**TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK BIJI PEPAYA (*CARICA PAPAYA*) VARIETAS ‘CALIFORNIA’ DAN ‘BANGKOK’**

**PADA MENCIT (*Mus musculus*) SWISS WEBSTER**

**Nani Radiastuti \* ¹), Indri Garnasih¹), Sena Yunia Saputri¹)**

¹*Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta*

*\*corresponding author :* garnasihgarnasih@gmail.com

**Abstrak**

Biji pepaya memiliki rasa yang pahit, pedas dan beraroma menyengat sehingga biji pepaya kurang diminati untuk diolah. Biji pepaya yang banyak terbuang dan belum dimanfaatkan secara optimal sehingga perlu dilakukan penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas subakut ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’. Penelitian ini menggunakan 28 ekor mencit putih jantan yang dibagi secara acak yaitu tiga kelompok diberi ekstrak ‘California’ masing-masing konsentrasi 4, 6, dan 8% (b/v), tiga yang diberi ekstrak ‘Bangkok’dengan konsentrasi yang sama yaitu 4, 6, dan 8% (b/v), dan 1 kelompok hanya diberi pelarut CMC 1%. Semua ekstrak papaya maupun pelarut CMC 1% diberikan pada mencit secara *gavage* dengan volume penyuntikan 0,1 mL/10 g b.b. Perlakuan dilakukan selama 28 hari dan hari ke-29 darah mencit diambil melalui vena jugularis untuk diuji SGPT, SGOT serum. Setelah pengambilan serum darah dilakukan pembedahan pada hari yang sama untuk pengamatan organ viseral mencit secara makroskopis. Hasil uji toksisitas subakut selama 28 hari dengan pemberian ekstrak tersebut tidak berpengaruh pada berat badan, kondisi fisik, dan organ viseral mencit, namun pada data SGPT dan SGOT menunjukkan peningkatan pada semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi peningkatan tersebut masih dibawah ambang batas normal.

**Kata kunci:** Biji pepaya ‘California’; biji pepaya ‘Bangkok’; Toksisitas Subakut; SGPT; SGOT

**PENDAHULUAN**

 Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman yang banyak tersebar diberbagai negara tropis termasuk di negara Indonesia. Buah dari tanaman ini tergolong buah yang populer dan sangat digemari oleh masyarakat Indonesia (Kalie, 2008). Biji pepaya memiliki rasa yang pahit, pedas dan beraroma menyengat menjadikan biji pepaya kurang diminati sebagai bahan konsumsi dan masih di anggap limbah oleh masyarakat dunia dan belum dimanfaatkan secara optimal (Ummah, 2012).

 Menurut penelitian Gusniar (2019), bahwa hasil ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ telah diaplikasikan sebagai bahan pengawet makanan terutama untuk menjaga kesegaran daging ayam dan udang dengan konsentrasi 4, 6, dan 8% mampu memperpanjang umur simpan daging ayam dan udang selama penyimpanan suhu dingin, dan pada hasil TPC (*Total Plate Count*) bahwa serbuk biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ berpotensi menghambat pertumbuhan bakteri pada daging ayam dan udang dengan pemberian konsentrasi tertinggi yaitu 8%, maka pada penelitian ini biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ mampu dijadikan sebagai bahan pengawet alami pada daging ayam dan udang. Adanya aplikasi serbuk biji pepaya inilah yang memicu untuk menguji sifat toksisitas bahan alam sebagai pengawet.

 Menurut Warisno (2003) Biji pepaya memiliki senyawa metabolit sekunder, seperti golongan fenol, terpenoid, alkaloid, dan saponin. Zat aktif yang bersifat toksik pada penelitian ini yaitu senyawa alkaloid. Selain itu, pada hasil GC-MS biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ yang telah dilakukan oleh Awaliah, Fitri & Radiastuti (2019) bahwa didapatkan senyawa *Dodecanoic acid* (HO2C (CH2) 10Me), *Phenol*, 2,4-bis, *Methyl ester of Benzylcarbamic acid*, 3,7,11,15-*Tetramethyl*-2-*hexadecen*-1, senyawa dari kedua varietas tersebut dapat berpotensi toksik (Wishart, Feunang, Marcu, Guo & Liang, 2013). Senyawa toksik yang terdapat pada biji pepaya perlu dilakukan pengujian toksisitas terhadap hewan mamalia.

 Kandungan dalam senyawa toksik diduga dapat merusak hati. Pemilihan hati sebagai organ sasaran yang mungkin dirusak oleh adanya efek toksik dari biji pepaya, dikarenakan hati merupakan organ tubuh yang rentan terhadap pengaruh bahan toksik. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan uji *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamat Oksaloasetat Transminase* (SGOT) pada serum mencit, pembedahan dan pengamatan organ viseral mencit seperti hati, jantung, ginjal, paru-paru, lambung, usus, pankreas dan limpa.

 Uji toksisitas perlu dilakukan, adapun beberapa uji toksisitas adalah uji toksisitas akut, subakut, dan kronik. Uji toksisitas akut adalah uji yang pertama kali dilakukan terhadap suatu agensia. Uji toksisitas subakut adalah pendedahan dosis secara berulang yang dilakukan hingga 30 hari. Uji toksisitas kronik adalah pendedahan dosis secara berulang lebih dari tiga bulan (BPOM, 2014). Namun pada penelitian ini uji toksisitas akut tidak dilakukan, dikarenakan menurut penelitian Umana (2013) & Kanadi (2019) yang telah dilakukan bahwa uji toksisitas akut selama 96 jam dengan dosis tertinggi yaitu 5000 mg/kg b.b tidak didapatkan adanya kematian dan perubahan perilaku pada hewan uji mencit. Oleh karena uji toksisitas akut tidak menghasilkan kematian, perlu dilakukan uji toksisitas berikutnya yaitu uji toksisitas subakut untuk mengetahui efek akumulatif ekstrak biji papaya. Selain itu, telah dipaparkan bahwa organ yang rentan terhadap paparan senyawa toksik di antaranya yaitu hati. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas subakut ekstrak biji papaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ terhadap hati mencit. Metode kuantitatif berupa penentuan *lethal dose50* (LD50) merupakan metode sering yang digunakan dalam penilaian uji toksisitas akut . Hasil LD50 dapat menentukan kriteria penggolongan derajat toksisitas substansi fitofarmaka yang diklasifikasikan menjadi luar biasa toksik, sangat toksik, toksik sedang, toksik ringan, praktis tidak toksik, dan relatif tidak membahayakan (Paramveer, 2010).

 Uji toksisitas subakut ini dilakukan pengamatan berat badan dan kondisi fisik mencit, seperti kulit dan rambut, mata dan mukosa, pernapasan, aktivitas dan motorik, tremor, salivasi, diare dan letargi setelah didedahkan ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ dengan konsentrasi 4, 6, dan 8% (b/v) selama 28 hari. Uji toksisitas subakut dilakukan dengan pemeriksaan serum darah mencit untuk mengetahui derajat kerusakan yang mungkin ditimbulkan akibat pemberian ekstrak biji pepaya dalam jangka waktu tertentu dan peningkatan aktivitas enzim SGPT dan SGOT. Pada penelitian toksisitas subakut ekstrak biji pepaya terhadap aktivitas enzim *Serum Glutamic Oxaloasetic Transminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transminase* (SGPT) yang telah dilakukan oleh Safwan, Abdul, Ali & Ni, (2017) menggunakan biji pepaya yang belum diketahui varietasnya. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya dengan dosis 50 mg/kg b.b, 500 mg/kg b.b, dan 5000 mg/kg b.b selama 28 hari tidak menunjukkan peningkatan aktivitas SGPT dan SGOT. Namun dalam penelitian ini sudah diketahui varietasnya yaitu ‘California’ dan ‘Bangkok’ dan pemberian konsentrasinya yaitu 4, 6, dan 8% (b/v).

Pengujian toksisitas subakut ini bertujuan untuk mengetahui tingkat dosis keamanan dan efek samping yang ditimbulkan dari biji pepaya ‘California’ dan biji pepaya ‘Bangkok’, sehingga serbuk biji pepaya dapat digunakan sebagai produk bahan pengawet makanan terutama menjaga kesegaran pada ikan dan sejenisnya. Selain itu, dapat dimanfaatkan oleh masyarakat luas dan biji pepaya dari kedua varietas tersebut tidak lagi menjadi limbah yang terbuang.

**MATERIAL DAN** **METODE**

Bahan yang digunakan yaitu ekstrak biji pepaya dua varietas pepaya yaitu ‘Bangkok’ yang didapatkan dari pertanian rakyat Sukabumi dan ‘California’ dari pertanian rakyat Bogor.

**Ekstraksi Biji Pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’**

Biji pepaya yang telah dikumpulkan sebanyak 20 kg dibersihkan dari kulit arinya, selanjutnya dicuci dibawah air mengalir sampai bersih, ditiriskan, lalu dikeringkan. Sampel yang telah kering dibuat dalam bentuk serbuk dengan menggunakan *glinder.* Kemudian serbuk dicampurkan dengan pelarut CMC (*Carboxyl Methyl Cellulose*) 1% (Gunawan & Mulyani, 2004).

**Persiapan Hewan Uji**

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus*) Swiss Webster yang didapatkan dari perternakan mencit pamulang, yang berumur 12 minggu, berat badan 29-40 g. Mencit dipelihara di ruang pemeliharaan rumah hewan, Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, yang diberi penerangan dari pukul 16.00-05.00 WIB sedangkan dari pukul 05.00-16.00 diterangi sinar matahari dan ditempatkan pada suhu ruang pada setiap harinya. Mencit diberi pakan 5 g perhari sedangkan air minum diberikan secara *ad libitum.* Pakan yang diberikan adalah pakan anak babi 551.

**Uji Toksisitas Subakut dan Pengamatan Kondisi Fisik Mencit (*Mus musculus*)**

Mencit dibagi menjadi tiga kelompok diberi ekstrak biji pepaya ‘California’ dengan konsentrasi 4, 6, dan 8 % (b/v) secara gavage dengan volume penyuntikan 0,1 mL/10 gram b.b., tiga kelompok diberi ekstrak biji pepaya ‘Bangkok’ dengan cara penyuntikan dan volume yang sama dan satu kelompok hanya diberi pelarutnya saja yaitu CMC 1% dengan cara dan volume penyuntikan yang sama juga. Sebelum mencit disuntik dilakukan penimbangan berat badan. Penyuntikan dilakukan setiap hari selama 28 hari diiringi dengan pengamatan kondisi fisik. Pengamatan kondisi fisik yang diamati adalah kulit dan rambut, mata dan mukosa, pernapasan, aktivitas motorik, tremor, salivasi, diare, dan letargi

**Uji Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT**

 Uji *Serum Glutamat Oxaloasetat Transminase* (SGOT) dan *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT) dilakukan dengan cara mengambil darah mencit melalui retro-orbital yang terdapat pada sekitar areal mata menggunakan pipa kapiler dan ditampung pada tabung mikro yang telah disterilisasi. Darah yang diperoleh disentrifugasi pada kecepatan 4000 rpm selama 10 menit (Safwan et al., 2017). Lapisan serum diambil sebanyak 100 mikrolit untuk pengukuran aktivitas *Serum Glutamat Oxaloasetat Transminase* (SGOT) dan *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT). Serum yang didapatkan dimasukkan ke dalam mikrotube baru yang telah disterilisasi dan dibawa ke suhu kamar (15-300C). Sampel serum diambil sebanyak 50 µL, reagent 1 sebanyak 400 µL dan reagent 2 sebanyak 100 µL, kemudian dicampur dan inkubasi 370C. Setelah 60 detik, dibaca dan dicatat absorbansinya dengan panjang gelombang 340 nm. Hasil data diperoleh dan diolah dengan menghitung perbedaan absorbansi rata-rata per menit (Abs/Min). Hasil abs/menit yang didapat dikalikan dengan faktor 1746 (faktor untuk SGOT) sedangkan SGPT dengan faktor 1768 yang akan menghasilkan hasil dalam U/L (Bergmeyer, Horder & Rej, 1986).

**Pembedahan dan Pengamatan Organ Viseral Mencit (*Mus musculus)***

Mencit yang telah diambil serumnya kemudian didislokasi leher. Mencit dibedah dan dilakukan pengamatan kondisi makroskopis organ viseral berupa warna dan tekstur, kemudian organ viseral diisolasi dan ditimbang beratnya. Organ viseral yang diamati dan diisolasi adalah jantung, paru-paru, lambung, usus, hati pankreas, ginjal, limpa.

**Analisis Data**

 Data *Serum Glutamat Oxaloasetat Transminase* (SGOT) dan *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT) yang telah diperoleh kemudian diolah dengan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 25.0 *for windows* dengan menggunakan uji Parametrik Anova.

**HASIL**

**Uji Toksisitas Subakut dan Pengamatan Kondisi Fisik Mencit**

Hasil pengukuran berat badan ditampilkan pada Gambar 1 dan 2, tampak bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak papaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ maka berat badan semakin meningkat namun masih dalam kisaran berat badan di bawah 20% dari berat badan rata-rata.

**Gambar 1.** Berat badan kelompok mencit yang diberi ekstrak biji papaya ‘California’ selama 28 hari

**Gambar 2**. Berat badan kelompok mencit yang diberi ekstrak biji papaya ‘Bangkok’ selama 28 hari

**Uji Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT**

Hasil uji aktivitas enzim SGPT dan SGOT menunjukkan bahwa baik mencit yang diberi ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ mengalami peningkatan pada semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil aktivitas enzim *Serum Glutamic Oxalosetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transminase* (SGPT) pada penelitian ini ditampilkan pada gambar 3,4,5 dan 6.

**Gambar 3**. Rata-rata kadar SGOT (U/I) serum mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘California’ selama 28 hari secara *gavage*

 **Gambar 4**. Rata-rata kadar SGOT (U/I) serum mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘Bangkok’ selama 28 hari secara *gavage*

 **Gambar 5**. Rata-rata kadar SGPT (U/I) serum mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘California’ selama 28 hari secara *gavage*

 **Gambar 6**. Rata-rata kadar SGPT (U/I) serum mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘Bangkok’ selama 28 hari secara *gavage*

**Pengamatan Organ** dan **Berat organ Viseral Mencit (*Mus musculus)***

Berdasarkan hasil tabel 1 dan 2 bahwa berat organ viseral setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun Bangkok selama 28 hari menunjukkan bahwa adanya perbedaan dari masing-masing kelompok perlakuan terhadap control namun masih dalam kisaran normal.

 **Tabel 1**. Berat organ viseral mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘California’ selama 28 hari

|  |  |
| --- | --- |
| **Konsentrasi ekstrak biji pepaya ‘California’ (%)(b/v)** | **Organ viseral (g)** |
| **Hati** | **Ginjal** | **Limpa** | **Usus** | **Lambung** | **Pankreas** | **Jantung** | **Paru-paru** |
| 0 | 1.18 | 0.49 | 0.12 | 2.45 | 0.25 | 0.16 | 0.13 | 0.15 |
| 4 | 1.52 | 0.41 | 0.07 | 3.45 | 0.47 | 0.29 | 0.12 | 0.11 |
| 6 | 1.41 | 0.38 | 0.05 | 2.58 | 0.33 | 0.26 | 0.12 | 0.13 |
| 8 | 1.52 | 0.41 | 0.07 | 3.47 | 0.47 | 0.29 | 0.12 | 0.13 |

**Tabel 2**. Berat organ viseral mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘Bangkok’ selama 28 hari

|  |  |
| --- | --- |
| **Konsentrasi ekstrak biji pepaya ‘Bangkok’ (%)(b/v)** | **Organ viseral (g)** |
| **Hati** | **Ginjal** | **Limpa** | **Usus** | **Lambung** | **Pankreas** | **Jantung** | **Paru-paru** |
| 0 | 1.18 | 0.49 | 0.12 | 2.45 | 0.25 | 0.16 | 0.13 | 0.15 |
| 4 | 2.00 | 0.68 | 0.16 | 2.12 | 0.49 | 0.20 | 0.18 | 0.23 |
| 6 | 1.77 | 0.45 | 0.11 | 2.47 | 0.40 | 0.34 | 0.22 | 0.21 |
| 8 | 2.00 | 0.57 | 0.13 | 3.50 | 0.58 | 0.20 | 0.22 | 0.19 |

 **Tabel 3**. Morfologi organ viseral mencit setelah dipaparkan ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ selama 28 hari

|  |  |
| --- | --- |
| **Organ** | **Konsentrasi % (b/v)** |
| **0** | **4** | **6** | **8** |
| Paru-paru | Merah Segar | Merah Segar | Merah Segar | Merah Segar |
| Jantung | Merah Hati | Merah Hati | Merah Hati | Merah Hati |
| Lambung | Putih sedikit kuning | Putih sedikit kuning | Putih sedikit kuning | Putih sedikit kuning |
| Usus | Putih | Putih | Putih | Putih |
| Pankreas | Putih sedikit merah | Putih sedikit merah | Putih sedikit merah | Putih sedikit merah |
| Ginjal | Merah hati segar | Merah hati segar | Merah hati segar | Merah hati segar |
| Limpa | Merah tua | Merah tua | Merah tua | Merah tua |
| Hati | Merah hati | Merah hati | Merah hati | Merah hati |

 Berdasarkan hasil pengamatan secara makroskopis pada Tabel 3 bahwa terlihat tidak adanya perbedaan warna pada seluruh organ viseral mencit khususnya pada warna hati setelah didedahkan ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ dengan konsentrasi 4, 6, dan 8% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada hati mencit berwarna merah hati, hal ini menunjukkan bahwa warna hati tersebut normal tidak ada kerusakan atau kelainan pada hati mencit.

**PEMBAHASAN**

**Uji Toksisitas Subakut dan Pengamatan Kondisi Fisik Mencit**

Pada penelitian ini pemberian ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ dengan konsentrasi 4, 6, dan 8% (b/v) selama 28 hari tidak ditemukan adanya kematian. Kondisi fisik mencit yaitu kulit dan rambut, mata dan mukosa, pernapasan, aktivitas motorik, tremor, salivasi, diare, dan letargi pada mencit yang diberi ekstrak papaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ tidak menunjukkan perbedaan dari kelompok kontrol.

**Uji Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT**

Konsentrasi SGOT pada serum mencit yang diberi ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ pada semua konsentrasi mengalami peningkatan dibandingkan dengan kontrol. Hasil uji Anova parameter SGOT menunjukkan bahwa pada semua konsentrasi 0, 4, 6 dan 8% didapatkan hasil yang signifikan atau berbeda nyata, sedangkan hasil uji lanjut Tukey pada perlakuan jenis pepaya dan konsentrasi berpengaruh pada semua kelompok perlakuan dengan ditandai adanya peningkatan pada kadar SGOT serum darah mencit. Peningkatan kadar SGOT pada kelompok perlakuan masih di bawah kadar SGOT normal.

 Konsentrasi SGPT pada serum mencit yang diberi ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ bahwa mengalami peningkatan pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil uji ANOVA parameter SGPT menunjukkan bahwa hanya pada konsentrasi 8% yang didapatkan hasil signifikan atau berbeda nyata, sedangkan pada konsentrasi 0, 4, dan 6% didapatkan hasil yang tidak signifikan. Hasil uji lanjut Tukey hanya dilakukan pada konsentrasi tertinggi yaitu 8% dengan ditandai adanya peningkatan pada kadar SGPT serum darah mencit. Peningkatan kadar SGPT kelompok mencit perlakuan masih di bawah kadar SGPT normal.

 Pada hasil peningkatan kadar SGOT maupun SGPT serum darah mencit dapat disebabkan karena adanya senyawa-senyawa zat aktif yang bersifat toksik pada ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ tersebut. Menurut (Warisno, 2003) bahwa senyawa yang bersifat toksik atau racun adalah alkaloid, namun jika dikonsumsi dengan dosis yang yang tepat akan bermanfaat bagi tubuh, sedangkan jika dikonsumsi dengan dosis yang tidak tepat diduga dapat menyebabkan efek toksik terhadap hati.

Hasil uji GC-MS ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ yang telah dilakukan oleh Awaliah, Fitri & Radiastuti (2019) bahwa papaya tersebut mengandung senyawa *Dodecanoic acid* (HO2C (CH2) 10Me), *Phenol*, 2,4-bis, *Methyl ester of Benzylcarbamic acid*, 3,7,11,15-*Tetramethyl*-2-*hexadecen*-1. Senyawa-senyawa tersebut diduga dapat meningkatkan kadar SGPT dan SGOT serum darah walaupun pada konsetrasi papaya tersebut meningkatkan kadar SGPT dan SGOT yang masih di bawah ambang batas normal. Menurut Guyton dan Hall (2007) bahwa aktivitas kadar normal enzim *Serum Glutamic Oxalosetic Transaminase* (SGOT) sebesar 70-400 U/I dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) yaitu sebesar 25-200 U/I.

 Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh (Safwan, 2017) mengenai uji toksisitas subakut dengan parameter SGOT dan SGPT didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa pada hasil uji ANOVA tidak adanya perbedaan yang bermakna untuk semua kelompok (p>0,05). Hasil ini menunjukkan perlakuan ekstrak biji pepaya dengan dosis 50 mg/kg b.b, 500 mg/kg b.b dan 5000 mg/kg b.b tidak berpengaruh pada aktivitas enzim SGOT dan SGPT pada mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa toksisitas secara subakut tidak terjadi pada ekstrak biji pepaya dilihat dari parameter SGOT dan SGPT.

 Sel hati menjadi organ yang sangat berpotensi mengalami peradangan atau kerusakan yang ditunjukkan dengan peningkatan enzim transminase seperti SGOT dan SGPT. Enzim dari detoksifikasi pada hati menyebabkan enzim tersebut dapat digunakan sebagai parameter kerusakan hati. Kerusakan membran sel menyebabkan enzim *Glutamat Oksaloasetat Transminase* (GOT) keluar dari sitoplasma sel yang rusak dan jumlahnya meningkat di dalam darah, sehingga hal tersebut dapat dijadikan indikator kerusakan hati. Fungsi hati yang tidak normal sering terindikasi terjadi kerusakan pada hati, tetapi sebaliknya pada tes fungsi hati yang normal tidak selalu menunjukkan hati dalam keadaan normal atau bebas dari penyakit. Kasus penyakit hati kronis (menahun dan berjalan perlahan), dapat ditemukan kadar enzim SGOT dan SGPT yang normal atau hanya sedikit meningkat. Kondisi ini sering ditemukan pada kasus hepatitis B atau hepatitis C kronik (Ronald, 2004).

Menurut (Warisno, 2003) biji pepaya memiliki aktivitas farmakologi yaitu dapat digunakan sebagai antiseptik terhadap bakteri penyebab diare seperti *Escheria coli* dan *Vibrio cholera*. Kandungan yang berpotensi menghasilkan efek antiseptik diantaranya adalah fenol, tanin, flavonoid, saponin, alkaloid, terpenoid. Namun zat-zat aktif tersebut jika dikonsumsi dengan dosis yang tidak tepat diduga dapat menyebabkan efek toksik terhadap hati, sedangkan jika dalam dosis yang tepat akan bermanfaat bagi tubuh. Hal ini karena tumbuhan memproduksi beberapa senyawa kimia beracun yang berguna sebagai mekanisme pertahanan terhadap hewan herbivora, khususnya serangga dan mamalia (Sudarmono, 2014). Namun walaupun biji pepaya mengandung senyawa yang dapat berefek toksik, akan tetapi tidak menunjukkan kenaikan SGOT dan SGPT yang signifikan pada ekstrak biji pepaya dari kedua varietas California dan Bangkok dengan konsentrasi mencapai 8% (b/v).

**Pengamatan Organ** dan **Berat organ Viseral Mencit (*Mus musculus)***

Menurut Rogers dan Renee (2012), berat hati mencit berkisar antara 1,5-2 g, maka hasil tersebut menandakan bahwa tidak adanya pengaruh dari pemberian ekstrak biji pepaya ‘California’ maupun ‘Bangkok’ terhadap berat organ hati mencit. Hasil penelitian Oduola, Adeniyi, Ogunyemi, Bello, Idowu, and Subair. (2007). asupan ekstrak Pepaya mentah tidak memiliki efek buruk pada fungsi hati, ginjal, dan sumsum tulang pada tikus putih yang diberikan 50,100,150, 200 dan 250 mg/kg selama 26 hari

Berat organ viseral ginjal pun masih dalam batasan normal. Menurut Price et al. (2006) mengatakan bahwa berat ginjal normal mencit berkisar antara 1-1,5 g. Ginjal merupakan organ yang berperan penting di dalam tubuh, selain hati yang menjadi organ sasaran dalam uji toksisitas namun ginjal juga merupakan organ sasaran toksik karena ginjal merupakan organ ekskresi yang dilewati oleh berbagai toksin yang diekskresikan keluar tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Chinoy *et al.* (1994) menunjukkan bahwa ekstrak biji papaya dosis 5 mg/kg b.b. dan dosis 20 mg/kg b.b. yang dipaparkan pada mencit albino selama 60 hari tidak menunjukkan perubahan terhadap ginjal dan juga berat bada mencit.

 Berat organ viseral limpa mencit masih berada di kisaran normal setelah. Menurut Bratawidjaja (2012) mengatakan bahwa berat normal limpa mencit berkisar 0,5-1 g. Limpa merupakan salah satu organ limfoid tempat bermukimnya sel-sel leukosit sebagai imunitas tubuh. Perubahan bobot, fisiologis, dan morfologis hepar berkaitan dengan pakan yang dikonsumsi, kesehatan, dan asupan zat toksik dalam tubuh hewan (Rust, 2002). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian pakan dan bahan uji dengan konsentrasi yang diberikan tersebut diduga tidak berpengaruh terhadap berat badan dan berat hati.

Pada pengamatan ini hati merupakan organ utama yang menjadi target akumulasi ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’. Akumulasi dapat terjadi karena ekstrak biji pepaya membentuk senyawa kompleks dengan zat-zat organik dalam tubuh (Ratnaningsih, 2004).

 Hati merupakan organ ekskresi yang berfungsi untuk mendetoksifikasi zat-zat toksik sehingga adanya sehingga adanya kerusakan hati merupakan petunjuk apakah suatu zat itu bersifat toksik atau tidak. Jika hati terus menerus terpapar obat dan zat kimia dalam jangka panjang maka sel-sel pada hati dapat mengalami perubahan terutama pada sel hepatosit seperti degenerasi nekrosis hati yang dapat menurunkan kemampuan regenerasi sel sehingga menyebabkan kerusakan permanen sampai kematian sel (Anggraini, 2008). Penelitian ini menunjukkan tidak ada berbeda antara kelompok kontrol dengan perlakuan, hal ini berarti pemberian ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ tidak mengganggu metabolisme lemak di hati sehingga tidak ditemukannya sel hati yang mengalami degenerasi hidropis. Pemberian ekstrak biji pepaya tersebut tidak menyebabkan akumulasi cairan di dalam sel karena degenerasi hidropis disebabkan oleh adanya akumulasi cairan akibat kegagalan sel dalam mempertahankan homeostasis (Underwood, 1992).

**SIMPULAN DAN SARAN**

Ekstrak biji pepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ pada konsentrasi 4, 6 dan 8% (b/v), yang dipaparkan pada mencit (*Mus musculus*) Swiss webster jantan secara subakut selama 28 hari melalui jalur pendedahan *gavage* tidak memunculkan pengaruh toksisitas subkronis terhadap perubahan kondisi fisik, berat badan, berat dan kondisi makroskopis organ visceral. Ekstrak biji papaya California dan Bangkok dengan konsentrasi yang digunakan pada penelitian ini berpotensi meningkatkan kadar SGPT dan SGOT namun masih di bawah ambang batas normal.

 Perlu dilakukan penelitian uji toksisitas sub kronik maupun kronik dan dilanjutkan dengan uji histologi untuk mengetahui apakah terdapat kerusakan atau tidak pada jaringan hati, perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan perbedaan usia biji pepaya, sehingga dapat diketahui biji pepaya yang lebih efektif untuk di aplikasikan sebagai bahan pengawet pangan. Selain itu perlu mengetahui konsentrasi yang tepat terlebih dahulu jika ingin menggunakan biji pepaya sebagai bahan pengawet pangan, supaya tidak memunculkan kenaikan GPT dan GOT di atas ambang batas normal.

**DAFTAR PUSTAKA**

Anggraini, D. R. (2008). Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati dan Ginjal Mencit Akibat Pemberian Plumbum Asetat. *Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara (Thesis).*

Awaliah, H., Fitri, R., & Radiastuti, N. (2019). *Efektivitas Biji Pepaya dalam Menghambat Bakteri.* Islamic State University in Press: Jakarta.

BPOM.(2014). Pedoman uji toksisitas nonklinik secara *in vivo*.Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No.7 Tahun 2014.

Bratawidjaja, K. G. (2012). *Imunologi Dasar*. Edisi ke 7. Gaya Baru: Jakarta.

Chinoy, N.J., Souza, J.M.D, & Padman, P. (1994). Effects of Crude Aqueous Extract of Carica Papaya Seeds in Male Albino Mice. *Reprod Toxicol.* 8(1), 75-9.

Cui, X.,Fang, J.L., & Wang. (2007). *Kineticspectrophotometric method for rapid determinationof trace formaldehyde in foods. Anal Chim Acta*, 590, 253-259.

Gusniar, A. B., Radiastuti, N., & Fitri, R. (2019). Aplikasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Varietas ‘California’ dan ‘Bangkok’ Sebagai Bahan Pengawet Daging Ayam dan Udang. Islamic State University in Press: Jakarta.

Guyton, A. C & Hall. (2007). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC.

Kalie, M. B. (2008). *Bertanam Pepaya.* Jakarta: Penebar Swadaya.

Kanadi, A. J., Alhassan, A. I., Ngwen, A. I., Yaradua, A., Nasir & Wudil. (2019). Acute Toxicity Studies and Phytochemical Constituents of Different Solvents Extracts of *Carica papaya* Seeds. *Asian Journal of Research in Botany.*

Paramveer, D., Chancal, M., Paresh, M., Rani, A., and Nema, R. K. (2010). Effective alternative methods of LD50 help to save number of experimental animals. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research,* 2(6), 450-3.

Price., Sylvia, A., Lorraine., & Wilson. (1995). *Buku 1 Patofisiologi " Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit". Edisi 4.* Jakarta: EGC.

Ratnaningsih, A. (2004). Pengaruh Cadmium Terhadap Gangguan Patologik pada Hati Tikus Percobaan. *Jurnal Matematika, Sains Dan Teknologi*.

Ridwan, E. (2013). Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *Jornal Indonesia. Med Assoc.* 63. Jakarta.

Rogers, A. B., Z. D., Renee. (2012). Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas. USA: Elsevier Inc, 193-196.

Ronald, A., Sacher & Richard, A. (2002). Tinjauan Klinis. *Hasil Pemeriksaan Laboratorium.* Jakarta: EGC.

Rust, M. B. (2002). Nutritional Physiology. In: Halver, J. E., R.W. Hardy. Fish nutrition. USA: Academic Press, 822.

Oduola, T., Adeniyi, FAA., Ogunyemi, EO., Bello, IS., Idowu, To., and Subair. (2007). Toxicity studies on an unripe *Carica Papaya* aqueous extract: biochemical and haematological effects in wistar albino rats. *Journal of Medicinal Plants Research,* 1(1), 1-4.

Safwan., Abdul, R. W., Ali, R. H., & Ni Nyoman, M. M. (2007). *Toksisitas Sub Akut Ekstrak Biji Pepaya Terhadap Aktivitas Enzim SGPT dan SGOT Secara In Vivo.* Farmasi. Universitas Muhammadiyah Mataram.

Sudarmono & Untung. (2014). Uji Keamanan Ekstrak Etanol Daun Mindi (*Melia azedarach* I) Pada Tikus Galus Wistar Berdasarkan Dosis Letal 50 Serta Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal. *Jurnal Kesehatan "Caring and Enthusiasm".* 1(3).

Ummah, W. (2012). *Pengaruh Ekstrak Air Biji Pepaya (Carica papaya L.) dan Testosteron Undekanoat (TU) Terhadap Jaringan Ginjal Mencit (Mus musculus L.).* (*Skripsi*) S1 FMIPA Universitas Sumatera Utara. Medan.

Umana, Uduak, E., Timbuak, J. A., Musa, S. A., Samuel, A., Joseph, H., & Anuka, J. A. (2013). Acute and Chronic Hepatotoxicity and Nephrotoxicity Study of Orally Administered chloroform extract of *Carica papaya* Seeds in Adult Wistar Rats. *International Journal of Scienctific and Research Publication,* 3.

Underwood, A. L. (1992). *Analisa Kimia Kuantitatif. Edisi 5.* Jakarta: Erlangga.

Warisno. (2003). Budidaya Pepaya. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.

.