



**EKSKRESI FLAVONOID DALAM URIN
SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
PEPAYA (*Carica papaya* Linn.) SECARA ORAL**

Skripsi

disusun sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains
Program Studi Biologi

Oleh

Noorma Paramitha

4411413009

JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

2018

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "Ekskresi Flavonoid dalam Urin setelah Pemberian Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* Linn.) secara Oral" disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal dari karya yang diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka di bagian akhir skripsi ini. Skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis di perguruan tinggi manapun.

Semarang, 25 Juni 2018



Noorma Paramitha

441143009

PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul

Ekskresi Flavonoid dalam Urin setelah Pemberian Ekstrak Daun Pepaya
(*Carica papaya* Linn.) secara Oral.

disusun oleh

Noorma Paramitha

4411413009

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi FMIPA UNNES pada
tanggal 25 Juni 2018.

Panitia:



Dr. Zaenuri, S.E., M.Si., Akt.

NIP 196412231988031001

Sekretaris

Dra. Endah Peniati, M.Si.

NIP 196511161991032001

Ketua Penguji

Prof. Dr. Retno Sri Iswari, S.U.

NIP 195202071979032001

Anggota Penguji/

Pembimbing I

Dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes.

NIP 196907091998032001

Anggota Penguji/

Pembimbing II

Dr. Lisdiana, M.Si.

NIP 195911191986032001

MOTTO

Habiskan jatah gagalmu ketika kamu masih muda (Dahlan Iskan). Mencoba sebanyak mungkin pengalaman dengan penuh pertimbangan selagi Allah SWT masih memberi kesempatan.

PERSEMBAHAN

Untuk kedua orang tua saya tercinta,
keluarga, dosen pembimbing, dan
teman-teman.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik. Penulis telah banyak menerima bantuan, kerjasama, dan sumbangan pikiran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan studi strata 1 Jurusan Biologi FMIPA UNNES.
2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang yang telah memberi izin untuk melaksanakan penelitian.
3. Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.
4. Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. selaku pembimbing utama serta dosen wali yang banyak memberikan bantuan dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Dr. Lisdiana, M.Si. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan saran, arahan, dan masukan dalam menyelesaikan tugas akhir.
6. Prof. Dr. Retno Sri Iswari, S.U. selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran untuk menyelesaikan tugas akhir.
7. Bapak Felix Sholeh selaku teknisi Laboratorium Teknik Pangan UNIKA Soegijapranata yang senantiasa meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu dalam proses analisis sampel pada penelitian ini.
8. Tim farmakokinetika daun pepaya dan daun singkong, Fitta Permata Putri, Fatimatuz Zahroh, dan Novi Latifa.
9. Orang tuaku tercinta Ibu Sri Murni dan Bapak Sudarmono serta keluarga besar tercinta atas segala pengorbanan, dukungan, dan doa.
10. Semua pihak yang telah berkenan membantu penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tugas akhir ini masih perlu masukan dan saran. Semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca di masa yang akan datang.

Semarang, 18 Juni 2018

Noorma Paramitha

ABSTRAK

Paramitha, Noorma. 2018. Ekskresi Flavonoid dalam Urin setelah Pemberian Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* Linn.) Secara Oral. Skripsi. Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Pembimbing Utama Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. dan Pembimbing Pendamping Dr. Lisdiana, M.Si

Daun pepaya banyak digunakan sebagai obat tradisional. Penggunaan daun pepaya sebagai obat herbal bukan berarti aman 100%. Jika berlebih akan menimbulkan efek samping. Oleh sebab itu, dalam menentukan dosis dan frekuensi pemberian diperlukan penelitian farmakokinetika. Salah satu penelitian farmakokinetika yaitu ekskresi urin. Penelitian mengenai ekskresi zat aktif dalam urin penting untuk melihat seberapa cepat zat tersebut dibuang dari tubuh atau kerangka ada tidaknya akumulasi dalam tubuh. Tujuan penelitian ini untuk melihat parameter farmakokinetika flavonoid pada urin setelah pemberian per oral ekstrak daun pepaya (900 mg/ml). Penelitian *time series* dilakukan pada enam ekor tikus Wistar jantan. Pengambilan sampel urin dilakukan pada serial waktu 0-6, 6-12, 12-24, dan 24-48 jam. Kadar flavonoid dalam urin dianalisis menggunakan HPLC-UV-VIS kolom C18. Rutin digunakan sebagai larutan baku dan biomarker flavonoid. Flavonoid mulai terdeteksi dalam rentang 0-6 jam (0.0721 mg/ml) dan meningkat pada 6-12 jam (0.0722 mg/ml), 12-24 jam (0.1306 mg/ml) hingga 24-48 jam (0.1800 mg/ml). Laju rata-rata ekskresi flavonoid ekstrak daun pepaya yaitu 0.0334 mg/jam. Persentase kadar flavonoid ekstrak daun pepaya yang diekskresi yaitu 4.73%. Simpulan penelitian ini adalah kadar flavonoid ekstrak daun pepaya mulai terdeteksi dalam urin tikus pada jam ke-6 dan terus mengalami peningkatan hingga jam ke 48. Belum menunjukkan adanya penurunan kadar flavonoid pada urin tikus dalam waktu 48 jam.

Kata kunci: daun pepaya, flavonoid, urin, oral.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Penegasan Istilah	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tumbuhan Pepaya (<i>Carica papaya</i> Linn.)	6
2.2 Farmakokinetika	13
2.3 Farmakokinetika Flavonoid dalam Tubuh	18
2.4 Kerangka Berpikir	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	22
3.2 Populasi dan Sampel	22
3.3 Variabel Penelitian	22
3.4 Rancangan Penelitian	22
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	25
3.6 Prosedur Penelitian	26
3.7 Analisis Data	28
HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil Penelitian	29
4.2 Pembahasan	35

BAB 5. PENUTUP	41
5.1 Simpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
4.1	Hasil uji HPLC kadar flavonoid dalam ekstrak daun pepaya	30
4.2	Rerata kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam urin tikus	32
4.3	Jumlah flavonoid ekstrak daun pepaya yang diekskresi dalam urin tikus	33
4.4	Laju ekskresi flavonoid ekstrak daun pepaya dalam urin tikus ...	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur dasar flavonoid	10
2.2 Struktur glikosida flavonoid (a) dan flavonoid aglikon (b)	11
2.3 Struktur beberapa kelas flavonoid	12
2.4 Tahapan pembentukan urin	17
2.5 Metabolisme sederhana flavonoid pada manusia	20
2.6 Kerangka berpikir penelitian tentang eksresi flavonoid ekstrak daun pepaya dalam urin tikus	21
3.1 Alur penelitian eksresi flavonoid ekstrak daun pepaya	24
4.1 Kurva standard flavonoid	31
4.2 Kadar flavonoid dalam urin tikus setelah pemberian per oral ekstrak daun pepaya	33
4.3 Laju ekskresi flavonoid terhadap waktu pengambilan	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Analisis Kadar Flavonoid dan Volume Urin setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Pepaya	51
2. Perhitungan Persentase Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Pepaya yang Diekskresi dalam Rentang Waktu 48 Jam	52
3. Data Berat Badan Tikus	53
4. Hasil HPLC Larutan Baku Rutin Berbagai Konsentrasi	54
5. Hasil HPLC Sampel Urin setelah Pemberian Per Oral Ekstrak Daun Pepaya	57
6. SK Dosen Pembimbing	69
7. Surat Izin Penelitian di Laboratorium Biologi	70
8. Surat Izin Penelitian di Laboratorium Teknik Pangan UNIKA	71
9. Dokumentasi penelitian	72

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masyarakat Indonesia telah banyak memanfaatkan berbagai tanaman secara turun temurun sebagai tanaman obat keluarga. Berbagai penelitian telah dilakukan terkait penggunaan tanaman sebagai obat herbal dengan manfaat untuk kesehatan dan efek samping lebih rendah. Efek samping obat tradisional relatif kecil jika digunakan secara tepat, yang meliputi kebenaran bahan, ketepatan dosis, ketepatan waktu penggunaan, ketepatan cara penggunaan, ketepatan telaah informasi, dan tanpa penyalahgunaan obat tradisional itu sendiri (Sari 2006). Salah satu contoh tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat adalah pepaya dengan memanfaatkan bagian daun.

Daun pepaya memiliki banyak khasiat untuk kesehatan antara lain berperan dalam pencegahan penyakit melalui modulasi berbagai proses seperti antioksidan, anti inflamasi, anti diabetes, dan aktivitas *immunomodulator* (Rahmani dan Aldebasi 2016). Ekstrak etanol daun pepaya varietas Cibinong dan varietas Solo secara *in vitro* aktif sebagai antimalaria karena kandungan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologis dan memiliki struktur kimia yang berbeda dengan obat-obat anti malaria lain (Rehena 2010). Daun pepaya dapat menjadi tanaman herbal murah dan potensial untuk menyembuhkan pasien yang terinfeksi demam berdarah (Kumar *et al.* 2015). Zilmi (2011) menambahkan ekstrak daun pepaya dosis 64 mg dalam 2 ml larutan dan ekstrak daun pepaya dosis 96 mg dalam 2 ml larutan memiliki efek diuresis yang setara dengan hidroklorotiazid. Hal ini menunjukkan daun pepaya berpotensi menurunkan tekanan darah penderita hipertensi. Selain itu, penelitian menunjukkan daun pepaya dapat mengobati maupun mencegah penyakit seperti kanker, berbagai alergi, maupun berperan sebagai *immunoadjuvant* pada terapi vaksin (Otsuki *et al.* 2010).

Daun pepaya dapat memiliki efek pencegahan maupun penyembuhan penyakit karena adanya kandungan fitokimia. Daun pepaya mengandung mineral dan elektrolit yang tinggi antara lain Na (21.73 ± 0.517 mg/100g), K (574.5 ± 10.24 mg/100g), Fe (320.6 ± 3.63 mg/100g), Zn (33.22 ± 0.293 mg/100g), Al

(45.02 ± 0.725 mg/100g), Rb (13.78 ± 0.276 mg/100g), Ba (12.91 ± 0.112 mg/100g), dan Cu (1.48 ± 0.008 mg/100g) (Nugrahaningsih *et al.* 2017). Selain itu, daun pepaya mengandung saponin, alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin, dan tannin (Ayoola dan Adeyeye 2010; A'yun dan Laily 2015).

Flavonoid adalah zat aktif yang terdapat pada tumbuhan yang mempunyai struktur kimia C₆-C₃-C₆ yang tiap bagian C₆ merupakan rantai alifatik (Rompas *et al.* 2012). Secara umum, flavonoid berperan sebagai antioksidan. Menurut Redha (2010) aktivitas antioksidatif flavonoid bersumber pada kemampuan mendonasikan atom hidrogen atau melalui kemampuannya mengkelat logam. Penelitian-penelitian mengenai peranan flavonoid pada tingkat sel, secara *in vitro* maupun *in vivo*, membuktikan pula adanya korelasi negatif antara asupan flavonoid dengan resiko munculnya penyakit kronis tertentu, salah satunya diduga karena flavonoid memiliki efek kardioprotektif dan aktivitas antiproliferatif.

Pemakaian herbal sebagai obat bukan berarti aman 100%. Pengobatan dengan herbal memiliki ketentuan atau takaran tersendiri. Jika berlebih akan menimbulkan efek samping (Maharani 2013). Zat harus masuk ke tubuh untuk diserap dan didistribusikan ke sel, jaringan atau organ spesifik serta mempengaruhi fungsi fisiologis agar dapat menyembuhkan. Oleh sebab itu, dalam menentukan dosis diperlukan penelitian farmakokinetika. Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari bagaimana zat masuk ke dalam tubuh, mencapai tempat kerja, dimetabolisme, dan keluar dari tubuh (Potter dan Perry 2010). Pengetahuan farmakokinetika digunakan untuk menentukan waktu pemberian zat, pemilihan jalur pemberian, memikirkan resiko pada klien akibat kerja zat terganggu, dan mengevaluasi respon klien. Farmakokinetika menunjukkan kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi, yakni ekskresi dan metabolisme.

Zat dikeluarkan dari tubuh melalui berbagai proses eliminasi (pembersihan). Eliminasi zat biasanya dibedakan menjadi 2 komponen utama yaitu biotransformasi (metabolisme) dan ekskresi. Biotransformasi atau metabolisme zat adalah proses dimana zat secara kimia diubah dalam tubuh menjadi metabolit. Ekskresi zat adalah pengeluaran zat secara utuh. Zat yang mudah menguap (nonvolatil) dan zat polar terutama diekskresikan melalui ekskresi renal, suatu proses dimana zat lewat melalui ginjal menuju ke kandung kemih dan akhirnya ke

urin (Shargel *et al.* 2012). Penelitian profil distribusi dan eliminasi dari suatu senyawa dapat digunakan untuk menunjang penelitian farmakokinetika (Syamsudin *et al.* 2008).

Suatu zat harus diberikan dalam bentuk sediaan. Jalur pemberian zat dibedakan menjadi jalur oral, jalur parenteral, jalur inhalasi, dan jalur intraokular. Jalur oral merupakan jalur yang termudah dan paling sering digunakan. Zat diberikan melalui oral dan ditelan dengan bantuan cairan (Potter dan Perry 2010). Pada pemberian zat melalui oral, zat tersebut akan turun menyusuri saluran pencernaan (lambung, usus halus, dan usus besar). Di dalam saluran pencernaan ini zat akan larut oleh enzim-enzim yang ada di dalam saluran pencernaan dan akan diserap oleh bagian-bagian tubuh (diabsorpsi). Zat-zat yang diberikan secara oral memasuki darah melalui sirkulasi portal dan ditransportasikan langsung ke hati. Selanjutnya zat diekskresi dari tubuh (Harr 2002). Berbagai jalan ekskresi dapat ditempuh, melalui urin, feses, keringat, air ludah, empedu, paru-paru, air mata, dan air susu akan tetapi jalan terpenting adalah melalui urin. Sekalipun beberapa zat (dan metabolitnya) dikeluarkan melalui cairan empedu, namun karena sebagian akan terserap kembali di usus, maka ekskresi melalui feses masih kurang penting dibanding ekskresi melalui urin (Dewi 2003).

Penelitian farmakokinetika dan studi interaksi zat bahan alam menjadi sangat penting untuk meningkatkan rasionalitas terapi guna menghasilkan terapi yang efektif dan aman. Salah satu penelitian farmakokinetika yaitu penelitian ekskresi urin. Penelitian ekskresi zat aktif sangat berguna untuk menentukan efek, efek samping, dan toksisitas zat sehingga dapat menentukan dosis dan cara pemberian zat yang sesuai (Zhi *et al.* 2016). Kecepatan dan tingkat zat diekskresikan melalui urin menggambarkan kecepatan dan tingkat absorpsi zat dalam sirkulasi sistemik. Sehingga data ekskresi zat melalui urin dapat digunakan untuk menentukan parameter farmakokinetika dimana umumnya penentuan parameter farmakokinetika suatu zat dilakukan menggunakan data kadar zat tersebut dalam darah atau saluran sistemik (Sihabbuddin *et al.* 2011). Selain itu, penelitian mengenai ekskresi zat aktif dalam urin penting untuk melihat seberapa cepat zat tersebut dibuang dari tubuh atau kerangka ada tidaknya akumulasi dalam tubuh.

Pengambilan cuplikan urin termasuk dalam pengambilan cuplikan spesimen biologis secara *noninvasive*. Pengukuran konsentrasi dan metabolit dalam material biologis menghasilkan informasi penting, seperti jumlah zat yang tertahan di dalam, atau transport ke dalam, jaringan atau cairan, keluaran farmakologis atau toksikologis yang mungkin dari pendosisan zat, dan pembentukan atau transport metabolit zat (Shargel *et al.* 2012). Oleh karena itu, sangat penting dilakukan penelitian mengenai kecepatan ekskresi flavonoid dalam urin setelah pemberian ekstrak daun pepaya secara oral sebagai dasar untuk menentukan frekuensi pemberian. Penelitian menekankan pada proses eliminasi (metabolisme dan ekskresi) flavonoid ekstrak daun pepaya. Parameter farmakokinetika yang digunakan dalam penelitian ini antara kadar flavonoid dalam urin, laju ekskresi flavonoid dalam urin (dDu/dt), dan kadar flavonoid yang terekskresi selama 48 jam.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Bagaimanakah kadar flavonoid pada urin tikus berdasarkan serial waktu setelah diberi ekstrak daun pepaya secara oral?
- b. Berapakah laju ekskresi urin (dDu/dt) dan persentase kadar flavonoid ekstrak daun pepaya yang diekskresi dalam rentang waktu 48 jam?

1.3. Penegasan Istilah

1.3.1. Ekstrak Daun Pepaya

Ekstraksi merupakan salah satu proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Hasil dari proses ini disebut sebagai ekstrak. Proses ekstraksi akan dihentikan ketika tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel suatu tanaman. Teknik dalam ekstraksi beragam jenisnya seperti maserasi, *Ultrasound-Assisted Solvent Extraction*, perkolasi, destilasi uap dan banyak lainnya (Mukhriani 2014). Pada penelitian ini daun pepaya dibuat ekstrak melalui teknik maserasi dengan pelarut air. Daun pepaya yang digunakan yaitu daun ke 5-10 dari pucuk yang diambil dari Desa Lerep, Ungaran.

Hasil yang diperoleh berupa serbuk hijau yang merupakan filtrat dari proses ekstraksi yang dikeringkan. Ekstrak daun pepaya yang diberikan pada tikus

sebanyak 900 mg/ekor. Ekstraksi dilakukan di Laboratorium Biokimia, Jurusan Biologi FMIPA UNNES.

1.3.2. Kadar Flavonoid pada Urin

Flavonoid merupakan sekelompok besar senyawa polifenol tanaman yang tersebar luas dalam berbagai bahan makanan dan dalam berbagai konsentrasi (Winarsi 2007). Penelitian ini menganalisis kadar flavonoid yang terkandung pada urin hewan coba setelah pemberian ekstrak daun pepaya secara oral. Larutan standard yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rutin. Dalam penelitian ini, Rutin berperan sebagai biomarker adanya kandungan flavonoid pada ekstrak daun pepaya maupun urin. Analisis kadar flavonoid pada urin dilakukan menggunakan metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*).

1.4. Tujuan Penelitian

- a. Menganalisis kadar flavonoid dalam urin berdasarkan serial waktu setelah pemberian ekstrak daun pepaya secara oral menggunakan HPLC.
- b. Menganalisis laju ekskresi urin (dDu/dt) dan persentase kadar flavonoid ekstrak daun pepaya yang diekskresi dalam rentang waktu 48 jam.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yang didapatkan dari penelitian ini adalah memberikan informasi terkait farmakokinetika flavonoid dalam urin melalui parameter kadar flavonoid dalam urin, laju ekskresi urin (dDu/dt) dan persentase kadar flavonoid ekstrak daun pepaya yang diekskresi dalam rentang waktu 48 jam setelah pemberian ekstrak daun pepaya secara oral pada tikus jantan galur Wistar. Serta memberikan informasi jalur ekskresi pemberian ekstrak daun pepaya.

1.5.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang didapatkan dari penelitian ini adalah menjadi dasar penelitian dalam penetapan aturan dosis ekstrak daun pepaya untuk pengobatan suatu penyakit.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tumbuhan Pepaya (*Carica papaya* Linn)

2.1.1. Taksonomi dan Deskripsi

Tanaman pepaya merupakan tanaman asli Amerika tropis. Pepaya ditemukan di Meksiko Selatan dan sepanjang Andes Amerika Selatan. Pepaya terdistribusi hampir di seluruh tempat di dunia contohnya Sri Lanka, India, Hawaii, Florida, Filipina, Afrika Selatan dan Australia (Milind dan Gurditta 2011).

Klasifikasi Pepaya (*Carica papaya* Linn) sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Kelas	: Magnoliopsida
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Spermatophyta
Filum	: Steptophyta
Ordo	: Brassicales
Famili	: Caricaceae
Genus	: <i>Carica</i>
Spesies	: <i>Carica papaya</i> Linn (Gunde dan Amnerkar 2016).

Carica papaya Linn memiliki sebutan yang berbeda-beda di tiap negara atau daerah. Nama Arab pepaya yaitu *babaya* sementara dalam bahasa Inggris, Prancis, Jerman, dan Hindi disebut pawpaw/papaya, papailler, melonenbraum, dan papeeta (Saeed *et al.* 2014). Selain itu, pepaya juga memiliki nama daerah yang beragam seperti Kates (Madura, Sasak, Palembang, Jawa Tengah), Papaya (Gorontalo, Manado, Halmahera), Tapaya (Ternate), Siberani (Windesi), Sikailo (Mentawai), dll (BPOM RI 2008).

Carica papaya Linn merupakan tumbuhan yang cukup besar, daun berlekuk dengan batang tunggal, dan bunga diproduksi di pangkal daun dekat batang. Batang tebal dengan diameter hingga 12 inchi. Tinggi tumbuhan pepaya dapat mencapai 20 kaki atau lebih, kebanyakan hanya mencapai 15 kaki sebelum mati. Tumbuhan ini memiliki siklus hidup pendek namun tumbuh dengan cepat (Gilman 2014). Tanaman pepaya merupakan tanaman poligomus (memiliki bunga hermaprodit dalam satu tanaman) yang tergolong tanaman dikotil famili *Caricaceae* (Office of the Gene Technology Regulator 2008).

Daun pepaya sangat besar (lebarnya mencapai 2,5 kaki), tepi bergerigi, panjang petiolus mencapai 1-3 kaki, dan daun berwarna hijau hingga coklat terang dengan diameter 8 inchi (Millind dan Gurdita 2011). Secara umum, kultivar pepaya dibedakan berdasarkan jumlah tulang daun, jumlah lobus pada tepi daun, bentuk daun, jenis stomata, struktur lilin pada permukaan daun, dan warna pada tangkai daun (Da Silva *et al.* 2007).

Carica papaya Linn. merupakan tanaman medis alami yang dapat digunakan dalam beberapa aplikasi farmasi dan medis karena efektivitas, avabilitas, dan keamanan yang dimilikinya (Elgadir *et al.* 2014). Meskipun demikian, pemberian 60 mg/kg ekstrak daun pepaya pada tikus betina bunting menyebabkan penurunan jumlah janin aktif, penurunan berat badan janin, penurunan panjang janin (kepala, *crown-rump length*, dan ekor), dan ukuran janin menjadi lebih kecil. Sedangkan pada dosis 120 mg/kg ekstrak tidak ditemukan adanya janin, hanya terlihat kantung ketuban kosong (Ekong *et al.* 2011). Efek kerusakan pada janin disebabkan oleh kandungan alkaloid piperidin yang terkandung di daun pepaya. Alkaloid piperidin efektif menimbulkan respon dan menurunkan kepekaan sel TE-671 (mengekspresikan otot janin manusia jenis nAChR). Stimulasi otot jenis nAChR diikuti desensitisasi mengakibatkan penghambatan pergerakan janin (Green *et al.* 2010; Afzan *et al.* 2012). Sehingga, mengonsumsi daun pepaya saat hamil tidak dianjurkan.

Toksisitas akut ekstrak daun pepaya telah diteliti. Dalam penelitian tersebut tikus *Sparague Dawley* menerima dosis 5, 50, 300, dan 2000 mg/kg ekstrak dan diamati selama 14 hari. Pemberian dosis pada tingkat tertinggi (2000 mg/kg) tidak menyebabkan kematian atau mengubah berat badan atau makanan dan minuman yang dikonsumsi secara signifikan. Peningkatan secara signifikan dalam hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), sel darah merah (RBC), dan total protein tercatat mengindikasikan dehidrasi (Halim *et al.* 2011). Selain itu, pemberian ekstrak daun pepaya dosis 5 gram/Kg berat badan tidak menunjukkan gejala toksisitas maupun efek samping. Namun, pemberian ekstrak daun pepaya melebihi 5 gram/kg berat badan tidak dianjurkan untuk uji toksisitas akut berdasarkan *Organisasi for Economic Corporation and Development* (OECD) mengenai uji toksisitas oral akut (Tarkang *et al.* 2012).

Penelitian toksisitas subkronik ekstrak daun pepaya dilakukan oleh Ismail *et al.* (2014). Berdasarkan penelitian Ismail *et al.* (2014) pemberian ekstrak daun pepaya pada dosis rendah (0.01 g/kg), dosis medium (0.14 g/kg), dan dosis tinggi (2 g/kg) selama 13 minggu tidak menyebabkan perubahan pada berat badan, konsumsi makanan dan air, serta perbedaan parameter-parameter hematologi antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Namun, terdapat perbedaan yang signifikan dari segi biokimia, seperti LDH, kreatinin, protein total, dan albumin. Meskipun demikian, perubahan-perubahan tersebut tidak berkaitan dengan perubahan histopatologi dan tidak bergantung dosis.

2.1.2. Kandungan Fitokimia pada Ekstrak Daun Pepaya

Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) memiliki aktivitas farmakologi sebagai antelmintik, anti malaria, anti bakteri, dan anti inflamasi. Aktivitas tersebut disebabkan oleh kandungan kimia yang terdapat di dalam ekstrak. Daun pepaya mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit tertentu. Berdasarkan penelitian Djunaedi *et al.* (2015) pemberian topikal gel ekstrak air daun pepaya konsentrasi 5% saat masa kebuntingan mencit meningkatkan kepadatan kolagen jaringan vagina pasca melahirkan. Hal ini disebabkan kandungan saponin dan vitamin C yang berperan dalam sintesa kolagen. Peran saponin berupa modulasi sel fibrosit untuk mensintesa kolagen, sedangkan vitamin C berperan pada proses sintesa kolagen sebagai kofaktor enzim prolil hidrosilase pada pembentukan hidrosiprolin yang menjadi bagian dari sintesa kolagen.

Ekstrak air dan ekstrak kloroform daun pepaya memiliki aktifitas anti mikroba yaitu menghambat pertumbuhan berbagai mikroorganisme seperti *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. Aktivitas anti mikroba ini disebabkan kandungan alkaloid, tannin, dan flavonoid yang telah terbukti memiliki khasiat anti mikroba (Suresh *et al.* 2008). Selain itu, tingginya kadar steroid pada ekstrak kloroform daun pepaya berperan memperlambat absorpsi glukosa dan lipid dalam organ pencernaan sehingga memberi efek hipoglikemik dan hipolipemik pada tikus diabetes (Juárez-Rojop *et al.* 2014). Kandungan Quercetin dan Rutin pada daun

pepaya berperan merangsang sel β untuk melepaskan lebih banyak insulin (Jadhav dan Puchchakayala 2012).

Daun pepaya mengandung protein kasar berkisar antara 5.84% hingga 10.80%, serat kasar antara 11.41%-13.15%, kandungan karbohidrat antara 72.02%-78.22%, serta kandungan mineral yang tinggi seperti kalsium (267.20 hingga 366.07 mg/100g), magnesium (29.60-37.60 mg/100g), besi (5.90-6.34 mg/100g), dan potassium (Nwofia *et al.* 2012). Sementara itu, daun pepaya yang berasal dari daerah semi kering di Gujarat mengandung kalsium (0.31 meq. gm⁻¹ berat kering), magnesium (0.538 meq. gm⁻¹ berat kering), lithium (51.86 meq.gm⁻¹ berat kering), K⁺ (0.574 meq.gm⁻¹berat kering), dan Cl⁻ (0.239 meq.gm⁻¹ berat kering) (Vyas *et al.* 2014). Daun pepaya juga mengandung alkaloid, karpinin, karpain, vitamin C, dan vitamin E (Aravind *et al.* 2013)

Berdasarkan penelitian Andriani *et al.* (2016) pelarut terbaik yang dapat mengekstraksi secara optimal zat aktif dalam daun pepaya adalah pelarut air, dengan nilai aktivitas antioksidan tertinggi, yaitu IC₅₀ sebesar 41.34 ppm dan persentase rendeman ekstrak kental tertinggi, yaitu sebesar 33.57 %. Hasil identifikasi menggunakan LC-MS menunjukkan bahwa pada ekstrak daun pepaya dengan pelarut air mengandung L-asam glutamat, vitamin C, asam folat, dan senyawa golongan polifenol, yaitu *Dihydro-p-coumaric acid*, *resveratrol*, *peonidin*, *p-Coumaric acid 4-O-glucoside*, *esculin*, *resveratrol 3-O-glucoside*, *3-sinapoyluinic acid*, *polargonidin 3-O-glucoside*, *6''-O-malonylgenistin*, *malvin 3-O-(6''-acetyl-galactoside)*, dan *malvin 3-O-(6''-acetyl-glucoside)*.

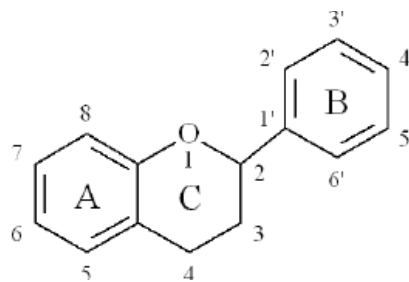
Berdasarkan penelitian Muthmainnah (2016) jumlah komponen kimia ekstrak metanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) menggunakan kromatografi lapis tipis ada 9 komponen, ekstrak eter 17 komponen, dan ekstrak n-butanol 10 komponen. Hasil penelitian dengan sampel yang sama bisa saja memberikan hasil yang berbeda yang dapat disebabkan oleh perbedaan daerah tempat tumbuh sampel, cara atau metode perlakuan, serta alat dan bahan yang digunakan.

Daun kering mengandung kandungan fitokimia lebih tinggi dari daun segar. Daun pepaya kering memiliki total aktivitas antioksidan (2987.93 ± 0.02 μ mol/g), total fenolik (4.695 ± 0.025 mg *gallic acid*/g), dan total flavonoid (0.615 ± 0.025 mg quercetin eq/g). Sedangkan daun pepaya segar memiliki total aktivitas

antioksidan ($103458 \pm 0.02 \mu\text{mol/g}$), total fenolik ($2.35 \pm 0.01 \text{ mg gallic acid/g}$), dan total flavonoid ($0.275 \pm 0.015 \text{ mg quercetin eq/g}$) (Ayodele dan Olabode 2015). Senyawa fenolik pada daun pepaya berperan dalam mencegah beberapa penyakit degeneratif, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes dan kanker. Daun pepaya mengandung *caffeic acid* 0.25 mg/g (berat kering), 0.33mg/g *p-coumaric acid*, 0.11 mg/g *protocatechuic acid* dan 0.14 mg/g *5,7-dimethoxycoumarin* (Canini *et al.* 2007).

2.1.3. Kandungan Flavonoid pada Ekstrak Daun Pepaya

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang tersebar luas pada tanaman yang disebut fenolik $C_6-C_3-C_6$, dimana dikelompokkan menjadi 3, tergantung pada sifat fragmen C_3 dan jenis cincin heterosiklis, sebagai berikut: 1) Golongan senyawa kromon (flavon, flavonol, flavanon, dan flavanonol); 2) Golongan senyawa kroman (katekin dan antosianidin); serta golongan flavonoid dengan rantai propane (khalkon) dan dengan rantai furan (auron) (Stefova *et al.* 2003).

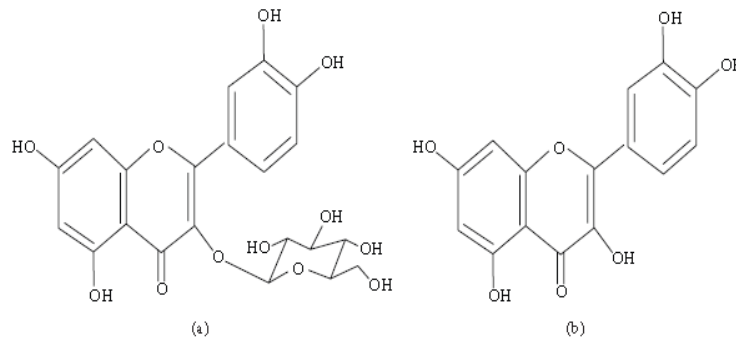


Gambar 2.1 Struktur dasar flavonoid (Kumar dan Pandey 2013).

Secara kimia flavonoid didasarkan pada rangka C_{15} terdiri dari dua cincin benzene (A dan B seperti yang tergambar pada gambar 1) dihubungkan melalui cincin piran heterosiklik (C). Flavonoid dapat dibedakan menjadi beberapa kelas seperti flavon (contohnya flavon, apigenin, dan luteolin), flavonol (contohnya quercetin, kaemferol, myricetin, dan fisetin), flavanon (contohnya flavanon, hesperitin, dan naringenin), dan sebagainya (Kumar dan Pandey 2013).

Secara umum, flavonoid terjadi sebagai flavonoid aglikon dan glikosida flavonoid (*flavonoid glycosides*). Aglikon flavonoid atau flavonoid bebas, yaitu flavonoid tanpa gula terikat. Ada beberapa jenis aglikon flavonoid yang muncul di alam. Hal disebabkan karena perbedaan tingkat oksidasi cara dari flavonoid menutup cincin A. Berikut ada delapan jenis aglikon flavonoid, yaitu flavon, khalkon, flavonol, flavanon, flavan-3-ols, isoflavon, antosianidin, dan flavanonol

(Tapas *et al.* 2008). Glikosida flavonoid terdiri dari aglikon flavonoid yang terikat molekul gula (biasanya monosakarida dan disakarida). Ikatan aglikon dengan gula menyebabkan flavonoid mudah larut air dan memudahkan transport mereka dalam tubuh tumbuhan (Stefova *et al.* 2003).



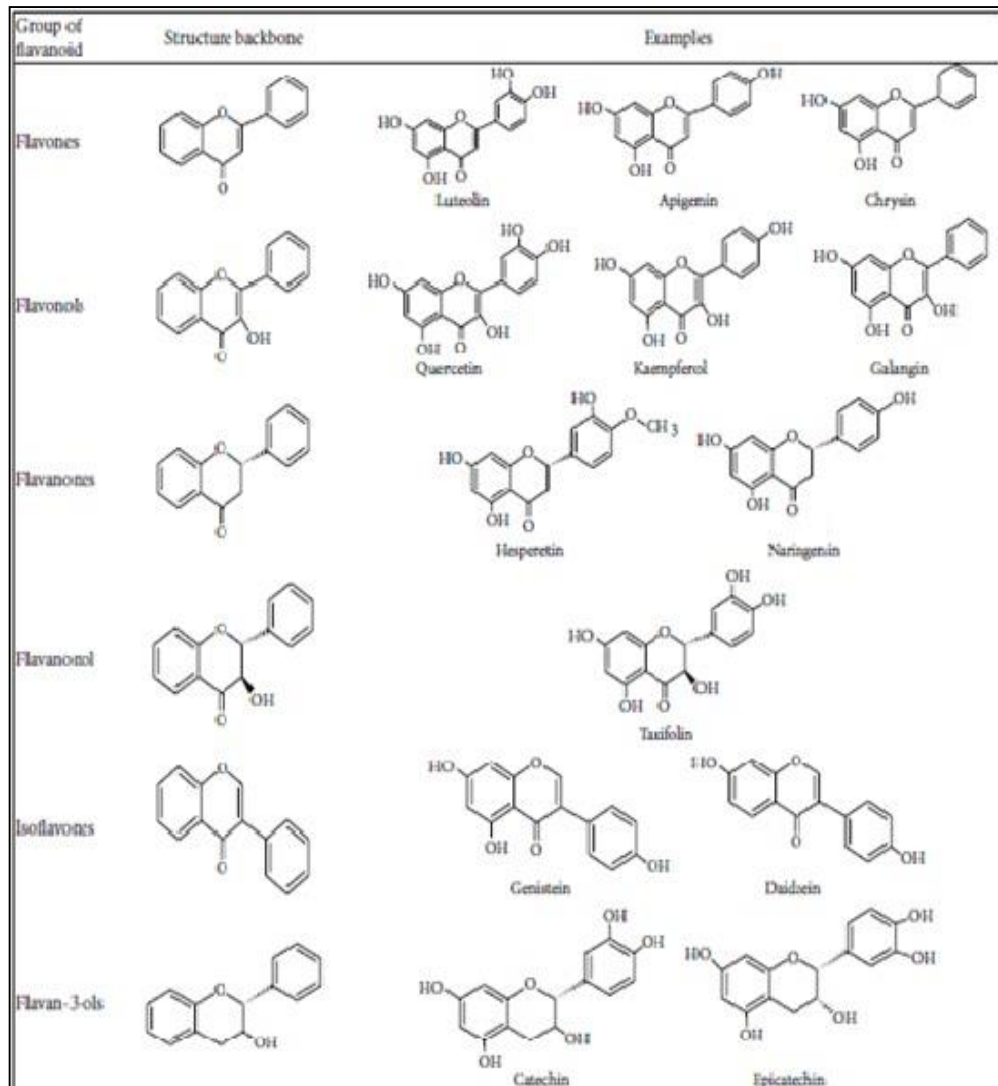
Gambar 2.2 Struktur (a) glikosida flavonoid (b) flavonoid aglikon
(Kumar dan Pandey 2013)

Flavon, flavonol, flavanon, dan flavanonol memiliki kemiripan struktur. Flavon memiliki ikatan ganda antara posisi 2 dan 3 serta ikatan keton pada posisi ke-4 dari cincin C. Flavonol memiliki struktur yang sama dengan flavon hanya saja flavonol memiliki ikatan hidroksil pada posisi ke-3 dari cincin C. Flavanon tidak memiliki ikatan ganda antara posisi 2 dan 3 dari cincin C dan memiliki ikatan keton pada posisi ke-4 dari cincin C. Sedangkan flavanonol memiliki struktur yang sama dengan flavanon hanya saja flavanonol memiliki ikatan hidroksil pada posisi ke-3 dari cincin C (Panche *et al.* 2016).

Sejumlah tanaman obat yang mengandung flavonoid telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, anti bakteri, anti virus, anti inflamasi, anti alergi, anti diabetes, dan anti kanker. Efek antioksidan senyawa ini disebabkan oleh penangkapan radikal bebas melalui donor atom hidrogen dari gugus hidroksil flavonoid. Beberapa penyakit seperti arterosklerosis, kanker, diabetes, parkinson, alzheimer, dan penurunan kekebalan tubuh telah diketahui dipengaruhi oleh radikal bebas dalam tubuh manusia. Flavonoid menjadi perhatian karena peranannya bersifat obat dalam pencegahan kanker dan penyakit kardiovaskular (Neldawati *et al.* 2013).

Selain itu, mengonsumsi flavonoid dapat meningkatkan nitrit oksida dalam plasma. Nitrit oksida berperan dalam pengaktifan sistem pembawa pesan kedua di

neuron prasinaps yang akhirnya akan meningkatkan pelepasan glutamat di neuron prasinaps. Umpan balik positif ini memperkuat proses penyaluran sinyal di sinaps dan membantu mempertahankan potensiasi jangka panjang. Sehingga flavonoid dapat meningkatkan fungsi kognitif otak manusia (Sitepu dan Saputra 2016).



Gambar 2.3 Struktur beberapa kelas flavonoid (Kumar dan Pandey 2013).

Flavonoid diekstraksi dari material tumbuhan menggunakan pelarut methanol, etanol, atau kombinasi kedua pelarut tersebut dengan air (Wach *et al.* 2007). Hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, glikosida, dan tannin (Mahatrinny *et al.* 2014). Sejalan dengan penelitian tersebut, daun pepaya (*Carica*

papaya Linn) yang diperoleh dari Nigeria mengandung alkaloid, saponin, tannin, glikosida, dan flavonoid (Ikeyi *et al.* 2013).

Daun pepaya varietas California memiliki kadar flavonoid (0.73% w/w \pm 0.05) lebih tinggi dari varietas Gandul (0.69% w/w \pm 0.08) (Fajrin dan Tunjung 2015). Ekstrak etanol daun pepaya yang direbus tiga menit mengandung flavonoid total sebesar 2.456 mg KE/ g ekstrak (Amaliawati 2015). Sedangkan daun pepaya muda mengandung total flavonoid 333.14 \pm 1.03 mg rutin equivalen/100 gram berat kering (Maisarah *et al.* 2013).

Berdasarkan penelitian Nugroho *et al.* (2017) tujuh flavonoid diisolasi dari daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) antara lain *Quercetin 3-(2G-rhamnosyl rutinoside)*, *Kaempferol 3-(2G-rhamnosyl rutinoside)*, *Quercetin 3-rutinoside*, *Myricetin 3-rhamnoside*, *Kaempferol 3-rutinoside*, Quercetin, dan Kaempferol. Dari analisis kuantitatif HPLC, Kaempferol *3-(2G-rhamnosyl rutinoside)* mengandung jumlah yang lebih tinggi dibanding jenis flavonoid lain baik ekstrak MeOH (7.23 mg/g) maupun fraksi BuOH (123.18 mg/g). Selain itu, daun pepaya mengandung *Kaempferol β -D-glucopyranoside*, *Luteolin β -D-glucopyranoside*, Rutin, Isorhamnetin, Catechin, Hesperitin dan Naringenin (Nguyen *et al.* 2016; Tan *et al.* 2012).

2.2. Farmakokinetika

Studi farmakokinetika merupakan salah satu ilmu yang mempelajari suatu perjalanan sebuah senyawa dalam zat yang masuk dalam tubuh hingga memberikan efek dan setelah itu zat tersebut dibuang atau dikeluarkan. Studi ini sangat penting dilakukan untuk memahami proses bioavailabilitas dari suatu zat yang masuk dalam tubuh dan menimbulkan efek yang diinginkan (Nessa *et al.* 2013). Studi farmakokinetika diperlukan dalam menilai keamanan dan efektivitas meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Putri dan Rusdiana 2017). Istilah farmakokinetika menerangkan:

- a. hubungan antara dosis zat dan kadar zat dalam darah
- b. konsentrasi zat pada daerah kerjanya
- c. hubungan antara konsentrasi darah dan respon terapeutik.
- d. hubungan antara kadar zat dalam jaringan dan darah (Harr 2002).

Zat yang masuk tubuh baik secara oral maupun parenteral akan melalui serangkaian proses biotransformasi, masuk sirkulasi darah serta terikat pada reseptor di dalam jaringan dan akhirnya akan dieliminasi. Di dalam darah zat akan terikat dengan protein plasma (*protein-bound drug*) atau dalam bentuk senyawa bebas (*free drug*) (Wijayanti *et al.* 2010).

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari konsentrasi zat aktif didalam serum/urin/cairan hayati yang lain selama waktu tertentu, yang menggambarkan proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Parameter-parameter tersebut dapat berupa parameter primer, yakni parameter yang dipengaruhi secara langsung oleh faktor fisiologi, misalnya klirens (Cl), volume distribusi (Vd), dan konstanta kecepatan absorpsi (Ka). Parameter yang tidak langsung dipengaruhi oleh faktor fisiologi disebut parameter farmakokinetika sekunder, yakni misalnya waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), tetapan laju eliminasi (K), dan daerah di bawah kurva (*Area Under the Curve*) (Wahyono dan Hakim 2009). Parameter-parameter farmakokinetika tersebut berperan dalam menentukan pengaturan dosis suatu zat.

2.2.1. Proses Absorpsi Zat

Absorpsi zat merupakan gerakan zat dari area pemberian ke sirkulasi sistemik (Boyd 2013). Suatu zat yang diberikan secara oral harus melewati dinding usus untuk memasuki aliran darah. Proses absorpsi dipengaruhi oleh banyak faktor diantaranya formulasi zat, stabilitas terhadap asam dan enzim, motilitas usus, makanan dalam lambung, derajat metabolisme lintas pertama, serta kelarutan dalam lemak (Neal 2006). Zat diabsorpsi terutama di usus halus karena permukaannya luas.

2.2.2. Proses Distribusi Zat

Distribusi zat adalah transfer zat yang reversibel dari darah ke berbagai jaringan tubuh. Setelah zat masuk sirkulasi darah (sesudah absorpsi), zat akan dibawa ke seluruh tubuh oleh aliran darah dan kontak dengan jaringan-jaringan tubuh saat distribusi terjadi. Sesaat sebelum terjadi distribusi, mula-mula tidak ada zat dalam jaringan, tetapi dengan berlangsungnya distribusi, kadar zat dalam jaringan akan meningkat sampai akhirnya terjadi keadaan mantap (*steady state*). Kecepatan distribusi zat masuk ke jaringan sama dengan kecepatan distribusi obat

keluar dari jaringan tersebut. Pada keadaan ini, perbandingan kadar obat dalam jaringan dengan kadar obat dalam darah menjadi konstan dan keadaan mantap ini disebut keseimbangan distribusi (Staf pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya 2008).

Distribusi zat dipengaruhi oleh aliran darah, afinitas (kekuatan penggabungan) terhadap jaringan, dan efek pengikatan dengan protein. Ketika zat didistribusi dalam plasma, kebanyakan berikatan dengan protein (terutama albumin) dalam persentase yang berbeda-beda. Bagian zat yang berikatan bersifat inaktif sedangkan yang tidak berikatan dapat bekerja bebas. Hanya zat-zat bebas (tidak berikatan dengan protein) yang bersifat aktif dapat menimbulkan respon farmakologik (Kee dan Hayes 1996).

2.2.3. Proses Metabolisme Zat

Zat yang masuk tubuh baik secara oral maupun parenteral akan melalui serangkaian proses biotransformasi masuk sirkulasi darah serta terikat pada reseptor di dalam jaringan dan akhirnya akan dieliminasi. Setelah melewati tahapan absorpsi dan distribusi, zat mengalami metabolisme atau biotransformasi dimana tubuh mengubah komposisi zat sehingga menjadi lebih larut air untuk dapat dibuang dari tubuh. Tujuan utama metabolisme zat adalah mengubah zat yang larut lemak menjadi larut air agar dapat diekskresikan melalui empedu atau ginjal (Shargel *et al.* 2012).

Metabolisme terutama terjadi di hati dan hanya dalam jumlah yang sangat rendah terjadi dalam organ lain seperti dalam usus, ginjal, paru-paru, limpa, otot, kulit atau dalam darah. Menurut Neal (2006) metabolisme zat mempunyai dua efek penting, antara lain:

- a. Zat menjadi lebih hidrofilik, hal ini mempercepat ekskresinya melalui ginjal karena metabolit yang kurang larut lemak tidak mudah direabsorpsi dalam tubulus ginjal.
- b. Metabolit umumnya kurang aktif daripada zat asalnya. Akan tetapi, tidak selalu seperti itu, kadang-kadang metabolit sama aktifnya (atau lebih aktif) dari zat asli.

Hati merupakan organ utama untuk metabolisme zat dan terlibat dalam dua tipe umum reaksi, yaitu:

1. Reaksi fase I, reaksi ini meliputi biotransformasi suatu zat menjadi metabolit yang lebih polar melalui pemasukan dan pembukaan suatu gugus fungsional (misalnya -OH, -NH₂, -SH). Reaksi fase I antara lain oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Oksidasi merupakan reaksi yang paling umum dan reaksi ini dikatalisasi oleh enzim oksidase dengan fungsi campuran (sitokrom P-450). Spesifitas substrat dari kompleks enzim ini sangat rendah dan banyak obat yang berbeda-beda dapat dioksidasi (Neal 2006).
2. Reaksi fase II, metabolit fase I yang tidak cukup polar untuk bisa diekskresi dengan cepat oleh ginjal dibuat menjadi lebih hidrofilik melalui konjugasi dengan senyawa endogen dalam hati. Reaksi fase II meliputi glukoronidasi, asetilasi, dan sulfatasi. Metabolisme zat dipengaruhi oleh faktor genetik (farmakogenetik), usia, beberapa penyakit khususnya faktor yang mempengaruhi hati, dan interaksi zat (Neal 2006; Klotz 2009).

2.2.4. Proses Ekskresi Zat

Tahapan terakhir dari kinetika zat adalah ekskresi. Menurut Shargel *et al.* (2012) pengukuran zat dalam urin merupakan metode tidak langsung untuk memastikan bioavailabilitas suatu zat. Laju dan jumlah zat yang diekskresi dalam urin mencerminkan laju dan jumlah absorpsi zat sistemik. Penggunaan dan pengukuran ekskresi zat lewat urin untuk menetapkan berbagai parameter farmakokinetika antara lain laju eliminasi (K_{el}), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), dan laju ekskresi urin (dD_u/dt).

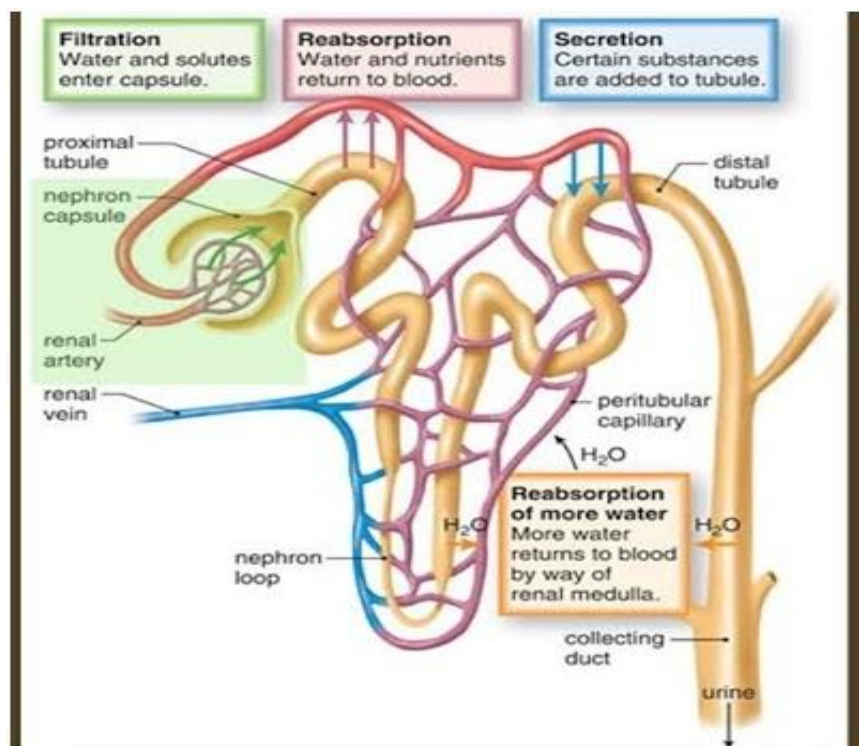
Ekskresi zat terjadi di empedu dan ginjal. Di empedu terjadi proses enterohepatik yaitu senyawa-senyawa metabolit dan obat larut lemak ditransport kembali ke usus untuk direabsorpsi kembali. Sedangkan hasil ekskresi ginjal berupa urin. Pembentukan urin meliputi tiga proses yaitu filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus.

a. Filtrasi glomerulus, setiap menit sekitar 1 liter darah yang mengandung 500 ccm plasma mengalir melalui semua glomerulus dan sekitar 100 ccm disaring keluar. Selanjutnya, darah dari glomerulus di dorong ke dalam ruangan yang lebih kecil, sehingga darah mendorong air dan partikel yang terlarut dalam plasma masuk ke dalam kapsula bowman. Filtrasi terjadi karena adanya tekanan filtrasi yang merupakan selisih tekanan hidrostatis (tekanan darah kapiler glomerular)

dengan tekanan hidrostatis cairan dalam Kapsula Bowman. Dari proses filtrasi ini terbentuk ultra filtrat yang disebut urin primer.

b. Reabsorpsi tubulus, filtrat glomerulus mengalir melalui tubulus renalis dan sel-selnya menyerap semua bahan yang diperlukan tubuh dan meninggalkan yang tidak diperlukan. Dengan mengubah-ubah jumlah yang diserap atau ditinggalkan dalam tubulus, sel dapat mengatur susunan urin di satu sisi dan susunan darah di sisi sebaliknya. Zat-zat seperti garam, air, gula sederhana, asam amino diabsorpsi kembali dari tubulus ginjal ke kapiler peritubular.

c. Sekresi tubulus, sekresi zat-zat kapiler darah ke dalam lumen tubulus. Proses sekresi ini mengikutsertakan penahanan kalium, asam urat, amino organik dan ion hidrogen, yang berfungsi memperbaiki komponen *buffer* darah dan mengeluarkan zat-zat yang mungkin merugikan tubuh. Melalui reabsorpsi tubulus dan sekresi tubulus, maka urin primer diubah menjadi urin yang siap dibuang (Pearce 2010; Soewolo *et al.* 2005).



Gambar 2.4 Tahapan pembentukan urin
(Mader dan Galliard 2001).

2.3. Farmakokinetika Flavonoid dalam Tubuh

Flavonoid yang terkandung dalam makanan menunjukkan struktur kimia yang berbeda. Faktor-faktor yang menentukan absorpsi flavonoid antara lain ada tidaknya glikosilasi pada struktur dasar flavonoid, posisi glikosilasi, serta jumlah dan jenis ikatan molekul gula. Selain itu, ada atau tidaknya kandungan glukosa, unsur metil atau *acyl* dalam molekul flavonoid merupakan parameter esensial yang menentukan absorpsi dan arah metabolisme. Makanan mengandung flavonoid yang dikonsumsi secara oral mengalami proses penghancuran mekanis di dalam mulut. Namun, hingga kini belum ada bukti yang menunjukkan di rongga mulut terjadi biotransformasi flavonoid (Wiczkoski dan Piskula 2004).

Selanjutnya makanan mengandung flavonoid tersebut masuk ke dalam lambung yang di dalamnya terkandung getah lambung. Getah lambung memiliki konsentrasi ion H^+ tinggi dan PH asam 1.0. Flavonoid resisten terhadap aktivitas getah lambung dan enzim yang terkandung di dalamnya. Flavonoid diabsorpsi di usus halus atau diabsorpsi di usus besar bergantung pada struktur flavonoid, dalam bentuk glikosida atau aglikon. Aglikon flavonoid memiliki ciri hidrofobik dan dapat menembus enterosit melalui membran (transport pasif). Adanya substitusi glikosida pada molekul flavonoid meningkatkan hidrofilitas flavonoid, sehingga membatasi kemungkinan absorpsinya (difusi sederhana) (Wiczkoski dan Piskula 2004).

Flavonoid yang terkonjugasi dengan glikosida (glikosida flavonoid) dihidrolisis dalam lumen usus halus oleh enzim *Lactase Phloridzin Hydrolase* (LPH, EC 3.2.1.23 dan 62), suatu β -glucosidase yang memiliki kemampuan menghidrolisis flavonoid glikosida dan menghasilkan aglikon yang kemudian menembus ke sel epitel dengan mekanisme difusi pasif sebagai hasil dari peningkatan lipofilitas. LPH bekerja pada substrat yang luas dengan spesifikasi pada flavonoid-glukosida. Hidrolisis alternatif, flavonoid glikosida dihidrolisis oleh *cytosolic β -glucosidase* (CBG) yang terdapat di sitosol sel mukosa usus halus dengan mekanisme transport aktif menggunakan *sodium-dependent glucose transporter* (SGLT1) untuk membawa glukosida yang polar ke dalam sel epitel (Wiczkoski dan Piskula 2004; Kumar dan Pandey 2013; Noor 2012).

Sebelum mencapai perjalanan lebih lanjut dalam sel epitel usus halus aglikon tersebut mengalami metabolisme membentuk sulfat, glukoronat, dan atau metilasi metabolit dengan masing-masing aksi dari enzim *sulfotransferases* (SULT), *uridine-5'-diphosphatase glucoronosyl-transferase* (UGT), dan *catechol-O-methyltransferases* (COMT). Di sel epitel usus halus, quercetin berkonjugasi dengan asam glukoronik diperantarai oleh *uridine-5'-diphosphatase glucoronosyl-transferases* (UGT, EC. 2.4.1.17) menghasilkan *Quercetin-3-glucoronide* dan *Quercetin-7-glucoronide*. Lebih lanjut, *catechol-O-methyl transferases* (COMT, EC 2.4.1.17) memetilasi kelompok hidroksil dari cincin C Quercetin bagian *catechol* (Wiczkoski dan Piskula 2004; Noor 2012).

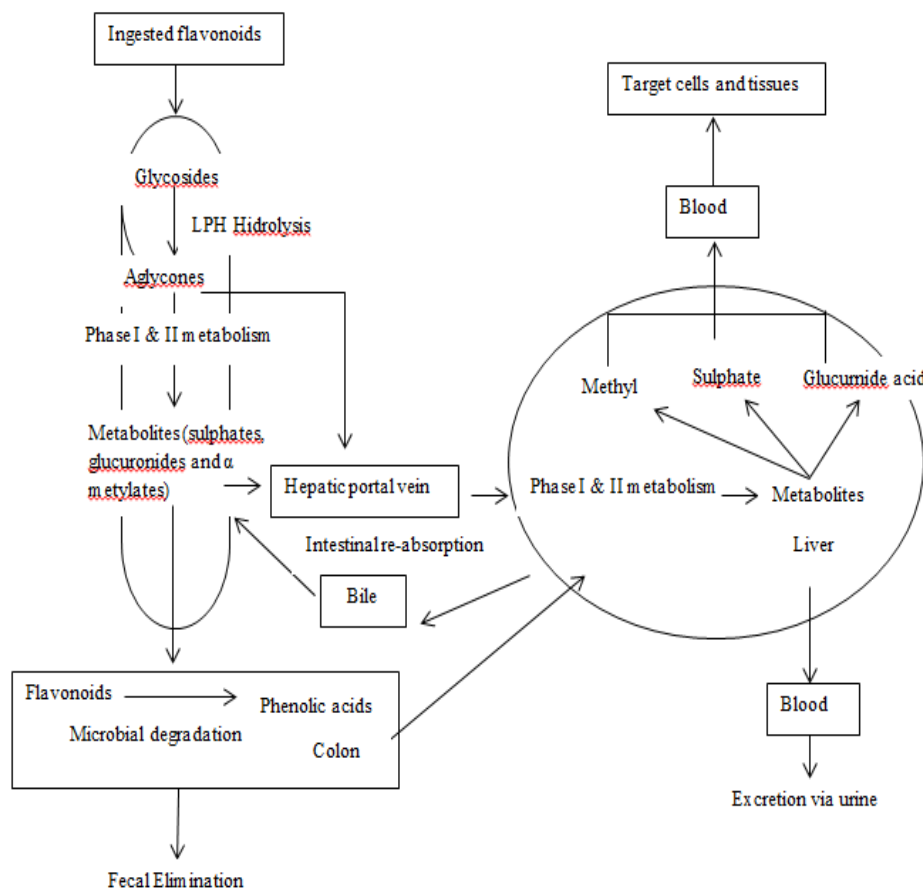
Flavonoid yang tidak dapat diabsorpsi di usus halus, ditransport ke usus besar. Di dalam usus besar, mikroflora kolon menghidrolisis baik glikosida flavonoid maupun aglikon. Selain itu, mikroflora kolon juga mendegradasi struktur flavonoid menjadi asam fenolik. Sehingga kadar flavonoid dalam feses sangat sedikit (Wiczkoski dan Piskula 2004; Kumar dan Pandey 2013).

Flavonoid yang dapat diabsorpsi di usus halus selanjutnya berikatan dengan albumin darah dan ditransport ke hati melalui vena portal. Flavonoid dikonjugasi dalam hati melalui glukoronidasi, sulfasi, dan metilasi menjadi senyawa fenolik yang lebih kecil. Di dalam hati, flavonoid beserta metabolitnya mengalami modifikasi lebih lanjut, utamanya pembentukan *Quercetin-3-, 7-, 4',3'-glucuronide* serta *3'- dan 4'-O-methylated derivatives*. Di dalam sitosol sel liver terdapat enzim dari kelompok *sulfotransferase* (PST, EC 2.8.2.1) yang mengkatalisis konjugasi quercetin dan berkonjugasi dengan asam sulfur. Metabolit yang dihasilkan di hati diekskresi ke empedu dan bersama empedu kembali ke usus halus untuk direabsorpsi, sehingga terjadi sirkulasi enterohepatik flavonoid (Wiczkoski dan Piskula 2004). Selain itu, flavonoid hasil metabolisme hati, ditransport ke sel/jaringan target dan ke ginjal melalui darah. Skema mengenai metabolisme flavonoid pada manusia ditunjukkan pada Gambar 2.5.

Di dalam ginjal, flavonoid yang terkandung dalam darah masuk ke dalam glomerulus melalui arteriol aferen. Di dalam glomerulus terjadi proses filtrasi. Filtrasi glomerulus umumnya adalah proses yang indiskriminatif. Kecuali sel darah merah dan protein plasma, semua konstituendi dalam darah seperti H₂O,

nutrien, elektrolit, zat sisa, dan sebagainya secara nonselektif masuk ke lumen tubulus dalam jumlah yang besar selama filtrasi. Dari 20% plasma yang difiltrasi di glomerulus, segala yang ada di bagian plasma tersebut masuk ke kapsul Bowman kecuali protein plasma. Sedangkan 80% plasma yang masuk glomerulus tidak terfiltrasi dan keluar melalui arteriol eferen yang selanjutnya akan masuk ke vena dan dipertahankan dalam tubuh (Sherwood 2011).

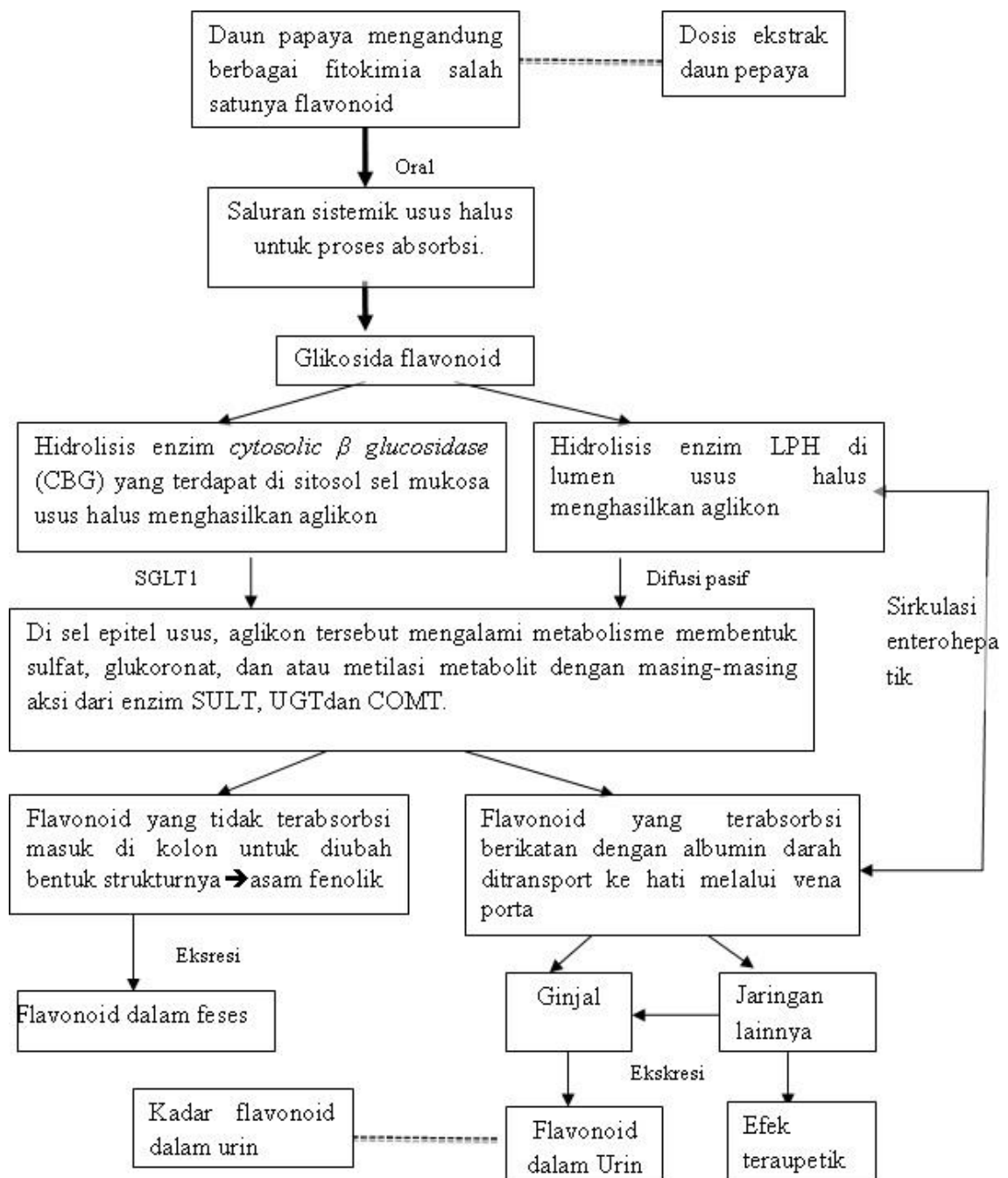
Selanjutnya flavonoid yang terkandung dalam plasma yang terfiltrasi dialirkan ke tubulus proksimalis untuk direabsorpsi melalui *brush border* dengan mengambil bahan-bahan yang diperlukan tubuh seperti gula, asam-asam amino, vitamin, beberapa jenis flavonoid, dan sebagainya. Sisa bahan-bahan buangan yang tidak diperlukan disalurkan ke saluran penampung (*collecting tubulus*) dan diekskresikan sebagai urin (Soeksmanto 2006). Flavonoid yang terkandung dalam urin merupakan metabolit hasil proses farmakokinetika dalam tubuh yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.



Gambar 2.5 Metabolisme sederhana flavonoid pada manusia (Thilakarathna dan Rupasinghe 2013).

2.4. Kerangka Berpikir

Daun pepaya mengandung flavonoid, setelah pemberian per oral mengalami metabolisme dalam tubuh. Mekanisme metabolisme flavonoid dalam tubuh hingga mencapai fase ekskresi berdasarkan pustaka di atas dapat dirangkum menjadi kerangka berpikir sebagai berikut:



Gambar 2.6 Kerangka berpikir penelitian tentang ekskresi flavonoid ekstrak daun pepaya dalam urin tikus.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

1. Kadar flavonoid ekstrak daun pepaya mulai terdeteksi dalam urin tikus pada jam ke 6 dan terus mengalami peningkatan hingga jam ke 48. Belum menunjukkan adanya penurunan kadar flavonoid pada urin tikus dalam waktu 48 jam.
2. Laju rata-rata ekskresi flavonoid ekstrak daun pepaya dalam waktu 48 jam yaitu 0.0334 mg/jam. Persentase kadar flavonoid ekstrak daun pepaya yang diekskresi dalam rentang waktu 48 jam yaitu 4.73%.

5.2. Saran

1. Penelitian dilakukan dengan rentang waktu 48 jam dan menunjukkan hasil yang kurang maksimal sehingga perlu waktu yang lebih panjang untuk menunjukkan ekskresi lengkap pada urin. Penelitian dilakukan menggunakan metode yang sama dengan menambahkan beberapa serial waktu setelah 48 jam yaitu 60, 72, dan 96 jam. Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan rentang waktu yang lebih rapat antara lain 0–4, 4–8, 8–12, 12–24, 24–36, 36–48, 48–60, 60–72, dan 72–96 agar diperoleh fluktuasi data yang lebih kecil dan waktu tepatnya flavonoid ekstrak daun pepaya mulai terekskresi dapat diketahui.
2. Perlu dilakukan penelitian kadar flavonoid ekstrak daun pepaya pada feses dan empedu serta identifikasi senyawa-senyawa metabolit pada sampel-sampel tersebut menggunakan LC-MS untuk memperlengkap data ekskresi flavonoid ekstrak daun pepaya.

Daftar Pustaka

- Afzan A, NR Abdullah, SZ Halim, BA Rashid, RHR Semail, N Abdullah, I Jantan, H Muhammad & Z Ismail. 2012. Repeated Dose 28-Days Oral Toxicity Study of *Carica papaya* L. Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. *Molecules*.17(4): 4326-4342.
- Akhlaghi M & S Foshati. 2017. Bioavailability and Metabolism of Flavonoids. *International Journal of Nutrition Sciences*. 2(4): 2-6.
- Amaliawati, Desi. 2015. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* (L). *Var Kalina*) dengan Perlakuan Tanah Lempung. *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Andriani F, H Nashrianto & T Aminingsih. 2016. Potensi Aktivitas Antioksidan dan Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L*) Menggunakan Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS). *Artikel Penelitian*. Bogor: Program Studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan.
- Aravind G, D Bhowmik, S Duraivel & G Harish. 2013. Traditional and Medicinal Uses of *Carica papaya*. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 1(1): 7-15.
- Arumugam M, J Raes, E Pelletier, D L Paslier, T Yamada, DR Mende, GR Fernandes, J Tap, T Bruls, JM Batto, M Bertalan, N Borruel, F Casellas, L Fernandez, L Gautier, T Hansen, M Hattori, T Hayashi, M Kleerebezem, K Kurokawa, M Leclerc, F Levene, C Manichanh, HB Nielsen, T Nielsen, N Pons, J Poulain, J Qin, TS Ponten, S Tims, D Torrents, E Ugarte, EG Zoetendal, J Wang, F Guarner, O Pedersen, WM de Vos, S Brunak, J Dore, M Consortium, J Weissenbach, SD Ehrlich, & P Bork. 2011. Enterotypes of the Human Gut Microbiome. *Nature*. 473: 174-180.
- Ansah C, JA Appiah, KB Mensah, PK Mante. 2016. Aqueous Leaf Extract of *Carica papaya* (Caricaceae) Linn. Causes Liver Injury and Reduced Fertility in Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(2): 261-265.
- Ayodele OD & DE Olabode. 2015. Total Antioxidant Activity, Total Phenolic and Total Flavonoid Content of Some Plant leaves in South-West Nigeria. *International Journal of Scientific & Engineering Research*. 6(8): 418-427.
- Ayoola PB & A Adeyeye. 2010. Phytochemical and Nutrient Evaluation of *Carica papaya* (Pawpaw) Leaves. *IJRRAS*. 5(3): 325-328.
- A'yun Q & AN Laily. 2015. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. *Seminar Nasional Konservasi dan Pemanfaatan Sumber Daya Alam*. Surakarta: PKLH-FKIP UNS.

- [BPOM RI] Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: BPOM RI. Hlm 20.
- Boyd, Claire. 2015. *Keterampilan Penatalaksanaan Obat untuk Perawat*. Terjemahan: Dwi Widiarti: 2013. Jakarta: Bumi Medika.
- Canini A, D Alesiani, G D'Arcangelo & P Tagliatesta. 2007. Gas Chromatography–Mass Spectrometry Analysis of Phenolic Compounds from *Carica papaya* L. Leaf. *Journal of Food Composition and Analysis*. 20: 584-590.
- Chao PDL, SL Hsiu & YC Hou. 2006. Bioavailability, Metabolism, and Pharmacokinetics of Glycosides in Chinese Herbs. *American Chemical Society*. 212-223.
- Chen T, LP Li, XY Lu, HD Jiang & S Zheng. 2007. Absorption and Excretion of Luteolin and Apigenin in Rats after Oral Administration of *Chrysanthemum morifolium* Extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 55:273-277.
- Dai P, L Zhu, F Luo, L Lu, Q Li, L Wang, Y Wang, M Hu & Z Liu. 2015. Triple Recycling Processes Impact Systemic and Local Bioavailability of Orally Administered Flavonoids. *The AAPS Journal*. 1-14.
- Da Silva JAT, Z Rashid, DT Nhut, D Sivakumar, A Gera, MT. Souza Jr, PF Tennant. 2007. Papaya (*Carica papaya* L.) Biology and Biotechnology. *Tree and Forestry Science and Biotechnology*. 1(1): 47-73.
- Dewi, Kartika. 2003. *Pemantauan Kadar Obat dalam Terapi*. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.
- Djunaidi F, E Mardiyani & K Widjiati. 2015. Pemberian Topikal Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*) pada Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*) Bunting Meningkatkan Kepadatan Kolagen Jaringan Vagina. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. 23(3): 118-127.
- Dong MW. 2006. *Modern HPLC for Practicing Scientist*. New Jersey: J Wiley.
- Ekong MB, MU Akpan, TB Ekanem & MI Akpaso. 2011. Morphometric Malformation in Fetal Rats Following Treatment with Aqueous Leaf Extract of *Carica Papaya*. *Asian Journal of Medical Sciences* 2:1-22.
- Elgadir MABD, M Salama & A Adam. 2014. *Carica papaya* as a Source of Natural medicine and Its Utilization in Selected Pharmaceutical Application. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(1): 881-884.
- Erlund, Iris. 2004. Review of The Flavonoids Quercetin, Hesperetin, and Naringenin. Dietary Sources, Bioactivities, Bioavailability and Epidemiology. *Nutrition Research*. 24: 851–874.

- Erlund, Iris. 2002. Chemical Analysis and Pharmacokinetics of the Flavonoids Quercetin, Hesperetin and Naringenin in Humans. *Dissertation*. Helsinki: University of Helsinki.
- Fajrin A & WAS Tunjung. 2015. The Flavonoids Content in Leaves and Fruits OF Papaya (*Carica papaya* L.) Var. California and Var. Gandul. *The 3rd International Conference on Biological Science*. 2: 154-158
- Fan L, Q Tong, W Dong, G Yang, X Hou, W Xiong, C Shi, J Fang & W Wang. 2017. Tissue Distribution, Excretion, and Metabolic Profile of Dihyromyricetin, a Flavonoid from Vine Tea (*Ampelopsis grossedentata*) after Oral Administration in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65: 4597-4604.
- Ganjar GI & A Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gilman EF. 2014. *Carica papaya* Papaya. *A series of the Environmental Horticulture Department Florida*. Florida: The Institute of Food and Agricultural Sciences (IFAS) University of Florida.
- Graefe EU, J Wittig, S Mueller, AK Riethling, B Uehleke, B Drewelow, H Pforte, G Jacobasch, H Derendorf & M Veit. 2001. Pharmacokinetics and Bioavailability of Quercetin Glycosides in Humans. *J Clin Pharmacol*. 41:492-499.
- Green BT, ST Lee, KE Panter, KD Welch, D Cook, JA Pfister, WR Kem. 2010. Actions of Piperidine Alkaloid Teratogens at Fetal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Neurotoxicology and Teratology*. 32: 383-390.
- Gross J, DM Jacobs, S Peters, S Possemiers, JV Duynhoven, EE Vaughan, & TVD Wiele. 2010. In Vitro Bioconversion of Polyphenols from Black Tea and Red Wine/Grape Juice by Human Intestinal Microbiota Displays Strong Interindividual Variability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 58: 10236-10246.
- Gunde MC & ND Amnerkar. 2016. Nutritional, Medicinal and Pharmacological Properties of Papaya (*Carica papaya* linn.): A Review. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*. 3(1):162-169.
- Harr RR. 2002. *Resensi Ilmu Laboratorium Klinis*. Terjemahan Huriawati Hartanto: 1994. Jakarta: EGC.
- Halim EZ, Abdullah NR, Afzan A, Abdul Rashid BA, I Jantan & Z Ismail. 2011. Study of Acute Toxicity of *Carica papaya* Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. *J Med Plants Res*. 5: 1867-1872.
- Ikeyi AP, O gbonna Ann O & Eze Faith U. 2013. Phytochemical Analysis of Paw-paw (*Carica papaya*) Leaves. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*. 2(3): 347-351.

- Ismail Z, SH Halim, NR Abdullah, A Afzan, BAA Rashid & I Jantan. 2014. Safety Evaluation of Oral Toxicity of *Carica papaya* Linn. Leaves: A Subchronic Toxicity Study in Sprague Dawley Rats. *Hindawi* : 1-10.
- Jadhav R & G Puchchakayala. 2012. Hypoglycemic and Antidiabetic Activity of Flavonoids: Boswellic Acid, Ellagic Acid, Quercetin, Rutin on Streptozotocin-Nicotinamide Induced Type 2 Diabetic Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(2):251-256.
- Jaganath IB, W Mullen, CA Edwards & A Crozier. 2006. The Relative Contribution of The Small and Large Intestine to the Absorption and Metabolism of Rutin in Man. *Free Radical Research*. 40(10): 1035-1046.
- Juarez-Rojop IE, CA Tovilla-Zarate, DE Aguilar-Dominguez, LF Roa-de la Fuente, CE Lobato-Garcia, JL Ble-Castillo, L Lopez-Meraz, JC Diaz-Zagoya & DY Bermudez-Ocana. 2014. Phytochemical Screening and Hypoglycemic Activity of *Carica papaya* Leaf in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 24: 341-347.
- Kanimozhi S. 2016. Oral Administration of a Flavonoid Quercetin in Rat Plasma on Bioavailability Study Analysis by HPLC. *Life Science Archives (LSA)*. 5(2): 508-513.
- Kee JL & ER Hayes. 1996. *Farmakologi: Pendekatan Proses Keperawatan*. Terjemahan Peter Anugerah: 1993. Jakarta: EGC.
- Klotz, Ulrich. 2009. Pharmacokinetics and Drug Metabolism in The Elderly. *Informa Healthcare*. 41(2): 67-76.
- Kumar CVMN, V Taranath, A Venkatamuni, RV Vardhan, YS Prasad, U Ravi & DVRS Gopal. 2015. Therapeutic Potential of Carica Papaya L. Leaf Extract in Treatment of Dengue Patients. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 6(3): 93-98.
- Kumar S & AK Pandey. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Hindawi*. 1-16.
- Lampe JW & J-L Chang. 2007. Interindividual Differences in Phytochemical Metabolism and Disposition. *Seminar in Cancer Biology*. 17: 347-353.
- Maciej, Josefine. 2015. Oral Bioavailability of Flavonoids and Their Effect on the Metabolic and Antioxidative Status in Neonatal Calves. *Dissertation*. Kiel: Faculty of Agricultural and Nutrition Sciences of Christian Albrechts University Kiel.
- Mader SS & PL Gallart. 2001. *Understanding Human Anatomy & Physiology*. Fourth edition. North America: The MacGraw-Hill Companies, Inc.
- Maharani, Sabrina. 2013. *Herbal sebagai Obat Bagi Penderita Penyakit Mematikan: Jantung, Kanker, Hipertensi, Diabetes Mellitus*,

Hepatitis/Liver, Ginjal, Tuber Culosis, Osteoporosis, Malaria, AIDS.
Jogjakarta: A⁺PLUS BOOKS.

- Maisarah AM, N Amira, R Asmah & O Fauziah. 2013. Antioxidant Analysis of Different Parts of *Carica papaya*. *International Food Research Journal*. 20(3): 1043-1048.
- Manach C, C Morand, V Crespy, C Demigne, O Texier, F Regerat & C Remesy. 1998. Quercetin is Recovered in Human Plasma as Conjugated Derivatives which Retain Antioxidant Properties. *FEBS Letters*. 426: 331-336.
- Milind P & Gurditta. 2011. Basketful Benefits of Papaya. *International Research Journal of Pharmacy*. 2(7): 6-12.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. VII(2): 361-367.
- Muthmainnah B. 2016. Identifikasi Komponen Kimia Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) yang Berasal dari Bulupoddo Kabupaten Sinjai. *Journal of Pharmaceutical Science and Herbal Technology*. 1(1): 12-18.
- Neal MJ. 2006. *At a Glance Farmakologi Medis*. Edisi Kelima. Terjemahan dr.juwaliita surapsari. Jakarta: Erlangga.
- Neldawati, Ratnawulan & Gusnaedi. 2013. Analisis Nilai Absorbansi dalam Penentuan Kadar Flavonoid untuk Berbagai Jenis Daun Tanaman Obat. *PILLAR OF PHYSICS*. 2: 76-83.
- Nessa F, Z Ismail, N Mohamed & S Karupiah. 2013. Simultaneous Quantification of Flavonoids in Blood Plasma by a High Performance Liquid Chromatography Method after Oral Administration of *Blumea balsamifera* Leaf Extracts in Rats. *J. Pharm. Sci*26(2):375-381.
- Noor WA. 2012. Deteksi Gendarusin A dalam Urin Subyek Pria Setelah Pemberian Oral Kapsul Ekstrak Etanol Daun *Justicia gendarussa* Burm. F. *Skripsi*. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Nugrahaningsih WH, Lisdiana & E Purwantoyo. 2017. Mineral and Electrolyte Analysis of *Manihot utilissima* and *Carica papaya* Leaves: a Prospect of Anti Hypotension Agent. *The 2nd International Conference on Herbal and Traditional Medicine 2017*: 121-126.
- Nugroho A, H Heryani, JS Choi & H-J Park. 2017. Identification and Quantification of Flavonoids in *Carica papaya* Leaf and Peroxynitrite-scavenging Activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 7(3): 208–213
- Nguyen TT, MO Parat, PN Shaw, AK Hewavitharana & MP Hodson. 2016. Traditional Aboriginal Preparation Alters the Chemical Profile of *Carica*

- papaya* Leaves and Impacts on Cytotoxicity Towards Human Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One*. 11(2): 1-15.
- Nwofia GE, P Ojmelukwe & C Eji. 2012. Chemical Composition of Leaves, Fruit Pulp and Seeds in Some *Carica papaya* (L) Morphotypes. *Int. J. Med. Arom. Plants*. 2(1): 200-206. ISSN 2249 – 4340.
- Office of the Gene Technology Regulator. 2008. *The Biology of Carica papaya L. (papaya, papaw, paw paw)*. Australia: Department of Health and Ageing Office of the Gene Technology Regulator.
- Otsuki N, NH Dang, E Kumagai, A Kondo, S Iwata & C Morimoto. 2010. Aqueous Extract of *Carica papaya* Leaves Exhibits Anti-tumor Activity and Immunomodulatory Effects. *Journal of Ethnopharmacology*. 127: 760–767.
- Ou-yang Z, X Cao, Y Wei, WWQ Zhang, M Hao & J Duan. 2013. Pharmacokinetic Study of Rutin and Quercetin in Rats after Oral Administration of Total Flavones of Mulberry Leaf Extract. *Rev Bras Farmacogn*. 23: 776-782.
- Panche AN, AD Diwan & SR Chandra. 2016. Flavonoids: An Overview. *Journal of Nutritional Science*. 5(47): 1-15.
- Pearce EC. 2010. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Cetakan ketiga puluh empat. Terjemahan Sri Yuliani Handoyo. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
- Potter PA & AG Perry. 2010. *Fundamental Keperawatan*. Edisi 7 Buku 2. Terjemahan dr. Adrina Ferderika Nggie dan dr. Marina Albar. Singapore: Elsevier Pte Ltd.
- Putri YK & T Rusdiana. 2017. Perbandingan Berbagai Interaksi Obat dengan Herbal: Article Review. *Farmaka*. 4(3) Suplemen 1: 1-12.
- Qing-hu W, AO Wu-li-ji & D Na-yin-tai. 2013. Structural Elucidation and HPLC Analysis of Six Flavone Glycosides from *Artemisia frigida* Willd. *Chem. Res. Chin. Univ*. 29(3): 439—444.
- Rahmani AH & YH Aldebasi. 2016. Potential Role of Carica Papaya and Their Active Constituents in The Prevention and Treatment of Diseases. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(1): 11-15. ISSN- 0975-1491
- Redha, Abdi. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sistem Biologis. *Jurnal Belian*. 9(2): 196-202.
- Rehena JF. 2010. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*. Linn) sebagai Antimalaria in vitro. *Jurnal Ilmu Dasar*. 11(1): 96-100.

- Rompas RA, HJ Edy & A Yudistira. 2012. Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dalam Daun Lamun (*Syringodium isoetifolium*). *Artikel Penelitian*. Manado: Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT..
- Saeed F, MU Arshad, I Pasha, R Naz, R Batool, AA Khan, MA Nasir & B Shafique. 2014. Nutritional and Phyto-therapeutic Potential of Papaya (*Carica Papaya* Linn.): An Overview. *International Journal of Food Properties* 17:1637–1653.
- Sari LORK. 2016. Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. III(1): 01-07.
- Scalbert A, C Morand, C Manach & C Remesy. 2002. Absorption and Metabolism of Polyphenols in The Gut and Impact on Health. *Biomed Pharmacother*. 56: 276–282.
- Setyawati FN. 2015. *Dasar-dasar Farmakologi Keperawatan*. Yogyakarta: Binafsi Publisher.
- Shargel L, S Wu-Pong & ABC Yu. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kelima. Terjemahan Fasich dan Budi Suprpti: 2005. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sherwood, Lauralee. 2011. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Edisi 6. Terjemahan Brahm U Pendit: 2007. Jakarta: EGC.
- Shimoi K, K Yoshizumi, T Kido, Y Usui & T Yumoto. 2003. Absorption and Urinary Excretion of Quercetin, Rutin, and rG-Rutin, a Water Soluble Flavonoid, in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51: 2785-2789.
- Sihabuddin M, A Maria, JS Flourisa, B Pramesti, S Musta'ina, A Radjaran, H Aucky&Bambang Prajogo EW. 2011. Pharmacokinetic Parameters Determination of Gendarusin A in Men Subject Urine after Administration of Ethanol Extract of *Justicia gendarussa* Burm.F.Leaf (Ethno Medicine Research). *Jurnal medica planta*. 1(4): 59-68.
- Simons AL. 2005. Structure-degradation Relationship of Flavonoids And Their Correlation to Human Bioavailability. *Restrospective Theses and Dissertation*. Iowa: Iowa States University.
- Sitepu RJ & O Saputra. 2016. Pengaruh Konsumsi Flavonoid terhadap Fungsi Kognitif Otak Manusia. *Majority*. 5(3): 134-139.
- Song Z & S Hou. 2002. Sensitive Determination of Sub-nanogram Amounts of Rutin by Its Inhibition on Chemiluminescence with Immobilized Reagents. *Talanta*. 57: 59-67.
- Srinivasan K & P Ramarao. 2007. Animal Models in Type 2 Diabetes Research: An Overview. *Indian Journal of Medical Research*. 136(1): 451-472.

- Staf pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. 2008. *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Edisi 2. Jakarta: EGC.
- Stefova M, T Stafilov & S Kulevanova. 2003. HPLC Analysis of Flavonoids. *Encyclopedia of Chromatography*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Soeksmanto, Arif. 2006. Pengaruh Ekstrak Butanol Buah Tua Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Jaringan Ginjal Mencit (*Mus musculus*). *Biodiversitas*. 7(3): 278-281.
- Suresh K, Deepa P, Harisaranraj R & Vaira Achudhan V. 2008. Antimicrobial and Phytochemical Investigation of the Leaves of *Carica papaya* L., *Cynodon dactylon* (L.) Pers., *Euphorbia hirta* L., *Melia azedarach* L. and *Psidium guajava* L. *Ethnobotanical Leaflets*. 12: 1184-1191.
- Soewolo HS, Basoeki & T Yudani. 2005. *Fisiologi Manusia*. Malang: Universitas Negeri Malang (UM Press).
- Syamsudin, Farida, D Widowati & Faizatun. 2008. Profil Distribusi dan Eliminasi Senyawa α -Mangostin setelah Pemberian Oral pada Tikus. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 13(2): 53-58.
- Talbi A, D Zhao, Q Liu, J Li, A Fan, W Yang, X Han & X Chen. 2014. Pharmacokinetics, Tissue Distribution, Excretion and Plasma Protein Binding Studies of Wogonin in Rats. *Molecules*. 19: 5538-5549.
- Tan SA, S Ramos, MA Martin, R Mateos, M Harvey, S Ramanathan, N Najimudin, M Alam, L Bravo & L Goya. 2012. Protective Effects of Papaya Extracts on Tert-butyl hydroperoxide Mediated Oxidative Injury to Human Liver Cells (An *in-vitro* study). *Free Rad. Antiox*. 2(3): 10-19.
- Tapas AR, DM Sakarkar & RB Kakde. 2008. Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 7(3): 1089-1099.
- Tarkang PA, GA Agbor, TD Armelle, TLR Yamthe, K David & YSM Ngadena. 2012. Acute and Chronic Toxicity Studies of The Aqueous and Ethanol Leaf Extracts of *Carica papaya* Linn in Wistar Rats. *J. Nat. Prod. Plant Resour*. 2(5): 617-627.
- Thilakarathna SH & HPV Rupasinghe. 2013. Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement. *Nutrients*. 5: 3367-3387.
- Vyas SJ, TT Khatri, VR Ram, PN Dave & HS Joshi. 2014. Biochemical Constituents in Leaf of *Carica papaya* – Ethnomedicinal Plant of Kachchh Region. *International Letters of Natural Sciences*. 7:16-20.
- Wach A, K Pyrzynska & M Biesaga. 2007. Quercetin Content in Some Food and Herbal Samples. *Food Chemistry*. 100: 699-704.

- Wahyono D & AR Hakim. 2009. Peran Farmakokinetika dalam Terapi Kuantitatif Obat Bahan Alam. *Artikel Ilmiah*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Wijayanti AD, L Hakim, I Widiyono & T Irianti. 2010. Penentuan Efektifitas Oksitetrasiklin Melalui Parameter Farmakokinetika/Farmakodinamik pada Plasma dan Jaringan Ayam Broiler. *Jurnal Veteriner*. 11(2): 119-125.
- Winarsi, Hery. 2007. *Antioksidan Alami & Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- Xin L, Y li, L Wu, J Zhao & Z Song. 2017. Quantitative Monitoring of Rutin in Human Urine by Flow Injection-Chemiluminescence Analysis. *Journal of The Chinese Chemical Society*. 1-9.
- Zhi XR, ZY Zhang, RY Li, L Chang, PP Jia, N Sheng & LT Zhang. 2016. Simultaneous Determination and Excretion Study of Six Flavonoids in Rat after Oral Administration of *Fructus Sophorae* Extract by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Acta Chromatographica*. 28(1): 33–50.
- Zilmi RP. 2011. Perbandingan Efek Diuresis Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Hidroklorotiazid pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.