

## EFEK ANTI HIPERURESEMIA EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI KULIT BUAH PEPAYA (*Carica papaya L*)

<sup>1</sup>Danang Raharjo\*, <sup>2</sup>Dwi Bagus Pambudi,

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Duta Bangsa Surakarta,  
danang\_raharjo@udb.ac.id

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan,  
dwibagus598@umpp.ac.id

\*Penulis Korespondensi

### ABSTRAK

Hiperuresemia merupakan keadaan kadar asam urat dalam darah melebihi normal ( $> 7,0$  mg/dL). Pada stadium lanjut, hiperuresemia menyebabkan kerusakan sendi dan penyakit gout/pirai. Pepaya merupakan tanaman buah yang tersebar luas di seluruh Indonesia. Kulit buah pepaya dianggap sebagai limbah dan kurang bermanfaat. Kulit pepaya mengandung senyawa metabolit sekunder meliputi alkaloid, fenolik, tanin, saponin, dan flavonoid yang dapat digunakan sebagai antioksidan, hiperglikemik, antimikroba dan obat cacing. Pengobatan asam urat dengan menggunakan kulit buah pepaya sampai sekarang belum diteliti. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas penghambatan xantin oksidase ekstrak etanol dan fraksi kulit buah pepaya secara *in vitro*. Proses penelitian diawali dengan ekstraksi kulit buah pepaya (*Carica papaya L*) dengan etanol 96 %, selanjutnya proses faraksinasi menggunakan metode partisi cair-cair dengan corong pisah. Pengujian penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase secara *in vitro* menggunakan spektrofotometer UV/VIS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol, fraksi etanol, fraksi etil asetat dan fraksi heksane menunjukkan aktivitas penghambatan enzim xantin oksidase dengan nilai  $IC_{50}$  masing-masing sebesar  $187,558 \pm 20,862$ ;  $56,755 \pm 3,821$ ;  $48,543 \pm 1,440$  dan  $110,213 \pm 15,577$  ppm.

**Kata Kunci :** *Carica papaya*, Xantin oksidase, Antihiperuresemia

### ABSTRACT

Hyperuresemia is a condition where uric acid levels in the blood exceed normal ( $> 7.0$  mg/dL). In advanced stages, hyperuricemia causes joint damage and gout. Papaya is a fruit plant that is spread throughout Indonesia. Papaya peel is considered as waste and less useful. Papaya peel contains secondary metabolites including alkaloids, phenolics, tannins, saponins, and flavonoids that can be used as antioxidants, hyperglycemic, antimicrobial and anthelmintic. Treatment of gout using papaya fruit peel has not been studied until now. The purpose of this study was to determine the inhibitory activity of xanthine oxidase ethanol extract and papaya peel fraction *in vitro*. The research process begins with the extraction of papaya skin (*Carica papaya L*) with 96% ethanol, then the process of farccination using the liquid-liquid partition method with a separating funnel. *In vitro* test of xanthine oxidase activity inhibition using UV/VIS spectrophotometer. The results showed that the ethanol extract, ethanol fraction, ethyl acetate fraction and hexane fraction showed inhibitory activity of the xanthine oxidase enzyme with  $IC_{50}$  values of  $187.558 \pm 20.862$ ;  $56.755 \pm 3.821$ ;  $48.543 \pm 1.440$  and  $110.213 \pm 15.577$  ppm.

**Keywords:** *Carica papaya*, Xanthine oxidase, Antihyperuresemia

### PENDAHULUAN

Pesatnya perkembangan ilmu dan teknologi berdampak pada perubahan pola hidup manusia menjadi serba instan. Perubahan pola hidup berdampak pada perubahan pola penyakit dari penyakit infeksi mengarah pada penyakit degeneratif (Tintingon dan Bodhi, 2014). Salah satu jenis penyakit degeneratif adalah hiperuresemia atau lebih dikenal dengan asam urat.

Hiperuresemia merupakan keadaan dimana kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal (pria 7,0 mg/dL, wanita 6,0 mg/). Asam urat merupakan produk akhir proses metabolisme purin yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Pada keadaan normal asam urat diangkut oleh darah menuju ginjal untuk diekskresi melalui urin (Ferani et al, 2014). Tingginya kadar asam urat akan disimpan dalam sendi dan mengendap menjadi kristal monosodium urat. Endapan kristal monosodium urat dalam sendi selanjutnya akan membentuk tophi dengan ujung tajam

seperti jarum sehingga mengakibatkan kerusakan dan radang sendi (Manampiring 2017). Hiperurisemia pada stadium lanjut dapat mengakibatkan penyakit gout atau pirai (penyakit pada sendi yang menyebabkan kerusakan dan sendi), batu ginjal, kerusakan ginjal, dan hipertensi (Juwita et al, 2017).

Gout atau pirai merupakan salah satu penyakit yang dapat mempengaruhi aktivitas kehidupan lebih dari 1 % orang dewasa di dunia. Penyakit ini menyerang persendian manusia sehingga menyebabkan rasa sakit, hangat dan bengkak serta keruakan pada persendian (Sari dan Isbandiyah, 2016). Berdasarkan catatan WHO sekitar 335 juta orang didunia terkena gout. Di Indonesia prevalensi penyakit hiperusemia sekitar 22,9% dan terus meningkat seiring meningkatnya taraf hidup (Annissa dan Sumiwi, 2106).

Pepaya merupakan tanaman buah sudah lazim dikenal dan tersebar luas di seluruh wilayah Indonesia. Buah pepaya merupakan buah yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia karena kandungan gizi yang tinggi dan harganya yang murah. Daun pepaya banyak dimanfaatkan sebagai sayur serta jamu untuk menambah nafsu makan dan meningkatkan produksi air susu (lactagoga) (Nurviani, 2014). Biji buah pepaya sering dimanfaatkan sebagai obat cacic baik pada manusia maupun pada hewan ternak (Purwaningdyah, 2014). Arsyiyanti et al., 2013 melaporkan pemberian jus biji pepaya dapat menurunkan kadar asam urat darah pada tikus.

Kulit buah pepaya yang selama ini dianggap limbah dan kurang dimanfaatkan oleh masyarakat. Berdasarkan penelitian Santos, et al., 2014 kandungan vitamin C dan senyawa fenolik dalam kulit buah pepaya digunakan sebagai antioksidan, tabir surya dan antiinflamasi. Masyarakat Papua Nugini memanfaatkan tumbukkan kulit buah pepaya untuk mengatasi ruam kulit, gatal, terbakar sinar matahari dan menghilangkan noda hitam pada wajah (Marliani et al., 2015). Sama seperti buah pepaya kulit buah pepaya dapat digunakan sebagai antibakteri, antioksidan, anti inflamasi, anti hipertensi, anti ulcer dan anti diabetes (Hidayati et al., 2020). Pada penelitian Santos et al., 2014 melaporkan kandungan senyawa fenolik dan vitamin C kulit pepaya lebih tinggi dibanding dengan biji pepaya sehingga mempunyai daya anti oksidan yang lebih tinggi. Kandungan kimia kulit buah pepaya tidak berbeda jauh dengan buah pepaya meliputi protein, lemak, serat, vitamin C, tiamin, riboflavin, niasin, karoten, asam amino, asam sitrat dan asam malat (Siddique et al., 2018). Selain itu kulit buah pepaya juga mengandung  $\beta$ -carotene, violaxanthin, lycopene, flavonoid, fenolik, steroid, tanin, saponin dan terpenoid (Rodrigo dan Perera, 2018).

Berdasarkan penelitian tersebut, mendorong peneliti untuk mengkaji lebih lanjut mengenai khasiat ekstrak etanol dan fraksi kulit buah pepaya sebagai anti hiperurisemia. Data diperoleh dengan mengukur nilai  $IC_{50}$  ekstrak etanol dan fraksi kulit buah pepaya.

## **MATERIAL DAN METODE**

### **Alat**

Spektrofotometer UV/VIS, bejana maserasi, rotary evaporator, corong pisah, dan alat gelas lainnya

### **Bahan**

Serbuk kulit pepaya, etanol 96 %, aquades, etil asetat, heksane, dapar fosfat pH 7,5 0,05M, HCl 1N, substrat ksantin, enzim ksantin oksidase, DMSO 1%.

### **Uji Fitokimia**

Sampel ekstrak dibagi dalam 5 tabung reaksi. Uji alkaloid dilakukan dengan penambahan pereaksi Dragendorff, uji flavonoid dilakukan dengan penambahan serbuk Mg dan HCl pekat, uji steroid dan triterpenoid dengan penambahan pereaksi Liebermann-Burchard, uji fenolik dengan penambahan larutan  $FeCl_3$ , uji saponin dengan cara penambahan air panas kemudian dikocok kuat.

### Metode Uji Antihiperuresemia Secara Invitro

Sebanyak 1 mL larutan uji tambahkan 2,9 mL dapar fosfat pH 7,5 0,05 M, kemudian ditambahkan 2 mL larutan substrat ksantin 0,15 mM, pra inkubasi pada suhu 25°C selama 15 menit, lalu ditambahkan 0,1 mL larutan ksantin oksidase dan diinkubasi pada suhu 25°C selama 30 menit lalu segera ditambahkan 1 mL HCl 1 N untuk menghentikan reaksi. Ukur absorbansi pada panjang gelombang maksimal. Hitung persen penghambatan aktivitas ksantin oksidase dengan menggunakan persamaan:

$$\text{Percent inhibition} = \left\{ \frac{(A - B) - (C - D)}{(A - B)} \right\} \times 100$$

Dimana :

A : Absorbansi tanpa sampel

B : Absorbansi kontrol tanpa sampel dan enzim

C : Absorbansi sampel

D : Absorbansi kontrol tanpa enzim.

Nilai IC<sub>50</sub> dihitung menggunakan rumus persamaan regresi linier antara konsentrasi versus % penghambatan. Aktivitas inhibisi dinyatakan dengan *Inhibition Concentration* 50% (IC<sub>50</sub>) yaitu konsentrasi sampel yang dapat menghambat kerja enzim ksantin oksidase sebanyak 50%. Nilai IC<sub>50</sub> didapatkan dari nilai x setelah mengganti y = 50.

Tabel 1. Tabel Perlakuan Sampel Dalam Pengujian Antihiperuresemia Secara Invitro.

Bahan	Volume (mL)			
	Sampel	Kontrol Sampel	Blanko	Kontrol blanko
Larutan ekstrak (300, 200, 100, 50, dan 5 ppm)	1	1	-	-
Larutan fraksi (50, 25, 10, 5, 1 ppm)	1	1	-	-
Larutan allopurinol (0,625, 1,25, 2,5, 5, dan 10 ppm)	1	1	-	-
Dapar fosfat pH 7,5 0,05 M	2,9	2,9	3,9	3,9
Substrat Ksantin 0,15 mM	2	2	2	2
Inkubasi selama 15 menit suhu 25°C				
Larutan ksantin oksidase	0,1	-	0,1	-
Dapar fosfat pH 7,5 0,05M	-	0,1	-	0,1
Diinkubasi 25°C selama 30 menit				
HCl 1N	1	1	1	1

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah serbuk kulit buah pepaya jenis californica yang didapatkan serta dideterminasi dari Matera Medika Batu Malang. Ekstraksi dilakukan dengan metode meserasi dengan merendam sebanyak 1 kg serbuk kulit buah pepaya dengan pelarut etanol 96 % dan menghasilkan ekstrak kental dengan rendem sebanyak 11,6 %. Tahap selanjutnya dilakukan skrining fitokimia untuk mengetahui kandungan senyawa dalam ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya L*) dengan menggunakan uji tabung. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol kulit buah pepaya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya (*Carica Papaya. L*)

No	Golongan Senyawa	Hasil
1	Alkaloid	+
2	Steroid	-
3	Terpenoid	+

No	Golongan Senyawa	Hasil
4	Flavonoid	+
5	Fenolik	+
6	Saponin	+
7	Tanin	+

Dari hasil skrining fitokimia yang telah dilakukan didapatkan hasil ekstrak etanol kulit buah pepaya mengandung senyawa golongan alkaloid, terpenoid, fenolik, saponin dan tanin. Proses fraksinasi dilakukan dengan metode partisi cair-cair dengan menggunakan pelarut etanol, etil asetat dan heksane.

Prinsip pengukuran uji efek penghambatan enzim xantin oksidase adalah mengukur jumlah asam urat yang terbentuk pada reaksi yang dikatalis oleh xantin oksidase (Rinayanti et al., 2016). Uji penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase dilakukan terhadap ekstrak etanol, fraksi etanol, fraksi etil asetat, fraksi heksane kulit buah pepaya dan allopurinol dengan menggunakan varian konsentrasi. Pengujian dengan berbagai varian konsentrasi ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasiekstrak maupun fraksi terhadap peningkatan daya hambat terhadap aktivitas enzim xantin oksidase. Sebelum pengujian dilakukan, perlu adanya optimasi panjang gelombang yang bertujuan untuk menentukan kondisi optimum dan uji aktivitas xantin oksidase terhadap sampel. Optimasi dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm, dan didapatkan hasil dari optimasi panjang gelombang maksimum 281,5 nm. Selain itu juga dilakukan pengamatan aktivitas enzim tanpa penambahan sampel (blanko) untuk mengetahui pengaruh sampel terhadap aktivitas penghambatan enzim dan diamati tanpa penambahan enzim (sampel kontrol dan blanko kontrol) sebagai faktor koreksi.

Hasil pengujian penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase allopurinol sebagai standar pembanding menunjukkan bahwa allopurinol memiliki efek penghambatan aktivitas xantin oksidase dengan nilai  $IC_{50}$   $0,28 \pm 2,162$  ppm. Allopurinol berperan sebagai inhibitor kompetitif yang memiliki struktur menyerupai substrat. Allopurinol juga diketahui memiliki afinitas puluhan kali lebih kuat terhadap enzim xantin oksidase dibandingkan xantin sehingga apabila dalam lingkungan terdapat inhibitor ini bersama-sama dengan xantin (substrat), maka allopurinol yang akan lebih bereaksi dengan enzim xantin oksidase membentuk produk (oksipurinol) dibandingkan dengan substratnya sendiri sehingga aktivitas enzim xantin oksidase akan menurun dan asam urat yang terbentuk juga sedikit (Stryer, 2000).

Hasil pengukuran penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase pada sampel menunjukkan hasil sebagai berikut. Ekstrak etanol diperoleh nilai  $IC_{50}$  sebesar  $187,558 \pm 20,862$  ppm, fraksi larut etanol diperoleh nilai  $IC_{50}$  sebesar  $56,755 \pm 3,821$  ppm, fraksi larut etil asetat diperoleh nilai  $IC_{50}$  sebesar  $48,543 \pm 1,440$  ppm dan fraksi larut heksane diperoleh nilai  $IC_{50}$  sebesar  $110,213 \pm 15,577$  ppm. Dari hasil pengujian menunjukkan fraksi larut etil asetat mempunyai nilai  $IC_{50}$  terendah yaitu  $48,543 \pm 1,440$  ppm.

Efek penghambatan enzim xantin oksidase disebabkan sampel mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid sama seperti allopurinol sebagai inhibitor kompetitif yang bekerja dengan cara berkompetisi dengan substrat xantin untuk berikatan dengan sisi aktif enzim (Patcher, et al., 2006). Gugus C-5 dan C-7 dihidrosil di cincin A flavonoid memiliki gugus yang mirip dengan xantin oksidase sehingga dapat menurunkan kadar asam urat (Van Hoorn, et al., 2002). Selain itu Owen dan Johns, 1999 melaporkan golongan senyawa fenolik, tanin dan flavonoid berpotensi menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Hasil uji penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase ekstrak etanol, fraksi kulit buah pepaya dan allopurinol dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Xantin Oksidase Ekstrak Etanol, Fraksi Kulit Buah Pepaya Dan Allopurinol.

No	Sampel	Hasil IC <sub>50</sub> (ppm)
1	Allopurinol	0,28 ± 2,162
2	Ekstrak Etanol	187,558 ± 20,862
3	Fraksi Etanol	56,755 ± 3,821
4	Fraksi Etil asetat	48,543 ± 1,440
5	Fraksi Heksane	110,213 ± 15,577

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya L*) mengandung senyawa golongan alkaloid, terpenoid, fenolik, saponin dan tanin. Dari hasil uji penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase ekstrak etanol, fraksi etanol, fraksi etil asetat dan fraksi heksane menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> sebesar masing-masing sebesar 187,558 ± 20,862; 56,755 ± 3,821; 48,543 ± 1,440 dan 110,213 ± 15,577 ppm.

## DAFTAR PUSTAKA

- Annisa, S & Sumiwi, S, A, 2017, 'Aktivitas Antihiperurisemia Beberapa Tanaman Di Asia: Article Review', *Farmaka* 15: 153–66.
- Arsyiyanti, C, Syaquy, A & Tjahjono, K, 2013, 'Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica Papaya Linn.*) Terhadap Kadar Asam urat Tikus Sprague Dawley Dislipidemia (Doctoral dissertation, Diponegoro University).
- Ferani, C, Siti, M & Evi, U, U., 2014, 'Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak N-Heksana, Etil Asetat, Dan Etanol 70% Daun Tempuyung (*Sonchus Arvensis L.*) Pada Mencit Jantan Hiperurisemia', *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 2 (no. 2), Mei 2014 2(2): 205–10.
- Hidayati, T, K, Susilawati, Y & Muhtadi, A, 2020, 'Kegiatan Farmakologis Dari Berbagai Bagian *Carica papaya Linn.* Ekstrak: Buah, Daun, Benih, Uap, Kulit Dan Akar', *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2(3), 211-226.
- Juwita, S, Saleh, C & Saibun, S, 2017, 'Uji Aktivitas Antihiperurisemia Dari Daun Hijau Tanaman Pucuk Merah (*Syzygium Myrtifolium Walp.*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus Musculus*)', *Jurnal Atomik.*, 2017, 02 (1) hal 162-168: 86–92.
- Manampiring & Aaltje E, 2017, 'Hiperurisemia Dan Respons Imun', *Jurnal Biomedik* 3(2): 102–10.
- Marliani, L, Velayanti, R & Roni, A, 2015, 'Aktivitas antioksidan dan tabir surya pada ekstrak kulit buah pepaya (*Carica papaya L.*)', *Prosiding SNaPP: Kesehatan (Kedokteran, Kebidanan, Keperawatan, Farmasi, Psikologi)*, 1(1), 319-324.
- Nurviani, N, Bahri, S & Sumarni, N, K, 2014, 'Ekstraksi dan karakterisasi pektin kulit buah pepaya (*Carica papaya l.*) Varietas cibinong, jinggo dan semangka', *Natural Science: Journal of Science and Technology*, 3(3).
- Owen, P, L & Johns, 1999, 'Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout', *J. Ethnopharmacol.*, 64: 149-160.
- Patcher, P, Nivorozhkin, A, & Szabo, C, 2006, 'Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol', *Pharmacol Rev* 2006; 58: 87–114.
- Purwaningdyah, Y, G, Widyaningsih, T, D & Wijayanti, N, 2014, 'Efektivitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Sebagai Antidiare Pada Mencit Yang Diinduksi *Salmonella typhimurium*', *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(4).
- Rinayanti, A, Rahayu, S & Syachfitri, R, 2016, 'Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase secara In-Vitro oleh Isolat 6,4'-Dihidroksi-4-Metoksibenzofenon – 2 – O – β – D Glukopiranosida (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>) yang Diisolasi dari Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl)', *Phatm Sci Res*, 3(1), 1-11.

- Rodrigo, U, D & Perera, B, G, K, 2018, 'Important biological activities of papaya peel extracts and their importance in formulation of a low cost fish feed to enhance the skin colour and the healthiness of guppies', *International Journal of Scientific and Research Publications (IJSRP)*. 8. 10.29322/IJSRP.8.12.2018.p8490.
- Sari, N, P, Isbandiyah & Bambang, W, 2016, 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Anggur (*Vitis vinifera*) Terhadap Kadar Serum Asam Urat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) Model Hiperurisemia', *Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Malang* 12: 102-6.
- Siddique, S, Nawaz, S, Muhammad, F, Akhtar, B & Aslam, B, 2018, 'Phytochemical screening and in-vitro evaluation of pharmacological activities of peels of *Musa sapientum* and *Carica papaya* fruit', *Natural product research*, 32(11), 1333-1336.
- Tintongon, Riska, C & Widdhi, B, 2014, 'Uji Efektivitas Infusa Daun Nasi (*Phrynium capitatum* Willd ) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)', *PHARMACON* 3(2): 45-50.
- Van Hoorn, D, E, C, Nijveldt, R, J, Van Leeuwen, P, A, M, Hofman, Z, M, Rabet, De Bont, D, B, A & Van Norren K, 2002, 'Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids', *Eur. J. Pharmacol.*, 451:111-118.