



**PROFIL FARMAKOKINETIK
FLAVONOID EKSTRAK DAUN PEPAYA
PADA PLASMA DARAH TIKUS**

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

oleh
Novi Latifa
4411413033

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG
2018**

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul “Profil Farmakokinetik Flavonoid Ekstrak Daun Pepaya pada Plasma Darah Tikus” disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal atau dikutip 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, 3 Juni 2018



Novi Latifa
4411413033

PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul

Profil Farmakokinetik Flavonoid Ekstrak Daun Pepaya pada Plasma Darah

Tikus

disusun oleh

Novi Latifa

4411413033

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi FMIPA pada tanggal

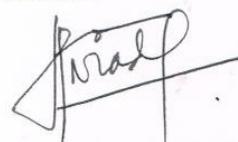
7 Juni 2018.



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

NIP. 196412231988031001

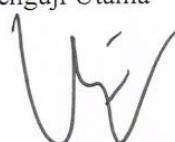
Sekretaris



Dra. Endah Peniati, M.Si.

NIP. 196511161191032001

Pengaji Utama



Dr. Aditya Marianti, M.Si.

NIP. 196712171993032001

Anggota Pengaji/

Pembimbing I

Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes.

NIP. 196907091998032001

Anggota Pengaji/

Pembimbing II

Dr. Lisdiana, M.Si.

NIP. 195911191986032001

MOTTO

Sungguh, mereka yang beriman dan mengerjakan kebajikan, Kami benar-benar tidak akan menyia-nyiakan pahala orang yang mengerjakan perbuatan yang baik itu (Q.S Al-Kahf: 30)

dan bahwa manusia hanya memperoleh apa yang telah diusahakannya, dan sesungguhnya usahanya itu kelak akan diperlihatkan (kepadanya), kemudian akan diberi balasan kepadanya dengan balasan yang paling sempurna, dan sesungguhnya kepada Tuhanmulah kesudahannya (segala sesuatu) (Q.S An-Najm: 39-42)

PERSEMPAHAN

Untuk Ibu, Bapak, Nenek, Kakak dan
Adikku

ABSTRAK

Latifa, N. 2018. Profil Farmakokinetik Flavonoid Ekstrak Daun Pepaya pada Plasma Darah Tikus. Skripsi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang. Dr.dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes dan Dr. Lisdiana, M.Si.

Daun pepaya terbukti memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Pemberian ekstrak daun pepaya berguna untuk memenuhi asupan flavonoid yang dibutuhkan oleh tubuh. Flavonoid bermanfaat sebagai senyawa aktif antiradang, antidiare, antijamur dan antioksidan. Kebutuhan flavonoid penting untuk kesehatan tubuh terutama yang memiliki penyakit tertentu. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis profil kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam plasma darah tikus melalui parameter farmakokinetik sebagai implikasi frekuensi pemberian ekstrak daun pepaya.

Variabel yang diamati adalah kadar flavonoid dalam plasma melalui parameter farmakokinetik C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ dan AUC. Rancangan penelitian digunakan rancangan observasional dengan metode *time series*. Tikus yang sudah dipuaskan diberi 900 mg ekstrak daun pepaya per oral. Kadar flavonoid plasma ekstrak daun pepaya dianalisis menggunakan HPLC dengan standar rutin pada serial waktu jam ke 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 dan 24. Profil farmakokinetik kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam plasma mencapai C_{max} 0,026 mg/ml pada jam ke-4 dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) 94,683 jam dan AUC 0,362 mg jam/ml. Berdasarkan data kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam plasma, diperoleh nilai kecepatan absorpsi (Ka) 0,017 mg/jam dan kecepatan eliminasi (K) 0,0073 mg/jam. Perbandingan nilai Ka dan K menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya diabsorpsi lebih cepat dan tereliminasi dari tubuh lebih lama.

Kata kunci: ekstrak daun pepaya, kadar flavonoid, profil farmakokinetik.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala nikmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Laporan Skripsi dengan judul “Profil Farmakokinetik Flavonoid Ekstrak Daun Pepaya pada Plasma Darah Tikus”. Banyak orang yang berperan dalam membimbing dan memberikan kritik serta saran selama penulis melaksanakan penyelesaian penulisan laporan skripsi ini, untuk itu penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi di UNNES
2. Dekan FMIPA UNNES yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melaksanakan penelitian
3. Ketua Jurusan Biologi FMIPA UNNES yang telah memberikan kemudahan dan kelancaran dalam penyusunan skripsi
4. Dr. dr. Nugrahaningsih WH, M.Kes. selaku pembimbing I dan dosen wali yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi kepada penulis dengan penuh kesabaran selama penyusunan skripsi. Terima kasih atas ilmu dan waktu yang telah diberikan
5. Dr. Lisdiana, M.Si. selaku pembimbing II yang telah memberikan arahan dan masukan dengan sabar selama penyusunan skripsi. Terima kasih atas ilmu dan waktu yang telah diberikan
6. Dr. Aditya Marianti, M.Si. selaku penguji utama yang telah memberikan kritik, saran dan masukan kepada penulis demi kesempurnaan penyusunan skripsi
7. Bapak dan Ibu dosen jurusan Biologi yang telah memberikan bekal ilmu yang tak ternilai harganya selama belajar di FMIPA UNNES
8. Kartika Widyaningrum, S.Pd. selaku laboran Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang yang telah membantu selama proses penelitian
9. Bapak Felix Sholeh selaku teknisi Laboratorium Ilmu Pangan Universitas Katholik Soegijapranata yang telah berkenan memberikan ijin menggunakan laboratorium untuk melakukan penelitian dan membantu proses penelitian.

10. Mbak Juju teknisi Laboratorium Kimia Organik Undip, Pak Huda teknisi Laboratorium Kimia Organik Unnes, Pak Willy Kimia Unnes, Bu Agustina UGM, yang telah membantu persiapan, proses dan analisis hasil penelitian
11. Orang tuaku tercinta bapak Suprianto, ibu Nurul Djanah (alm.), nenekku tercinta Sri Sunarni (alm.), kakak dan adik pendukungku, Ayu Aziza dan Annisa Wulan Amalia, yang telah memberikan doa, semangat, dukungan moril dan material dalam penyusunan skripsi
12. Sahabat-sahabat tercinta (Zahroh, Noorma, Titi, Ika, Eva, Rahma, Kamal, Lely, Mar'ah, Irma, Fitta, Faisal, Revan, Windy, Erlin, Attika, Asni, Indah, Ichha, Rizki, Yuyun, Adi, Yuvi, Mbak Sri, Mbak Millah, Liana) terima kasih atas semangat, dukungan, kritik, saran dan bantuannya
13. Teman-teman BIOGENIC 2013, Kos Panji Sukma 2, Kos Ar-Roudloh, PKL Labkeswan Solo, KKN Alternatif 2016 Desa Wringin Putih, Mpasc Family, Doremi, Pelatuk BSC, SE Japan. Terima kasih telah menjadi keluarga kecilku
14. Semua pihak yang telah berkenan membantu penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini, yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Kritik dan saran yang membangun dari semua pihak sangat penulis harapkan. Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan kemajuan pendidikan Indonesia.

Semarang, 3 Juni 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	ii
PENGESAHAN	iii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN	iv
ABSTRAK	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	3
1.3.Penegasan Istilah	4
1.4.Tujuan Penelitian	5
1.5.Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Farmakokinetik	6
2.2. Tanaman Pepaya	9
2.3. Ekstrak Daun Pepaya	12
2.4. Flavonoid	13
2.5. Analisis Flavonoid	17
2.6. Kerangka Berpikir	17
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1. Lokasi dan Waktu Penelitian	19
3.2. Subjek Penelitian	19
3.3. Variabel yang Diamati	19
3.4. Rancangan Penelitian	19
3.5. Alat dan Bahan Penelitian	21
3.6. Alur Penelitian	23
3.7. Prosedur Penelitian	24
3.8. Analisis Statistik	27

BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian	28
4.2. Pembahasan	33
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Simpulan	43
5.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	50

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Senyawa yang bertanggung jawab untuk berbagai kandungan dan manfaat daun pepaya	10
2.2. Efek toksik potensial dari ekstrak mentah daun pepaya dalam tikus	12
4.1. Berat badan dua kelompok tikus	28
4.2. Hasil uji HPLC kadar flavonoid dalam ekstrak daun pepaya	30
4.3. Kadar flavonoid plasma setelah pemberian 900 mg ekstrak daun pepaya per oral	31
4.4. Data farmakokinetik flavonoid plasma setelah pemberian 900 mg ekstrak daun pepaya per oral	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Kurva kadar obat dalam plasma pada kurun waktu tertentu	7
2.2. Kurva kadar obat dalam plasma pada kurun waktu tertentu	7
2.3. Pola grafik kunci dalam analisis data farmakokinetik	8
2.4. Tanaman pepaya	9
2.5. Daun pepaya	9
2.6. Struktur umum dari flavonoid	14
2.7. Struktur kimia dari lima flavonoid (golongan flavonol)	14
2.8. Skema mekanisme fase absorpsi flavonoid dalam tubuh hingga fase ekskresi	18
3.1. Rancangan penelitian metode time series	20
3.2. Alur penelitian	23
4.1. Kurva standar flavonoid	29
4.2. Grafik kadar flavonoid plasma terhadap serial waktu setelah pemberian 900 mg ekstrak daun pepaya per oral pada 14 tikus	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data hasil uji HPLC sampel plasma dan standar rutin	51
2. Analisis data perhitungan AUC total	52
3. Analisis data K, Ka dan $t_{1/2}$	53
4. Kromatogram HPLC	54
5. SK pembimbing	62
6. Surat ijin penelitian	63
7. Dokumentasi penelitian	64

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia terkenal dengan banyaknya tanaman yang dapat digunakan sebagai sumber bahan obat dan secara turun temurun digunakan untuk keperluan pengobatan (Muharni *et al.* 2013). Obat tradisional telah digunakan secara luas sebagai pengobatan karena memiliki efek samping yang rendah. Salah satu obat tradisional yang dikenal di Indonesia adalah pepaya (Dayanti *et al.* 2012). Daun pepaya secara luas banyak dimanfaatkan dalam bidang farmasi (Kafkas *et al.* 2012) dan pengobatan tradisional (Astuti 2009). Daun pepaya dipercaya dengan manfaatnya secara medis untuk pengobatan kanker, laktasi, masalah pencernaan dan demam berdarah (Otsuki *et al.* 2010). Teh herbal dari daun pepaya ini dapat meningkatkan trombosit dalam pasien demam berdarah (Kala 2012).

Kandungan daun pepaya terdapat berbagai macam komponen bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, karbohidrat, protein, lemak, dan steroid (Somayaji 2016). Hasil penapisan fitokimia ekstrak daun pepaya terdapat senyawa alkaloid, polifenolat, tanin, flavonoid, monoterpen dan sesquiterpen (Tjitraresmi *et al.* 2016). Flavonoid dari ekstrak daun pepaya merupakan unsur pokok bioaktif utama dari daun pepaya. Keberadaan flavonoid dalam ekstrak daun pepaya mencapai 0,23% dari hasil flavonoid yang telah diisolasi dari daun pepaya (Musa 2015). Menurut Zunjar *et al.* (2014), kadar flavonoid total dalam daun pepaya menempati posisi tengah diantara yang tertinggi (biji dan buah pepaya) dan yang terendah (akar dan batang tumbuhan pepaya), yaitu 9,09 µg Qtn/mg. Antioksidan tertinggi terdapat pada daun pepaya, lebih dari buah dan biji, sehingga menunjukkan potensinya yang menjanjikan untuk dimanfaatkan sebagai antioksidan sekunder (Maisarah *et al.* 2013). Kandungan antioksidan dari flavonoid ekstrak daun pepaya yang berkontribusi dalam meningkatkan kesehatan manusia telah dipelajari secara intensif (Shehata *et al.* 2014).

Daun pepaya tidak menunjukkan beberapa macam efek berbahaya pada pemberian jangka panjang (Vaishali *et al.* 2014). Daun pepaya kemungkinan besar dimanfaatkan sebagai obat herbal dalam dunia farmasetika. Daun pepaya sebagai obat herbal memerlukan data-data keamanan, efektivitas, bioavailabilitas dan kestabilan senyawa bioaktif dari obat herbal tersebut didalam tubuh, melalui plasma atau serum. Dalam perkembangan obat perlu studi farmakokinetik untuk memperoleh informasi tentang profil senyawa dalam plasma yang lebih poten, stabil, aman, efektif, dan memiliki aktivitas yang lebih spesifik. Ekstrak daun pepaya sebagai model dalam *drug discovery* harus memenuhi persyaratan uji klinik untuk memperkuat data dan informasi dalam rangka pengembangan industri obat herbal. Data mengenai keamanan dan efektivitas obat diperlukan agar dapat dikonsumsi oleh manusia, maka harus dipelajari profil farmakokinetiknya, meliputi profil kadarnya dalam darah, pola distribusi dan ekskresi setelah pemberian ekstrak daun pepaya pada hewan uji tikus.

Obat herbal yang dimaksud harus memenuhi persyaratan mutu kefarmasian untuk menjamin bahwa zat berkhasiat yang diinginkan, dalam hal ini senyawa flavonoid dalam ekstrak daun pepaya, telah cukup diabsorpsi dan mencapai sirkulasi sistemik (Sihabuddin *et al.* 2011). Kemudian dengan atau tanpa proses biotransformasi, obat diekskresi dari dalam tubuh. Seluruh proses ini disebut proses farmakokinetik dan berjalan serentak. Farmakokinetik obat dari produk obat bermanfaat untuk memahami hubungan antara sifat fisik fisikokimia dari produk obat dan efek farmakologik atau efek klinik (Shargel *et al.* 2012)..

Dalam fase farmakokinetika terjadi proses invasi serta eliminasi. Pemberian obat secara oral adalah cara pemberian yang paling banyak dilakukan, karena cara ini mudah, murah dan aman (Katzung 2007). Absorpsi obat yang diberikan secara oral pada umumnya berlangsung dengan optimal di usus halus karena usus halus mempunyai luas permukaan yang jauh lebih luas dibandingkan dengan lambung. Obat akan melalui serangkaian proses biotransformasi dalam hati, masuk sirkulasi darah serta terikat pada reseptor di dalam jaringan dan akhirnya akan dieliminasi. Di dalam darah obat akan terikat dengan protein plasma (*protein-bound drug*) atau dalam bentuk senyawa bebas (*free drug*) (Wijayanti *et al.* 2010).

Farmakokinetik fisiologis senyawa-senyawa bioaktif dalam obat dapat menerangkan sifat-sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) senyawa-senyawa tersebut dalam jaringan atau organ tertentu dalam tubuh. Data absorpsi obat dalam plasma dapat digunakan sebagai profil perkembangan kadar obat dalam tubuh yang mana penentuan parameternya menggunakan data kadar obat dalam darah. Farmakokinetik melalui parameternya membahas mengenai korelasi kadar obat dalam plasma-waktu dalam tubuh, sehingga dapat menjelaskan keberadaan sejumlah obat di dalam tubuh pada waktu tertentu. Parameter farmakokinetik dapat menjelaskan lebih baik mengenai efektivitas obat karena dapat menerangkan berapa lama masa efektivitas obat dalam tubuh (Wijayanti *et al.* 2010).

Data kinetika obat dalam tubuh sangat penting untuk menentukan hubungan antara kadar atau jumlah obat dalam tubuh dengan kecepatan absorpsi. Dengan demikian daerah kerja efektif obat (*therapeutic window*), rute pemberian obat yang tepat, penyusunan aturan dosis standar dan etiket obat, dapat ditentukan dengan memperhitungkan data kinetika senyawa aktif dari sediaan obat herbal yang bersangkutan. Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang profil farmakokinetika kadar flavonoid dari ekstrak daun pepaya yang dibutuhkan dalam perkembangan obat, khususnya pemanfaatan ekstrak daun pepaya sebagai obat herbal.

1.2. Rumusan Masalah

- a) Bagaimana profil flavonoid ekstrak daun pepaya yang diberikan per oral dalam plasma darah tikus berdasarkan serial waktu melalui parameter farmakokinetik area dibawah kurva (AUC), kadar puncak (C_{max}), waktu puncak (T_{max}) dan waktu paruh ($t_{1/2}$)?
- b) Bagaimana kecepatan absorpsi dan kecepatan eliminasi ekstrak daun pepaya berdasarkan data kadar flavonoid dalam plasma?

1.3. Penegasan Istilah

1.3.1. Profil Farmakokinetik

Profil farmakokinetik dalam penelitian ini merupakan gambaran praktis dari aplikasi farmakokinetik yang menjabarkan data absorpsi obat. Data mengenai korelasi kadar obat dalam plasma-waktu, yang menjelaskan keberadaan sejumlah obat dalam tubuh pada waktu tertentu. Profil farmakokinetik terdiri dari data absorpsi primer yaitu nilai K_a (*Absorption rate constant*) dari parameter area dibawah kurva (AUC), kadar puncak (C_{max}), waktu puncak (T_{max}) dan waktu paruh ($t_{1/2}$) secara sederhana (Rowe 2012). Profil farmakokinetik dalam penelitian ini mencakup hasil perhitungan suatu senyawa atau zat dilihat dari parameter farmakokinetika.

1.3.2. Kadar Flavonoid Plasma

Kadar flavonoid diukur menggunakan HPLC UV-VIS (Shimadzu) dengan kolom C-18 (150 mm an 4,6 mm, ukuran pori $5\mu\text{m}$). Cara pengukuran dengan menghitung konsentrasi flavonoid plasma dari hasil AUC (luas area dibawah kurva). Eluen yang digunakan terdiri dari 73% methanol dan air (99,5:0,5) (solvent A) dan 27% acetonitrile (solvent B), pH diatur sampai 3,64 dengan asam asetat. Data hasil pembacaan kadar flavonoid plasma ekstrak daun pepaya menggunakan HPLC untuk metabolit rutin pada serial waktu jam ke 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 dan 24 setelah diberikan dosis tunggal ekstrak daun pepaya per oral dibandingkan dengan kurva standard rutin hasil uji HPLC. Kadar flavonoid plasma ini menyediakan informasi mengenai data absorpsi yang menjelaskan keberadaan sejumlah obat di dalam tubuh pada waktu tertentu.

1.3.3. Ekstrak Daun Pepaya

Ekstrak daun pepaya dalam penelitian ini dilakukan ekstraksi dengan metode standard maserasi menggunakan pelarut aquadest, yang secara keseluruhan bahan diperoleh dari Laboratorium Biokimia Biologi FMIPA Unnes. Daun pepaya yang digunakan diperoleh dari Desa Lerep, Ungaran Barat, Kecamatan Ungaran, Kabupaten Semarang. Daun pepaya yang digunakan termasuk varietas *Carica papaya* L. (The Plantlist 2018). Daun pepaya diambil beberapa dari daun dewasa,

yaitu daun ketiga atau kelima dari pucuk. Hasil ekstrak daun pepaya berwarna hijau muda pekat (serbuk kering).

1.4. Tujuan Penelitian

Menganalisis profil kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam plasma darah tikus melalui parameter farmakokinetik yaitu area dibawah kurva (AUC), kadar puncak (C_{max}), waktu puncak (T_{max}) dan waktu paruh ($t_{1/2}$). Untuk memperoleh nilai kecepatan absorpsi (Ka) dan kecepatan eliminasi (K) ekstrak daun pepaya berdasarkan data kadar flavonoid dalam plasma sebagai profil perkembangan kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam tubuh.

1.5. Manfaat Penelitian

Profil kadar flavonoid ekstrak daun pepaya merupakan data farmakokinetika yang berguna untuk rujukan pembuatan obat herbal terstandard, sediaan herbal, atau rujukan fitofarmaka terkait. Profil kadar flavonoid plasma sebagai data absorpsi menjelaskan keberadaan sejumlah obat di dalam tubuh pada waktu tertentu, dapat digunakan sebagai acuan perhitungan dosis dan frekuensi pemberian obat. Data absorpsi obat dalam darah (plasma darah) dapat digunakan sebagai profil perkembangan kadar obat dalam tubuh (darah). Parameter farmakokinetik dapat menjelaskan lebih baik mengenai efektivitas dan nasib obat dalam tubuh sebagai aplikasi lebih lanjut dalam industri nutrasetikal dan farmasetikal (Pham *et al.* 2015).

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Farmakokinetik

2.1.1. Farmakokinetika Obat

Studi biofarmasetika memerlukan penyelidikan berbagai faktor yang mempengaruhi laju dan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Hal ini berarti, biofarmasetika melibatkan faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari suatu produk obat, laju pelarutan dan akhirnya bioavailabilitas obat. Farmakokinetika mempelajari kinetika absorpsi obat, distribusi dan eliminasi (yakni, eksresi dan metabolisme). Availabilitas sistemik obat dapat berbeda sesuai rute pemberiannya. Saat ini terdapat berbagai metode analitik yang sensitif, teliti dan tepat untuk pengukuran langsung obat-obat dalam cuplikan biologik seperti plasma dan urin (Shargel & Yu 2012). Studi farmakokinetik yang telah dilakukan difokuskan dalam beberapa kasus pada tingkat polifenol dalam plasma atau serum. Analisis dalam plasma, tidak secara akurat melaporkan keseluruhan tingkat polifenol dalam sirkulasi darah, sejak quersetin dan resveratrol dikenal untuk sekat kedalam sel darah, menghubungkan dengan membran sel, haemoglobin, protein lain dan DNA (Biasutto *et al.* 2010).

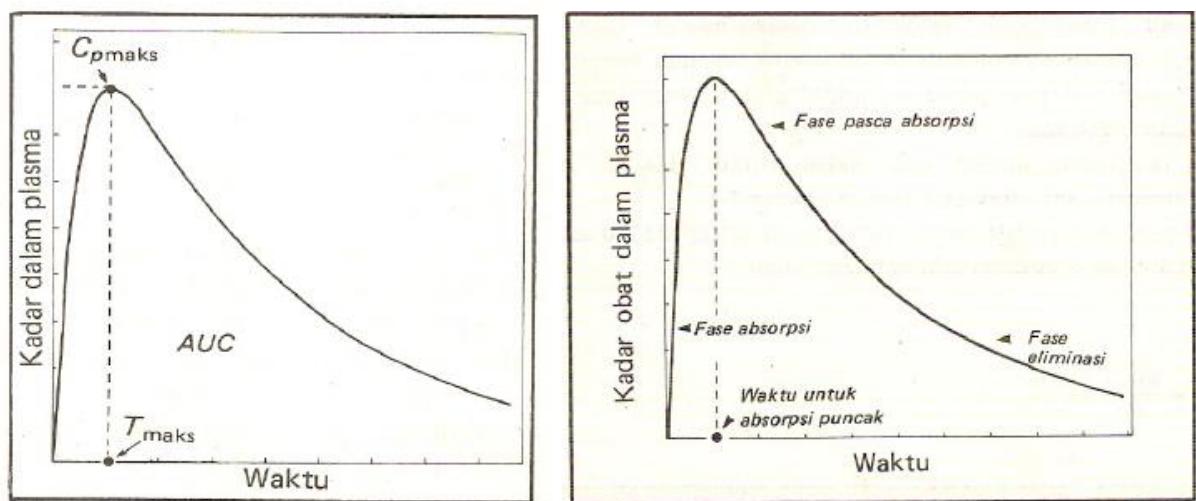
2.1.2. Absorpsi dan Distribusi Obat

Absorpsi adalah transfer obat dari tempat pemberian menuju sirkulasi sistemik. Kecepatan dan ketepatan absorpsi bergantung pada rute pemberiannya. Berdasarkan susunan kimianya, obat dapat diabsorpsi dari saluran gastrointestinal melalui difusi pasif atau transport aktif (Rowe 2012). Absorpsi, distribusi dan ekskresi tidak mungkin terjadi tanpa suatu transport melalui membran. Absorpsi kebanyakan obat terjadi secara pasif melalui difusi (Astuti 2009). Ada dua unsur penting dalam absorpsi obat yang perlu dipertimbangkan, yaitu kecepatan absorpsi obat dan jumlah obat yang diabsorpsi.

Jumlah obat yang diabsorpsi biasanya ditentukan dengan mengukur luas area di bawah kurva (AUC) dari kurva kadar obat dalam darah versus waktu, atau

dari jumlah obat kumulatif yang diekskresikan melalui urin. Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat secara umum yaitu rute pemberian, pH lambung, dan kandungan saluran gastrointestinal. Faktor khususnya yaitu perubahan pH gastrointestinal, kekosongan lambung, enzim lambung, asam empedu dan fungsional empedu, flora gastrointestinal, dan formula atau interaksi zat yang masuk. Pada umumnya terdapat obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah. Obat lebih siap melewati membran jika pHnya sesuai (Rowe 2012).

Profil kadar obat dalam darah memungkinkan perhitungan kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi dari suatu produk obat, dengan demikian data ini sangat membantu dalam mengevaluasi besarnya pengaruh formulasi pada perilaku obat dalam tubuh. Apabila obat mencapai pembuluh darah, obat akan ditransfer lebih lanjut bersama aliran darah dalam sistem sirkulasi. Akibat perubahan konsentrasi darah terhadap jaringan, bahan obat meninggalkan pembuluh darah dan terdistribusi ke dalam jaringan. Kebanyakan obat didistribusikan melalui cairan tubuh dengan cara yang relatif lebih mudah dan lebih cepat dibandingkan dengan eliminasi atau pengeluaran. Selama dalam sirkulasi sistemik obat terikat ke protein darah dan menunda lewatnya ke jaringan sekitarnya. Kompleks obat–protein ini bersifat reversibel (Astuti 2009).



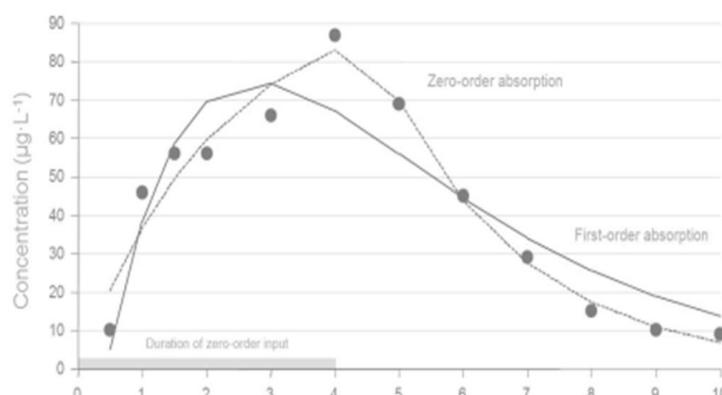
Gambar 2.1 & 2.2. Kurva kadar obat dalam plasma pada kurun waktu tertentu (Astuti 2009).

2.1.3. Analisis Farmakokinetika

Farmakokinetika dapat juga menggambarkan kurva kadar dalam plasma-waktu dalam istilah farmakokinetik seperti kadar puncak dalam plasma (C_{max}), waktu untuk mencapai kadar puncak dalam plasma (T_{max}) dan area dibawah kurva (AUC). Waktu kadar puncak dalam plasma adalah waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum dalam plasma yang secara kasar sebanding dengan laju absorpsi obat rata-rata. Kadar puncak dalam plasma atau konsentrasi maksimum obat biasanya dikaitkan dengan dosis dan tetapan laju absorpsi dan eliminasi obat. Sedangkan AUC dikaitkan dengan jumlah obat yang terabsorpsi secara sistemik (Shargel & Yu 2012).

Parameter farmakokinetik meliputi area dibawah kurva konsentrasi plasma-waktu ($AUC_0 \rightarrow \infty$) yang diukur dengan aturan trapezoidal dan diperhitungkan sampai tak terhingga. Waktu paruh eliminasi yang sesuai ($t_{1/2}$), dihitung dengan membagi 0,693 dengan K (Owolabi *et al.* 2013). Menurut Shargel & Yu (2012) konsentrasi maksimum yang masih aman dari obat tersebut adalah 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Secara umum, proses penyerapan diasumsikan terjadi dengan cara proses



Gambar 2.3. Pola grafik kunci dalam analisis data farmakokinetik (Gabrielsson *et al.* 2015).

orde pertama, meskipun ada pengecualian. Dalam studi kasus Gabrielsson *et al.* (2015), ada perbedaan yang jelas antara input orde nol (model pilihan) dan model masukan orde pertama (deviasi sistematis di seluruh program konsentrasi-waktu yang diprediksi), yang telah ditunjukkan dalam plot fungsi. Pola kunci dari dataset

ini adalah onset penyerapan yang agak tertunda, konsentrasi maksimum sekitar 4 jam, dan penurunan pasca-puncak mono-eksponensial (Gabrielsson *et al.* 2015).

2.2. Tanaman Pepaya

2.2.1. Taksonomi Tanaman Pepaya

Secara global, produksi pepaya telah meningkat menjadi sekitar 40% dalam satu dekade (1998-2008), dengan produksi 9,1 juta ton sepanjang tahun 2008 (Saeed *et al.* 2014). Area dan produksi tanaman pepaya di Indonesia mencapai 107.813 Ha dengan jumlah produksi 695.214 Mt (FAOSTAT 2009). Tanaman *Carica papaya* merupakan tumbuhan pohon dengan batang tunggal yang tumbuh dengan tinggi dari 5-10 m. Tanaman pepaya tumbuh sangat cepat dalam 3 tahun. Tanaman pepaya adalah spesies dari tumbuhan berbunga dalam familia Caricaceae, sebagai anggota dari satu-satunya genus *Carica*. Tanaman ini berasal dari Amerika, dan telah dibudidayakan di Meksiko. Tanaman ini seperti tumbuhan pohon, tumbuh pada batang tunggal dengan tinggi 16-133 kaki, dengan daun tersusun secara spiral di ujung batang. Daunnya sangat lebar (luasnya mencapai 2,5 kaki), tepi daun palmatilobus atau menjorok kedalam pada keseluruhan tepi daun dan panjang petiolus 1-3 kaki (Saeed *et al.* 2014).



Gambar 2.4 & 2.5. Tanaman pepaya dan daun pepaya (dokumentasi pribadi)

2.2.2. Kandungan Fitokimia Daun Pepaya

Analisis fitokimia dari ekstrak daun pepaya mengandung saponin, glikosida jantung, antrakuinon, gula pereduksi, flavonoid, alkaloid dan tanin. Daun pepaya juga mengandung fenolat seperti asam *protocatechic*, asam *p-coumaric*, asam

caffeic, 5,7-dimethoxycoumarin, *chlorogenic acid*, kaempferol dan quercetin, papain, *chymopapain*, cystatin, tokoferol, asam askorbat, glukosida cyanogenik, glukosinolat, asam nikotinik dan tokoferol (Patil *et al.* 2014). Hasil skrining fitokimia daun pepaya menurut Musa (2015) untuk ekstraksi dengan n-heksana terdapat seluruh komponen yaitu flavonoid, tanin, saponin, antrakuinon, steroid, alkaloid, glikosida jantung dan resin, sedangkan untuk ekstraksi dengan metanol hanya terdapat flavonoid, tanin dan resin. Hasil penelitian Raaman (2015) menunjukkan hasil penapisan fitokimia yang dilakukan sesuai prosedur standar bahwa keberadaan terpenoid, alkaloid, flavanoid, fenol, steroid, glikosida, karbohidrat dan saponin dalam ekstrak metanol daun pepaya.

Tabel 2.1. Senyawa yang bertanggung jawab untuk berbagai kandungan dan manfaat daun pepaya

Senyawa	Kekayaan
Tanin	Bersifat astringent yang bersifat penyembuhan presipitasi dan koagulasi sel darah merah, aktivitas hemolitik, bersifat mengikat kolesterol dan tindakan ekspektoran
Saponin	Produk alami dasar, analgesik, antispasmodik dan bersifat antibakterial, antimalaria (mengandung kina)
Alkaloid (karpain, pseudokarpain, alkaloide piperidein seperti dehidrokarpain I dan II	
Flavonoid	Antialergi, anti inflamasi, pengobatan kerapuhan kapiler, mengikat radikal bebas, agregasi trombosit, mikrobia, bisul, hepatoksin, virus dan anti-kanker atau tumor (Okwu 2004). Flavonoid adalah antioksidan yang larut dalam air dan pengikat radikal bebas yang mencegah kerusakan sel oksidatif, memiliki aktivitas antikanker yang kuat dan melindungi terhadap berbagai tingkat karsinogenesis.
Glikosida jantung	Digitalis seperti tindakan di hati.
Asam amino	Sifat <i>antisickling</i> karena melindungi sel dari kerusakan oksidatif (alasan untuk krisis sel sabit).

(Patil *et al.* 2014)

Komposisi daun pepaya terdiri dari: kalori (74 g), air (77,5 g), protein (7 g), lemak (2 g), total karbohidrat (11,3), serat (1,8 g), abu (2,2 g), kalsium (344 mg), fosfor (142 mg), besi (0,8 mg), natrium (16 mg), kalium (652 mg), setara β- karoten (11,565 ug), tiamin (0,09 mg), riboflavin (0,48 mg), niacin (2,1 mg), asam askorbat (140 mg) dan vitamin E (136 mg) per 100 g (Saeed 2014). Rata-rata aktivitas antioksidan dari sampel yang terpilih dan standard yang uji dengan pemutihan β- karoten linoleat yaitu buah pepaya muda 90,67%, buah pepaya masak 88,12%, biji 58,97%, daun pepaya 90,01%, standard 96,73% (Maisarah *et al.* 2013). Hasil

analisis fitokimia pada daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang telah dilakukan menunjukkan bahwa daun pepaya (*Carica papaya L.*) positif mengandung alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin, dan tannin (A'yun *et al.* 2015). Uji kualitatif menggunakan metode standar analisis daun pepaya memberikan hasil bahwa daun *Carica papaya* mengandung saponin, tanin, flavonoid, alkaloid dan glikosida (Adachukwu *et al.* 2013).

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). Ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) memiliki kadar air (metode gravimetri) sebesar $9,408 \pm 0,761\%$. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, glikosida, dan tanin (Mahatriny *et al.* 2013). Hasil uji fitokimia ekstrak daun pepaya masing-masing pelarut (air, metanol dan etanol) menunjukkan positif seluruhnya pada golongan flavonoid, tanin, dan saponin karena senyawa-senyawa ini dapat larut dalam pelarut polar (Andriani *et al.* 2016).

2.2.3. Manfaat Daun Pepaya

Daun pepaya memiliki manfaat paling banyak diantara bagian tanaman pepaya lain, yaitu sebagai antikanker, anti-inflamasi, antidiabetes, imunomodulator, antivirus dan meningkatkan jumlah trombosit (Sudhakar *et al.* 2014). Daun pepaya bermanfaat untuk penghambatan pertumbuhan sel kanker, penelitian terbaru tentang ekstrak teh daun pepaya telah menunjukkan inhibisi pertumbuhan sel kanker. Daun pepaya dijadikan teh sebagai pengobatan malaria dengan aktivitasnya sebagai antimalaria dan antiplasmodial (Yogiraj *et al.* 2014). Ekstrak metanol daun pepaya menunjukkan karakteristik antioksidan dan vasodilatasi. Selain itu, antioksidannya mengurangi tingkat peroksidasi lipid (Saeed *et al.* 2014).

Penelitian oleh Kala (2012) dan Nisar *et al.* 2011 bahwa dalam 24 jam konsumsi ekstrak daun pepaya meningkatkan jumlah trombosit untuk

menyembuhkan demam berdarah. Dari penelitian Islam *et al.* (2016), terungkap ekstrak air daun pepaya sebagai agen anti hiperglikemik yang berguna dalam pengobatan diabetes mellitus.

2.3. Ekstrak Daun Pepaya

2.3.1. Toksisitas Ekstrak Daun Pepaya

Tabel 2.2. Efek toksik potensial dari ekstrak mentah daun pepaya dalam tikus

Observasi	Ekstrak Air			Ekstrak Etanol		
	Kontrol (Distilasi H ₂ O)	Uji 1 (Jantan) (5 g/Kg BB)	Uji 2 (Betina) (5 g/Kg BB)	Kontrol (Minyak jagung)	Uji 1 (Jantan) (5 g/Kg BB)	Uji 2 (Betina) (5 g/Kg BB)
Jumlah Kematian	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

(Tarkang *et al.* 2012).

Tidak ada kematian yang signifikan dalam kedua tikus (jantan dan betina) yang diberi ekstrak etanol dan ekstrak aquades daun pepaya pada dosis 5 gram/kg BB. Hewan coba tersebut tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dalam perilaku. Dalam toksisitas akut, diantara banyak tikus jantan albino Swiss yang diberi perlakuan ekstrak cair dan etanol daun pepaya dengan dosis mencapai 5 g/kg BB, tidak ada kematian atau tanda-tanda toksisitas atau efek samping yang tercatat (Tarkang *et al.* 2012). Studi toksisitas akut ekstrak daun pepaya pada dosis 2000 mg/kg BB yang diberikan secara oral pada tikus tidak menyebabkan kematian atau efek kerugian akut pada observasi klinis dan kematian pada tikus perlakuan (Halim *et al.* 2011). LD₅₀ dari ekstrak daun pepaya pada tikus diperkirakan hingga mencapai diatas 5000 mg/kg BB (Ansah *et al.* 2016).

Berdasarkan LD₅₀ tersebut, dosis maksimum untuk seluruh eksperimen dibatasi sampai 5000 mg/kg BB. Perlakuan dengan dosis yang berbeda dari ekstrak aquades daun pepaya ditoleransi dengan baik oleh seluruh hewan coba seperti tidak ada efek toksik yang diamati pada keseluruhan eksperimen. Tidak ada kematian dan perubahan perilaku nyata yang tercatat selama serangkaian eksperimen toksisitas akut dalam semua kelompok perlakuan yang dibandingkan dengan kelompok kontrol (Ansah *et al.* 2016). Senyawa dengan nilai LD₅₀ lebih rendah dari 2 g/kg BB pada umumnya dipertimbangkan karena relatif aman, sejak nilai diatas tidak

diklasifikasi. Demikian ekstrak air dan etanol daun pepaya dapat dipertimbangkan menjadi non-toksik akut dalam pemberian ekstrak sejak ekstrak secara baik ditoleransi dan tidak ada efek merugikan yang teramat (Tarkang *et al.* 2012).

2.3.2. Dosis Ekstrak Daun Pepaya

Kelompok perlakuan menerima ekstrak daun pepaya yang dilarutkan dalam air pada dosis 2000 mg/kg BB (dosis tunggal) diberikan secara oral sekali, dalam volume 2 ml. Kelompok kontrol menerima air yang diberikan dengan volume yang sama (2 ml) dan prosedur yang sama seperti kelompok perlakuan (Halim *et al.* 2011). Sama seperti halnya studi lain yang mana ekstrak daun pepaya kultivar ‘Sekaki’ diberikan pada tikus galur wistar, telah diobservasi bahwa ekstrak daun pepaya mentoleransi secara aman pada dosis yang mana 14 kali lebih tinggi daripada dosis normal yang digunakan dalam obat tradisional di Malaysia (Patil *et al.* 2014). Oleh karena itu, hasil saat ini menyarankan bahwa pada dosis yang mencapai 2 gram/kg BB (14 kali konsumsi dosis secara empiris dalam obat tradisional di Malaysia) ekstrak daun *C. papaya* kultivar ‘Sekaki’ dipertimbangkan relatif non-toksik (Afzan 2012).

2.4. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa fenol alam yang terdapat dalam hampir semua tumbuhan. Efek antioksidan senyawa ini disebabkan oleh penangkapan radikal bebas melalui donor atom hidrogen dari gugus hidroksil flavonoid. Kapasitas flavonoid untuk bertindak sebagai antioksidan bergantung pada struktur molekulnya. Posisi kelompok hidroksil dan fitur lain dalam struktur kimia flavonoid penting untuk antioksidan dan aktivitas pengikatan radikal bebas (Ghebhardt *et al.* 2015). Flavonoid menjadi perhatian karena peranannya bersifat obat dalam pencegahan kanker dan penyakit kardiovaskular (Neldawati *et al.* 2013).

Semua flavonoid menurut strukturnya merupakan turunan senyawa induk flavon. Flavonoid berupa senyawa yang larut dalam air. Karakter dari flavonoid adalah, flavonoid memiliki 15 atom karbon dengan 2 ikatan cincin aromatik, memiliki 11 kelompok (flavon, flavonol, flavan-3,4-diol, flavanon, flavanonol,

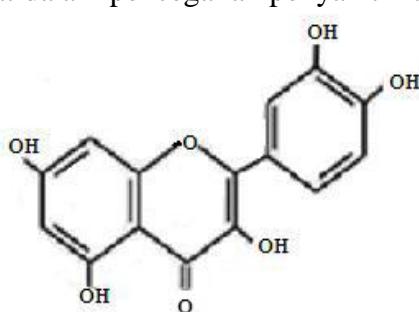
isoflavan, katekin, antosianin, auron, khalkon, dan dihidrokhalkon), memberikan rasa pahit dan warna kuning dalam organ (Fajrin *et al.* 2015). Asupan flavonol harian rata-rata telah dilaporkan menjadi 12,9 mg /hari. Flavonol termasuk rutin, quercetin, kaempferol, dan myricetin (Clark *et al.* 2015).

Rutin (ditemukan dalam jumlah tinggi dalam soba, buah jeruk, dan *Ruta graveolens*) memiliki gula rutinosa pada posisi 4. Semua rutin adalah bentuk glikosida dari quercetin (quercetin glikosida). Secara teknis, istilah quercetin harus digunakan untuk menggambarkan aglikon saja. Quercetin kadang digunakan secara umum untuk mengacu pada molekul tipe quercetin, termasuk glikosida (Gregory 2011).

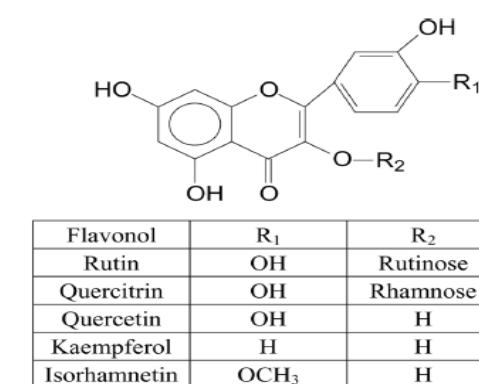
2.4.1. Manfaat Flavonoid

Flavonoid dalam ilmu farmasi berfungsi sebagai senyawa aktif antiradang, mengurangi rasa nyeri, antitumor, antivirus HIV, antidiare, antikeracunan hati, antijamur, antioksidan, mencegah penyempitan pembuluh darah, merangsang kekebalan dan antiborok atau bisul. Flavonoid dapat mencegah oksidasi LDL 20 kali lebih kuat daripada vitamin E. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik bagi radikal hidroksi dan superoksida serta melindungi membran lipid terhadap reaksi yang merusak (Astuti 2009).

Flavonoid, senyawa fenolik yang telah terbukti memiliki anti-inflamasi, antiviral, anti-karsinogenik, antitrombotik, antialergi dan hepatoprotektif (Batra & Sharma 2013). Seperti halnya flavonoid yang mencakup flavonon, flavon, flavonol, iso-flavonoid, antosianin, dan flavan, adalah zat fitokimia dengan efek antioksidan kuat dalam pencegahan penyakit manusia



Gambar 2.6. Struktur umum dari flavonoid (Neldawati *et al.* 2013).



Gambar 2.7. Struktur kimia dari lima flavonoid (golongan flavonol) (Tang *et al.* 2009).

seperti kanker, penyakit kardiovaskuler, beberapa penyakit patologis pada sistem pencernaan, bisul duodenal, alergi, kerapuhan vaskuler, dan infeksi virus dan bakteri (Posadas *et al.* 2008).

2.4.2. Flavonoid Daun Pepaya

Flavonoid (0,35g) berhasil diisolasi dari daun pepaya dengan metode yang diadopsi dan diperoleh hasil 0,23% dari hasil flavonoid yang telah diisolasi dari daun pepaya. Keberadaan flavonoid dalam ekstrak daun papaya meskipun hasilnya sangat rendah, masih cukup berarti karena merupakan antioksidan penting dan sangat efektif meski pada konsentrasi rendah (Musa 2015). Hasil kandungan fenolat dan flavonoid total ekstrak metanol dari daun pepaya masing-masing 210,6 dan 140,61 mg/g ekstrak (Raaman 2015). Rata-rata kadar fenolik total dari sampel daun pepaya yaitu $424,89 \pm 0,22$ mg GAE/100 gr berat kering. Rata-rata kadar flavonoid total dari sampel daun pepaya yaitu $333,14 \pm 11,02$ mg GAE/100 gr berat kering (Maisarah *et al.* 2013). Pada daun pepaya, kadar flavonoid total $9,09 \pm 0,01$ μg Qtn/mg, kadar fenolik total $815,29 \pm 0,48$ μg GAE/mg, DPPH IC₅₀ (aktivitas *scavenging* DPPH) $13,31 \pm 0,48$ mg/mL, FRAP activity IC₅₀ $13,54 \pm 0,71$ mg/mL (Zunjar *et al.* 2014).

Kadar flavonoid total dalam daun pepaya menempati posisi tengah diantara yang tertinggi (biji dan buah pepaya) dan yang terendah (akar dan batang tumbuhan pepaya), yaitu $9,09$ μg Qtn/mg (Zunjar *et al.* 2014). Salah satu jenis flavonoid golongan flavonol yaitu rutin. Daun California memiliki konsentrasi flavonoid lebih tinggi (0,73% w/w \pm 0,05) daripada daun Gandul (0,69% w/w \pm 0,08) meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena daun pepaya California memiliki massa dan berat jenis lebih tinggi dibandingkan dengan Gandul yang mana menyebabkan konsentrasi flavonoid yang lebih tinggi (Fajrin *et al.* 2015). Diantara senyawa yang diidentifikasi, dua asam organik yang diidentifikasi sebagai asam malat dan asam kuinat serta flavonol glikosida yang dikenal sebagai rutin dan karamel alkaloid telah dilaporkan sebelumnya pada daun dan buah *Carica papaya* (Afzan *et al.* 2012).

2.4.3. Metabolisme Flavonoid

Flavonoid yang tidak diserap di usus halus menuju ke usus besar. Ini tergantung pada struktur flavonoid, yaitu glikosida atau aglikon. Aglikon dapat dengan mudah diserap oleh usus halus, sedangkan flavonoid glikosida harus diubah menjadi bentuk aglikon. Mekanisme absorpsi menunjukkan bahwa flavonoid glikosida dihidrolisis oleh laktase phloridzin hidrolase (LPH), sebuah β -glukosidase di bagian luar tepi vili membran dari usus halus. Selanjutnya, aglikon terbebaskan dapat diserap di usus halus. Spesifitas substrat enzim LPH ini bervariasi secara signifikan pada berbagai glikosida (glukosida, galaktosida, arabinosida, xilosida, dan rhamnosida) flavonoid. Setelah penyerapan, flavonoid terkonjugasi di hati dengan glukuronidasi, sulfasi, atau metilasi atau dimetabolisme menjadi senyawa fenolik yang lebih kecil (Kumar & Pandey 2013).

Karena reaksi konjugasi ini, tidak ada aglikon flavonoid bebas yang dapat ditemukan dalam plasma atau urine, kecuali katekin. Flavonoid disekresikan dengan empedu di usus halus dan flavonoid yang tidak dapat diserap dari usus halus terdegradasi di usus besar oleh mikroflora usus yang juga memecah struktur cincin flavonoid (Kumar & Pandey 2013). Metabolisme flavonoid menjalani metabolisme extensif sebelum masuk ke sirkulasi sistemik. Flavonoid terserap terikat ke albumin dan diangkut ke hati melalui vena porta (Viskupicova *et al.* 2008).

Hati adalah organ penting yang bertanggung jawab untuk berbagai biotransformasi yang menyebabkan bentuk flavonoid terkonjugasi yang berbeda. Namun mukosa usus, ginjal dan jaringan lainnya adalah juga terlibat dalam metabolisme flavonoid. Reaksi transformasi metabolik yang paling melimpah dari flavonoid adalah oksidasi, reduksi, hidrolisis dan konjugasi dengan sulfat, glukuronat, atau metilasi-O. Reaksi ini secara signifikan mempengaruhi aktivitas antioksidan flavonoid dan interaksinya dengan protein. Reaksi konjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat merupakan jalur metabolismik yang paling umum untuk flavonoid. Usus kecil adalah bagian yang bertanggung jawab untuk glukuronidasi banyak flavonoid (Viskupicova *et al.* 2008).

2.5. Analisis Flavonoid

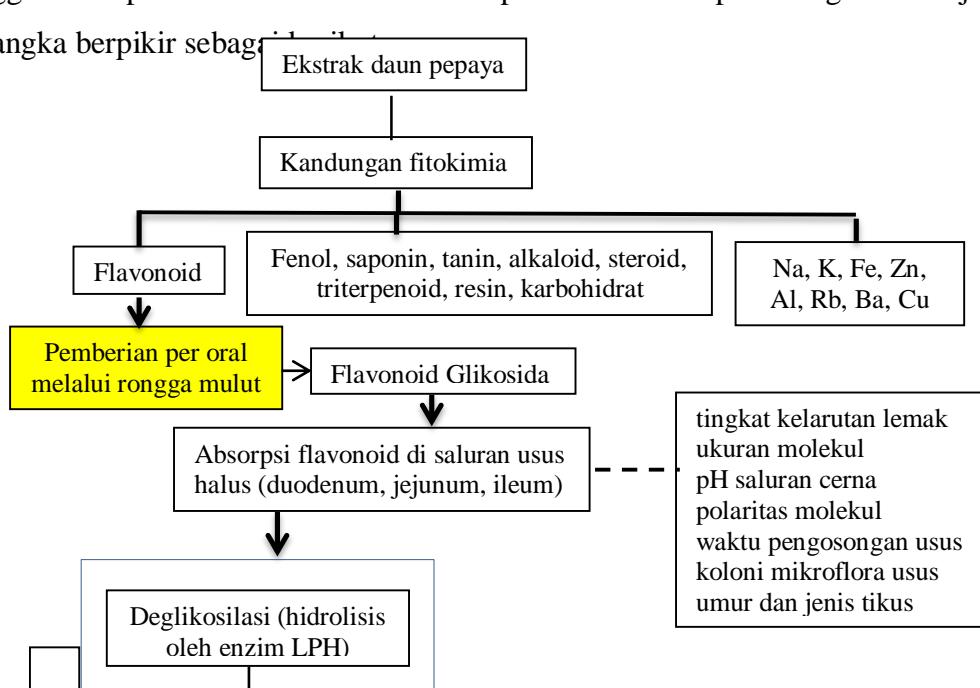
Spektrum flavonoid biasanya ditentukan dalam larutan dengan pelarut metanol atau etanol (Neldawati *et al.* 2013). Kontribusi utama metode HPLC saat

ini adalah mengembangkan metode ekstraksi sederhana dan program elusi gradien untuk mengurangi waktu berjalan dan mencapai spesifisitas dan sensitivitas yang memuaskan untuk rutin, quercitrin, quercetin, kaempferol, dan isorhamnetin pada saat bersamaan setelah pemberian ekstrak daun *Ginkgo biloba* secara intravena (Tang *et al.* 2009). *Reverse phase high-performance liquid chromatography* (HPLC) dengan deteksi sinar UV telah menjadi metode yang paling banyak digunakan untuk analisis flavonol karena RP-HPLC ini memiliki kromofor (pembawa warna) yang kuat (Tang *et al.* 2009).

Semua metode yang bertujuan untuk penetapan flavonoid tertentu dan senyawa metabolitnya menjadi topik terbaru dalam bioanalisis, untuk menganalisis kadar flavonoid tertinggi dalam sampel dan flavonoid lain (berbeda) pada satu waktu, dengan tujuan tambahan untuk memperpendek waktu preparasi sampel dan analisis (Szultka *et al.* 2013). Identifikasi senyawa flavonoid dalam daun pepaya dilihat dari hasil isolat yang didapatkan dari kromatografi kolom, dianalisis dan diidentifikasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis dan spektrofotometri inframerah (Dewi *et al.* 2014). HPLC secara luas digunakan untuk memisahkan dan menganalisis flavonoid, terdapat beberapa literatur yang melaporkan pemisahan luteolin 7-glukosida, rutin, apigenin-7-glukosida, quercetin dan baicalein dalam plasma darah dengan HPLC (Sepulveda *et al.* 2016).

2.6. Kerangka Berpikir

Ekstrak daun pepaya mengandung flavonoid setelah pemberian per oral mengalami fase absorpsi. Mekanisme penyerapan flavonoid kedalam plasma hingga mencapai fase ekskresi berdasarkan pustaka diatas dapat dirangkum menjadi kerangka berpikir sebagai berikut:



BAB 5

PENUTUP

5.1. Simpulan

Profil farmakokinetik kadar flavonoid ekstrak daun pepaya yang diberikan per oral dalam plasma darah tikus mencapai kadar puncak (C_{max}) pada jam ke-4 (T_{max}) yaitu 0,026 mg/ml dan waktu paruh ($t_{1/2}$) 94,683 jam. Area dibawah kurva (AUC) yang menunjukkan kadar flavonoid plasma diperoleh 0,362 mg jam/ml. Berdasarkan data kadar flavonoid ekstrak daun pepaya dalam plasma, diperoleh nilai kecepatan absorpsi (Ka) 0,017 mg/jam dan kecepatan eliminasi (K) 0,0073 mg/jam. Perbandingan nilai Ka dan K menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya diabsorpsi lebih cepat dan tereliminasi dari tubuh lebih lama.

5.2. Saran

Perlu adanya penambahan serial waktu sebelum menit ke-30 dan sesudah jam ke-24 untuk mengetahui batas konsentrasi akhir paling rendah yang telah mencapai *clearance*. Perlu dilakukan penelitian pada subjek manusia sebagai rujukan untuk aplikasi pada manusia. Penelitian kedepan diperlukan data toksisitas ekstrak daun pepaya dan uji pre-klinik pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- A'yun Q & Laily AN. 2015. Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. *Prosiding Seminar Nasional Konservasi dan Pemanfaatan Sumber Daya Alam*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Adachukwu IP, Ann OO, Faith EU. 2013. Phytochemical Analysis of Paw-Paw (*Carica papaya*) Leaves. *Int. J. Lifesc. Bt & Pharm. Research*, 2(3): 347-351.
- Afzan A, Abdullah NR, Halim SZ, Rashid BA, et al. 2012. Repeated Dose 28-Days Oral Toxicity Study of *Carica papaya* L. Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. *Molecules*, 17: 4326-4342.
- Andriani R, Nashrianto H, Aminingsih T. 2016. Potensi Aktivitas Antioksidan dan Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L*) Menggunakan *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS). Artikel. Universitas Pakuan: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
- Ansah C, Appiah JA, Mensah KB, et al. 2016. Aqueous Leaf Extract of *Carica papaya* (Caricaceae) Linn. Causes Liver Injury and Reduced Fertility in Rats. *Int. J. of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 8(2): 261-265.
- Astuti, SD. 2009. *Efek Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (Carica papaya, Linn.) terhadap Aktivitas Ast & Alt Pada Tikus Galur Wistar Setelah Pemberian Obat Tuberkulosis (Isoniazid & Rifampisin)*. Skripsi. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
- Batra P & Sharma AK. 2013. Anti Cancer Potential of Flavonoids: Recent Trends and Future Perspective. *Biotech*, 3(6): 439-459.
- Begum, Mahmuda. 2014. Phytochemical and Pharmacological Investigation of *Carica Papaya* Leaf. Aftabnagar, Dhaka: Department of Pharmacy Eastwest University.
- Berger LM, Wein S, Blank R, Metges CC, Wolffram S. 2012. Bioavailability of the flavonol quercetin in cows after intraruminal application of quercetin aglycone and rutin. *J. Dairy Science*, 95: 5047–5055.
- Biasutto L, Marotta E, Garbisa S, Zoratti M, et al. 2010. Determination of Quercetin and Resveratrol in Whole Blood—Implications for Bioavailability Studies. *Molecules*, 15: 6570-6579.
- Boyle SP, Dobson VL, Duthie SJ, Hinselwood DC, Kyle JAM, Collins AR. 2009. Bioavailability and Efficiency of Rutin as an Antioxidant: A human Supplementation Study. *Eur J Clin Nutr*, 54: 774–82.

- Clark JL, Zahradka P, Taylor CG. 2015. Efficacy of flavonoids in the management of high blood pressure. *Nutrition Reviews*, 0(0): 1-24.
- Dayanti R & Suyatno. 2012. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Bagian Batang Tumbuhan Paku (*Nephrolepis radians*). *UNESA Journal of Chemistry*, 1(1).
- Fajrin A & Tunjung WAS. 2015. The Flavonoids Content in Leaves and Fruits of Papaya (*Carica papaya L.*) var. California and var. Gandul. Prosiding. *The 3rd International Conference on Biological Science*, 2: 154-158.
- FAOSTAT. 2009. Food and Agriculture Organization of the United Nations Statistical database. Tersediadi <http://faostat.fao.org/site/567/default.aspx> [diakses 20 Mei 2017].
- Gabrielsson J, Meibohm B and Weiner D. 2015. Pattern Recognition in Pharmacokinetic Data Analysis. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 6(6): 1-17.
- Ghasemzadeh A, Jaafar HZE, Rahmat A. 2010. Antioxidant Activities, Total Phenolics and Flavonoids Content in Two Varieties of Malaysia Young Ginger (*Zingiber officinale Roscoe*). *Molecules*, 15: 4324-4333.
- Gregory ND. 2011. Monograph: Quercetin. *Alternative Medicine Review*. 16(2): 172-194.
- Halim SZ, Abdullah NR, Afzan A, et al. 2011. Acute toxicity study of *Carica papaya* leaf extract in Sprague Dawley rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5: 1867-1872.
- Hollman PCH. 2004. Absorption, Bioavailability, and Metabolism of Flavonoids. *Pharmaceutical Biology*, 42(Supplement): 74–83.
- Islam S, Hasan J, Ahasan F, Eva EO. 2016. Effect of aqueous extract of *Carica papaya* leaves on blood glucose level in streptozotocin induced diabetic rats. *Adv. Biomed. Pharma*, 3(5): 288-292.
- Kafkas EE, Gunes, & Gubbuk H. 2012. Physicochemical characteristics and fatty acid composition of four papaya cultivars grown under plastic greenhouse conditions. *Korean J. Hortic. Sci. Technol*, 30: 363–370.
- Kala CP. 2012. Leaf juice of *Carica papaya* (L.) A remedy of dengue fever. *Medicinal Aromatic Plants*, 1(6): 1-2.
- Kanimozhi S. 2016. Oral Administration of a Flavanoid Quercetin in Rat Plasma on Bioavailability Study Analysis by HPLC. *Life Science Archives (LSA)*, 2(2): 508-513.
- Katzung, B.G. 2007. *Basic and Clinical* McGilveray, I. J., & Mattock, G. L. 1972. Some Factors Affecting the Absorption of Paracetamol. *J. Pharm. Pharmacy*, 24: 615-619.

- Kawai Y, Saito S, Nishikawa T, Ishisaka A, et al. 2009. Different Profiles of Quercetin Metabolites in Rat Plasma: Comparison of Two Administration Methods. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 73(3): 517–523.
- Kumar S & Pandey AK. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The ScientificWorld Journal*, 1-16.
- Mahatriny NN, Payani NPS, Oka IBM, Astuti KW. 2013. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) yang Diperoleh dari Daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali. Artikel. Bali: Universitas Udayana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
- Maisarah AM, Nurul AB, Asmah R, Fauziah O. 2013. Antioxidant analysis of different parts of *Carica papaya*. *International Food Research Journal*, 20(3): 1043-1048.
- Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A and Rémesy C. 2011. Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans: Review of Bioavailability Studies. *Am J Clin Nutr*, 81(suppl): 230S–42S.
- Muharni, *et.al.* 2013. Efek Penggunaan Suplemen Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) dan Angkak (*Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Trombosit pada Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat.
- Mukherjee, PK. 2015. *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine 1st Edition*. Brazil: Elsevier.
- Musa YM. 2015. Isolation and Purification Of Flavonoids from The Leaves of Locally Produced *Carica papaya*. *Int. J. of Sci. & Tech. Research*, 4(12): 262-264.
- Neldawati, Ratnawulan, Gusnedi. 2013. Analisis Nilai Absorbansi dalam Penentuan Kadar Flavonoid untuk Berbagai Jenis Daun Tanaman Obat. *Pillar Of Physics*, 2: 76-83.
- Nisar A, Hina F, Ayaz, M, Bilal HA, et al. 2011. Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1: 330–333.
- Nugrahaningsih WH, Lisdiana, Purwantoyo E. 2017. Mineral and electrolyte analysis of *Manihot utilissima* and *Carica papaya* Leaves: a Prospect of Anti hypotension Agent. *Proceeding The 2nd International Conference on Herbal and Traditional Medicine*, 2: 121-126.
- Otsuki N, Dang NH, Kumagai E, Kondo A, Iwata S, et al. 2010. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J. Ethnopharmacol*, 127: 760-767.
- Owolabi MA, Adeniji EA, Oribayo OO, Akindelhin OE. 2013. Effects of *Vernonia amygdalina* Aqueous Leaf Extract on the Pharmacokinetics of Nifedipine in Rabbits. *J. of. Pharm and Phytochem*, 2(1): 55-65.

- Patil T, Patil S, Patil A, Patil S. 2014. *Carica papaya* Leaf Extracts—An Ethnomedicinal Boon. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 6(2): 260-265.
- Pham HNT, Nguyen VT, Vuong QV, Bowyer MC, et al. 2015. Effect of Extraction Solvents and Drying Methods on the Physicochemical and Antioxidant Properties of *Helicteres hirsuta* Lour. Leaves. *Technologies*, 3: 285-301.
- Posadas LRI, Ballester AC, Abadía MR, et al. 2008. Effect of flavonoids on rat splenocytes, a structure-activity relationship study. *Biochem. Pharmacol*, 76: 495–506.
- Raaman N. 2015. Thin Layer Chromatographic Analysis and Antioxidant Activities of Methanol Extract of Leaves of *Carica papaya* L. *Int. J. Adv. In Pharm., Biol. and Chemical*, 4(2): 414-423.
- Rojop IEJ, Zarate CAT, Dominguez DEA, et al. 2014. Phytochemical screening and hypoglycemic activity of *Carica papaya* leaf in streptozotocin-induced diabetic rats. *Rev Bras Farmacogn*, 24: 341-347.
- Rowe, Philip. 2012. *Pharmacokinetics*. Paris: Philip Rowe & Ventus Publishing ApS.
- Saeed F, Arshad MU, Pasha I, Naz R, Batool, et al. 2014. Nutritional And Phyto-Therapeutic Potential Of Papaya (*Carica Papaya* Linn.): An Overview. *International Journal of Food Properties*, 17: 1637–1653.
- Sesink AL, Arts IC, Faassen-Peters M, Hollman PC. 2003. Intestinal Uptake of Quercetin-3-Glucoside in Rats Involves Hydrolysis by Lactase Phlorizin Hydrolase. *J Nutr.*, 133(3):773–6.
- Setyawati, NF. 2015. *Dasar-Dasar Farmakologi Keperawatan*. Yogyakarta: Binafsi Publisher.
- Shargel Leon & Yu Andrew BC. 2012. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 7th Edition*. New York: McGrawHills Education.
- Shehata AN, Mahmoud AE, Abdou HM. 2014. Quantification of Total Phenolic and Total Flavonoid Contents in Extracts of Some Egyptian Green Leaves and Estimation of Antioxidant Activity. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci*, 5(6): 266-273.
- Sihabuddin M, Maria A, Flourisa JS, Pramesti B, Musta'in S, Radjaram A, Aucky H dan Bambang Prajogo EW. 2011. Penetapan Parameter Farmakokinetika Gendarusin A Dalam Urin Subyek Pria Setelah Pemberian Sediaan Ekstrak Etanol Daun *Justicia Gendarussa* Burm. F. *Jurnal Medika Planta*, 1(4): 59-68.
- Somayaji Y, Vidya V, Visakh R, Shetty J, Peter AJ & Sucheta KN. 2016. Radioprotective effects of diallyl disulphide and *Carica papaya* (L.) leaf extract in electron beam radiation induced hematopoietic suppression. *Cogent Biology*, 2: 1-14.

- Szultka M, Papaj K, Rusin A, Szeja W, Buszewski B. 2013. Determination of flavonoids and their metabolites by chromatographic techniques. *Trends in Analytical Chemistry*, 13: 1-16.
- Tang DQ, Yin Xiao-xing, Zhang Zun-jiang, Gao YY, Wei Ya-qin, Chen YG, Han Lin. 2009. Gradient HPLC-DAD for the Simultaneous Determination of Five Flavonoids in Plasma After Intravenously Administrated *Ginkgo biloba* Extract and its Application in the Study of Pharmacokinetics in Rats. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 32 (1): 2065–2079.
- Tarkang PA, Agbor GA, Armelle TD, Yamthe TLR, David K, Ngadena YSM. 2012. Acute and Chronic Toxicity Studies of the aqueous and ethanol leaf extracts of *Carica papaya* Linn in Wistar rats. *J. Nat. Prod. Plant Resource*, 2(5): 617-627.
- Tjitraresmi A, Runadi D, Ferdiansyah F, Halimah E, Wicaksono AD, Ardhya D. 2016. Potensi Kombinasi Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L), Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai Obat Herbal untuk Demam Berdarah. *Farmaka*, 14(2): 1-17.
- Vaishali M & Shukla RN. 2014. Comparative Study of *Carica papaya* Linn. Leaves with Synthetic Drug Diclofenac Sodium for Its Anti-Inflammatory Activity. *Int. J. Curr.Res.Chem.Pharma.Science*, 1(10): 115–119.
- Viskupicova J, Ondrejovic M, Sturdik E. 2008. Bioavailability and metabolism of flavonoids. *Journal of Food and Nutrition Research*, 47(4): 151-162.
- Wang Q, Bao B, Chen Y, Dai N. 2013. Simultaneous Determination of Six Flavonoids in Rat Plasma by High-Performance Capillary Electrophoresis and Its Application to a Pharmacokinetic Study. *Journal of Food and Drug Analysis*, 21: 369-375.
- Watson, DG. 2010. *Analisis Farmasi Buku Ajar Untuk Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia Farmasi Edisi 2*. Diterjemahkan oleh Winny RS, S.Si. Apt. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Wijayanti AD, Hakim L, Widiyono I, Irianti T. 2010. Penentuan Efektifitas Oksitetrasiklin Melalui Parameter Farmakokinetik/Farmakodinamik pada Plasma dan Jaringan Ayam Broiler. *Jurnal Veteriner*, 11(2): 119-125.
- Yang ZQ, Cao Xu, Wei Y, Zhang WQ, Zhao M, Duan J. 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.
- Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. 2014. *Carica papaya* Linn: An Overview. *International Journal of Herbal Medicine*, 2 (5): 01-08.
- Zunjar V, Mammen D, Trivedi BM. 2014. Antioxidant activities and phenolics profiling of different parts of *Carica papaya* by LCMS-MS. *Natural Product Research*, 20: 1-3.