tanaman obat dan obat tradisional. B2P2TO-OT Depkes RI; 2008
6. Iwuagwu M, Chukwuka KS, Uka UN. Evaluation of nutritional components of *Carica papaya* L. at different stages of ripening. J Pharmacy Biol Sci. 2013 May-June;6(4):13-6
7. Aravind G, Bhowmik D, Duraivel S, Harish G. J. Studies traditional and medicinal uses of *Carica papaya*. J Medic Plan. 2013;1(1):7-15.
8. Sule OJ, Abdu AR, Kiridi K. Effect of *Carica papaya* (L) leaves on haematological parameters in Ccl 4-induced Wistar albino rats. 2016;16(3):1–6.
9. Gammulle A, Ratnasooriya WD, Jayakody JRAC, Fernando C, Kanatiwela, Udagama PV. Thrombocytosis and anti-inflammatory properties, and toxicological evaluation of carica papaya mature leaf concentrate in a murine model. J Med Plant Res. 2009 December;1(2):21-30.
10. Chinedu E, Arome D, and Ameh FS. A new method for determining acute toxicity in animal models. Toxicology Int. 2013 Sep-Dec; 20(3):224–26.
11. Sankaranarayanan S, Bama P, Ramachandran J. In vitro trombosit aggregation inhibitory effect of triterpenoid compound from the leaf of *elephantopus scaber* Linn. Int J Pharm Sci. 2010;2(2):49–51.
12. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo. Jakarta: BPOM; 2014.
13. Cliffor BC, Mary LA. Clinical laboratory parameters for rats. 2008
14. Wintrobe, Maxwell M, John Greer. Wintrobe's clinical hematology. 13rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2012.
15. Harmening, Denise M. Clinical hematology and fundamental of hemostasis. 5th edition. United States of America: FA Davis Company; 2009
16. Kharisma Y, Hendryanny E, Riani AP. Toksisitas akut ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda terhadap morfologi eritrosit. GMHC. 2017;5(2):152–8.
17. E. Baumann, S. Gudrun, V. Andreas, R. Walter, L. Cornelius, W Linss. Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure. Acta Histochemica 2.000 March;102(1): 21-35
18. John Raphael T. Investigations on immunomodulatory and antimetastatic activity of natural terpenoids and their usefulness in cancer therapy. Amala Cancer Research Centre. University of Calicut; 2006.
19. Rahayu S, Tjitraresmi. Tanaman pepaya dan manfaatnya dalam pengobatan. Farmaka 2016;14(1):8–10.