

## Potensi Jus Buah Pepaya (*Carica Papaya* L.) Mencegah Nefrotoksisitas pada Tikus Wistar yang Terpapar Pb Asetat

Devi Etivia Purlinda<sup>1</sup>, S.B. Ida Simanjutak<sup>1</sup>, Saryono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman

<sup>2</sup>Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman

Email: devietivia12@gmail.com.

### Abstract

Lead is a heavy metal with hazardous toxicity causing dysfunction, especially the kidneys as excretion organs. Pb pollution in Indonesia is mostly derived from transportation emissions such as Tetraethyllead, which can change into triethyllead, a free radical that can reduce endogenous enzyme activity, one of which is SOD (Superoxide dismutase) which is in various organs, especially the kidneys. A decrease in SOD activity in the kidneys indicates oxidative stress because the enzyme is unable against superoxide anions and causes renal glomerular damage. Kidney damage can increase serum creatinine levels. Papaya juice contains flavonoids, vitamins C, E, and beta-carotene can prevent nephrotoxicity of Pb. The study aimed to obtain the best dose of papaya juice on the SOD activity of Wistar rats kidney tissue and serum creatinine level that exposed by lead acetate. The experiment was conducted experimentally with Completely Randomized Design, which was divided into 6 treatments, P1, P2, P3, of papaya juice, Lead ace with dose: 3.6; 7.2; 14.4 g / 200g of weight and exposed to Pb acetate 50 mg/kg weight. Treatment P4 (rats were given vitamin E 400 IU/kg weight and exposure to Pb acetate 50 mg/kg weight), P5 (rat exposed Pb acetate 50 mg/kg weight), P6 (normal mice) for 28 days. The results showed that papaya juice was the best dose of 14.4 g / 200g weight because the SOD activity of renal tissue was increased, and serum creatinine level decreased significantly. The conclusion is papaya juice can be used to prevent Pb acetate nephrotoxicity.

**Keywords:** *Carica papaya* L., Lead acetate, SOD, Creatinin

### Abstrak

Timbal merupakan logam berat dengan toksisitas sangat berbahaya karena menimbulkan disfungsi terutama ginjal sebagai organ ekskresi. Pencemaran Pb di Indonesia sebagian besar berasal dari emisi transportasi antara lain Tetraethyllead yang dapat berubah bentuk menjadi triethyllead, suatu radikal bebas yang dapat menurunkan aktivitas enzim endogen salah satunya adalah SOD (*Superoxidedismutase*) yang ada di berbagai organ terutama ginjal. Penurunan aktivitas SOD dalam ginjal menandakan stres oksidatif, karena enzim tersebut tidak mampu melawan anion superoksida dan mengakibatkan kerusakan glomerulus ginjal. Kerusakan ginjal dapat meningkatkan kadar kreatinin serum. Jus pepaya mengandung flavonoid, vitamin C, E dan betakaroten dapat mencegah nefrotoksisitas Pb. Tujuan penelitian adalah menentukan dosis terbaik jus pepaya terhadap aktivitas SOD jaringan ginjal dan kadar kreatinin serum tikus wistar yang dipapar Pb asetat. Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan RAL (Rancangan Acak Lengkap) yang dibagi dalam 6 perlakuan, yaitu P1, P2, P3 merupakan pemberian jus pepaya dengan dosis: 3,6; 7,2; 14,4 g/200g BB dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB. Perlakuan P4 (tikus yang diberi vitamin E 400 IU / kg BB dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB), P5 (tikus yang dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB), P6 (tikus normal). Perlakuan dilakukan selama 28 hari. Hasil penelitian bahwa jus pepaya dosis 14,4 g/200g BB terbaik karena aktivitas SOD jaringan ginjal meningkat dan kadar kreatinin serum menurun secara signifikan. Kesimpulan jus pepaya dapat dipakai untuk mencegah nefrotoksisitas Pb asetat.

**Kata kunci:** *Carica papaya* L., Timbal asetat, SOD, Kreatinin.

### Pendahuluan

Pencemaran udara tertinggi di Indonesia 85% berasal dari emisi transportasi. Tetraethyl lead (TEL) dan Tetramethyllead (TML) dalam bensin, yang dipakai sebagai zat anti knock menjadi sumber pencemaran Pb di Indonesia (Gusnita, 2012). Tetraethyl lead masuk ke tubuh manusia berubah bentuk menjadi triethyllead suatu radikal bebas Pb yang mudah terabsorpsi di dalam jaringan yang mengandung lemak seperti hati, ginjal, otak. (Hariono, 2005). Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan endogen terhadap kerusakan oksidatif akibat serangan radikal bebas, salah satunya adalah Superoksida dismutase (SOD). Enzim SOD berfungsi sebagai sistem pertahanan terdepan yang menetralkan anion superoksida ( $O_2^*$ ), menginaktivasi nitrogen

oksida (NO) agar tidak membentuk peroksi nitrit ( $ONOO^*$ ) sehingga disfungsi endotel dan mitokondria dapat dicegah (Werdhasari, 2014). Penurunan aktivitas antioksidan endogen seperti SOD, Catalase (CAT), Glutathion S Transferase (GST), Glutathion Peroxidase (GPx) adalah indikator terjadinya stres oksidatif (Flora et al., 2012 dan Hamadouche dan Hadi, 2015).

Menurut D'Souza et al., (2003) dan Flora et al., (2012) stres oksidatif karena paparan Pb dapat menimbulkan gangguan kesehatan disfungsi organ seperti ginjal. Ginjal merupakan organ ekskresi, tingginya aliran darah arteri dari jantung ke ginjal menyebabkan Pb mudah terakumulasi dalam ginjal (Mulyadi et al., 2015). Kreatinin merupakan hasil akhir senyawa nitrogen dari metabolisme protein yang diekskresikan oleh ginjal dalam bentuk urin. Kerusakan ginjal

terutama glomerulus dan tubulus menyebabkan disfungsi ginjal yang ditandai oleh penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) menyebabkan kadar kreatinin serum meningkat dalam darah (Oyagbemi *et al.*, 2014; Salem dan Salem, 2016).

Upaya kuratif akibat toksisitas Pb salah satunya menggunakan Meso-2,3 dimercaptosuksinat acid (DMSA) akan tetapi distribusi chelator ke ekstraseluler tergolong rendah karena tidak mampu melewati membran sel dan menimbulkan efek ketidaknyamanan seperti pada saluran gastrointestinal, alergi pada kulit, neutropenia ringan, dan peningkatan enzim di hati, oleh karena itu upaya preventif lebih diutamakan daripada kuratif, salah satunya menggunakan antioksidan eksogen baik yang alami maupun yang sintesis (Flora dan Pachauri, 2010).

Buah pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu antioksidan alami yang mudah didapat, rasanya manis, harganya terjangkau oleh semua kalangan masyarakat akan tetapi masyarakat masih jarang memanfaatkannya (Sutomo *et al.*, 2015). Jus pepaya dapat mencegah peroksidasi lipid hati akibat induksi Cadmium (Cd) dan kemampuannya lebih baik dibandingkan jus mangga dalam menghambat peroksidasi lipid karena nilai *Inhibitory Concentration* (IC 50) buah pepaya 1,37 lebih kecil daripada buah mangga 3,87. Buah pepaya mengandung senyawa fenolik antara lain flavonoid, dan beberapa vitamin seperti asam askorbat (vitamin C),  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E) dan  $\beta$ - karoten yang berpotensi sebagai antioksidan melawan radikal bebas (Ramdani *et al.*, 2013 dan Suhartono *et al.*, 2015).

Menurut Ramadhan dan Sudarsono (2013) buah pepaya tua dibandingkan dengan yang muda memiliki kandungan vitamin C lebih tinggi maka dapat menghambat radikal bebas lebih tinggi 62,93% daripada yang muda 32,07%. Menurut Rahmat *et al.*, (2004) mengkonsumsi buah pepaya matang 400 g/hari mampu meningkatkan total antioksidan, aktivitas (GSSR) glutathione reduktase dalam darah, mengurangi stres oksidatif dan meminimalisir terjadinya penyakit akibat radikal bebas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan dosis terbaik jus pepaya terhadap aktivitas SOD jaringan ginjal dan kadar kreatinin serum tikus wistar yang dipapar Pb asetat.

## Metode

### Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian meliputi: Buah pepaya matang Varietas California yang dibeli langsung dari petani pepaya di Rajek wetan Tirtoadi Mlati Sleman. Reagen seperti Timbal Asetat Pb ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ) $_2$ Pb.3H $_2$ O Merck Darmstadt, Jerman, Vitamin E (Alfa tokoferol)

atau *Natur E* ® 100 IU, Phosphat Buffer Salin (PBS) 0,1 M pH 7,4, CMC-Na 1 %, reagen Randox SOD, dan *Creatinin diasys*®.

Alat yang digunakan antara lain: spektrofotometer *UV-Visible*, kuvet, sentrifus, homogenizer, sseperangkat kandang hewan, freezer, mikropipet, neraca analitik, *vortex mixer*, sentrifus, blender, pipet volume, pipet ukur, gunting, spuit oral, mikrotube ependroff, *beaker glass*, rak tabung reaksi, Aluminium foil.

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Berdasarkan rumus Federer, (2008) jumlah sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang dipakai dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus. Ada enam perlakuan dan pengulangan sebanyak empat kali sebagai berikut:

- P1 : perlakuan jus pepaya dosis 3,6 g /200 g BB / hari dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB/hari secara oral.
- P2 : perlakuan diberi jus pepaya dosis 7,2 g /200 g BB dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB/hari secara oral.
- P3 : perlakuan jus pepaya dosis 14,4 g /200 g BB / hari dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB/hari secara oral.
- P4 : perlakuan Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) 400 IU/kg BB / hari dan 50 mg/kg BB/hari dan dipapar Pb asetat secara oral.
- P5 : perlakuan Pb asetat 50 mg/kg BB/hari secara oral.
- P6 : perlakuan tanpa paparan Pb asetat dan jus pepaya (tikus normal).

Perlakuan diberikan selama 28 hari dan pada hari ke 29 tikus dilakukan pengambilan sampel

### Cara Kerja

1. Persetujuan dari Komisi Etik  
Mengajukan surat permohonan izin dari Komite Etik Kesehatan di Universitas Negeri Surakarta, sebelum melakukan penelitian, dan didapatkan surat dengan No: 1.117/XII/HREC/2017
2. Penentuan Varietas Buah Pepaya  
Identifikasi tumbuhan pepaya dilakukan di Fakultas Biologi Laboratorium Sistematika Tumbuhan Universitas Gadjah Mada. Hasil uji berdasarkan Surat Keterangan Nomor: 01226/S. Tb/I/2018 menunjukkan bahwa pepaya tersebut adalah (*Carica papaya* L. var. Calina IPB - 9 atau sering dikenal dengan nama pepaya California.
3. Binatang Percobaan  
Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) wistar berumur 13-14 minggu, berat tikus 180-250 g, sehat (aktif bergerak, mau makan, tidak cacat fisik, yang diberi pakan pelet standar dan

minuman akuades yang diberikan secara ad libitum). Aklimasi tikus selama 7 hari sebelum perlakuan dan perlakuan selama 28 hari. Lingkungan laboratorium tempat pemeliharaan tikus bersuhu ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) dan cahaya 12 jam (terang-gelap) bergantian.

4. Pembuatan Jus Pepaya

Buah pepaya matang, atau siap panen yang berusia  $\pm 3$  bulan, daging buah berwarna jingga, beraroma harum dan khas pepaya. Pepaya yang sudah siap kemudian dikupas dan diolah menjadi jus menggunakan blender tanpa tambahan air. Jus pepaya selalu dibuat dalam kondisi baru setiap hari dan disimpan dalam tempat yang bersih. Pemberian jus pepaya pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar secara oral sebanyak 2 kali / hari menggunakan sonde lambung.

5. Pembuatan Serum

Pengambilan sampel darah di daerah vena orbitalis yang terletak pada bagian mata tikus. Darah yang diambil sebanyak  $\pm 3$  ml, ditampung ke dalam tabung *ependorf* tanpa diberi antikoagulan dan diendapkan selama 30 menit pada suhu kamar. Sampel kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Bagian yang jernih (serum) dipisahkan dan diambil sebagai bahan pemeriksaan kadar kreatinin serum.

6. Pembuatan Homogenat Jaringan Ginjal

Sebelum dilakukan pengambilan organ ginjal. Semua tikus diterminasi satu hari pada hari ke-29 setelah perlakuan. Tikus dianestesi menggunakan larutan dietil eter, kemudian organ ginjal sebelah kanan diambil dan kemudian dicuci menggunakan larutan NaCl Fisiologis 0,9 %. Penimbangan organ ginjal menggunakan neraca analitik. Organ ginjal sebelah kanan diiris, terutama bagian korteks ginjal dan ditimbang sebanyak 100 mg, untuk membuat homogenate ginjal.

Organ ginjal yang sudah ditimbang, kemudian dihancurkan menggunakan vortex bersamaan dengan larutan Phosphat Buffer Salin (PBS) derajat Keasaman (pH) adalah 7,4. Perbandingan larutan PBS yang dipakai dengan jaringan ginjal adalah (10 : 1) Homogenat ginjal dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan disentrifugasi dengan kecepatan 10000 rpm selama sepuluh menit, kemudian supernatan diambil dan dituang dalam tabung *ependorf* yang bersih dan disimpan pada lemari es suhu ( $-20^\circ\text{C}$ ), jika tidak segera dianalisis.

7. Pengukuran Aktivitas SOD Jaringan ginjal

Aktivitas SOD ditentukan secara spektrofotometri, metode Randox Kit Laboratories Ltd menggunakan reagen RanSOD kit. Reagen SOD terdiri dari R1

yang berisi substrat SOD yang dilarutkan dengan 20 ml Buffer SOD dan R2 berisi reagen xantin oksidase yang dilarutkan dengan 10 ml akuades dan larutan standar dilarutkan dengan 10 ml akuades untuk kalibrasi.

Prosedur kerja sebagai berikut:

- Larutan blanko berisi larutan buffer 1000  $\mu\text{L}$
- Larutan standar berisi larutan buffer 1000  $\mu\text{L}$ , larutan xantin oksidase 100  $\mu\text{L}$  dan 20 larutan standar
- Larutan sampel berisi larutan buffer 1000  $\mu\text{L}$ , larutan xantin oksidase 100  $\mu\text{L}$  dan 20  $\mu\text{L}$  homogenat jaringan ginjal.

Masing-masing larutan blanko, standar dan sampel kemudian dicampur menggunakan vortex dan, kemudian langsung dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Visible pada panjang gelombang 520 nm. Aktivitas SOD jaringan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\frac{(\text{Absorban sampel})}{(\text{Absorban standar})} \times 30,65$$

8. Pengukuran Kadar Kreatinin Serum

Pengukuran kadar kreatinin serum secara spektrofotometri berdasarkan metode Jaffe Kinetik tanpa deproteinasi, di mana kreatinin bereaksi dengan asam pikrat dalam suasana alkalis membentuk kompleks yang berwarna kuning oranye. Intensitas warna yang terbentuk diukur secara spektrofotometri karena berbanding lurus dengan jumlah kreatinin dalam sampel. Prosedur dan reagen menggunakan *Creatinin diasys*®. Langkah kerjanya adalah mempersiapkan *working reagen* yang terdiri dari 1 ml NaOH dan 4 ml akuades, dicampur dan dihomogenkan. Working reagen dibuat dengan perbandingan 1:1 dengan asam pikrat.

- Larutan sampel berisi working reagen 1 ml (1000 $\mu\text{l}$ ) dan 200  $\mu\text{l}$  serum.
- Larutan blanko berisi working reagen 1 ml (1000 $\mu\text{l}$ ) dan 200  $\mu\text{l}$  akuades.
- Larutan Standar berisi working reagen 1 ml (1000 $\mu\text{l}$ ) dan 200 $\mu\text{l}$  reagen standar (konsentrasi 2 $\mu\text{l}/\text{dl}$ ).

Pengukuran absorban sampel dan standar menggunakan spektrofotometer *UV-visible* pada panjang gelombang 492 nm, yang dilakukan pada menit ke-1 (A1), ke-2 (A2) dan ke-3 (A3). Kadar Kreatinin dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\frac{(\wedge A1 + \wedge A2)}{2} \text{ 2 mg/dl}$$

**Keterangan**

^ A1 adalah A2 pada menit ke-2 - A1 pada menit ke-1

^ A2 adalah A3 pada menit ke-3 - A2 pada menit ke-2

**Analisis Data**

Data hasil pengukuran kadar kreatinin serum dan aktivitas SOD jaringan ginjal dipresentasikan dalam bentuk rerata  $\pm$  SD. Data dianalisis menggunakan Anava dan uji lanjut Duncan untuk mengidentifikasi perbedaan antar kelompok ( $P < 0,05$ ).

**Hasil dan Pembahasan****1. Kadar Kreatinin Serum**

Pengujian hipotesis menggunakan One-Way ANOVA untuk mengetahui apakah jus pepaya berpotensi untuk menurunkan kadar kreatinin serum pada tikus yang dipapar Pb asetat pada (tabel 1) berikut ini:

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin Serum

Perlakuan	Kadar Kreatinin Serum mg/dl (Rerata $\pm$ SD)
P1	2,30 $\pm$ 0,04 a
P2	1,49 $\pm$ 0,03 b
P3	0,89 $\pm$ 0,05 c
P4	0,87 $\pm$ 0,04 c
P5	3,34 $\pm$ 0,05 d
P6	0,65 $\pm$ 0,03 e

Keterangan: kolom yang diikuti dengan huruf yang sama tidak berbeda secara signifikan pada taraf nyata  $P < 0,05$

Hasil analisis varians kadar kreatinin serum tikus Wistar menunjukkan bahwa pemberian jus pepaya pada berbagai dosis memberikan pengaruh yang nyata terhadap kadar kreatinin serum ( $p=0,000$ )  $< \alpha$  (0,05) yang berarti ada perbedaan sangat signifikan nilai rerata kadar kadar kreatinin serum keenam perlakuan atau dengan kata lain varian populasi adalah tidak sama. Oleh karena itu, hipotesis nol ( $H_0$ ) ditolak yang berarti ada pengaruh pemberian jus pepaya terhadap penurunan kadar kreatinin serum tikus Wistar. Setelah diketahui bahwa ada pengaruh, maka dilanjutkan dengan Uji Duncan's. Uji Duncan's dilakukan untuk mengetahui tingkat perlakuan atau dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar kreatinin serum tikus Wistar.

Hasil uji lanjut Duncan: (Tabel 1) menunjukkan kadar kreatinin serum terendah P3 tikus yang diberi jus pepaya dosis 14,4 g/200 g BB dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg bb secara oral dengan rerata 0,89 mg/dl

dibandingkan dengan P1 jus pepaya dosis 3,6 g /200 g BB dengan rerata 2,30 mg/dl dan P2 jus pepaya dosis 7,2 g /200 g BB dengan rerata 1,49 mg/dl.

Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis jus pepaya yang diberikan maka dapat menurunkan kadar kreatinin serum, meskipun pada pemberian dosis 14,4 g/200 g BB kadar kreatinin serum masih lebih tinggi dibandingkan dengan P6 yaitu 0,65 mg/dl. Dengan demikian pemberian dosis jus pepaya 14,4 g /200 g BB memiliki pengaruh paling efektif dalam penurunan kadar kreatinin serum tikus Wistar.

**2. Aktivitas SOD Jaringan Ginjal**

Pengujian hipotesis menggunakan One-Way ANOVA untuk mengetahui apakah jus pepaya berpotensi untuk meningkatkan aktivitas SOD jaringan ginjal pada tikus yang dipapar Pb asetat pada (tabel 2) berikut ini:

Tabel 2. Hasil Pengukuran Aktivitas SOD Jaringan Ginjal

Perlakuan	Aktivitas SOD Jaringan Ginjal (Rerata $\pm$ SD (u/ml) homogenat)
P1	31,73 $\pm$ 2,76 a
P2	36,46 $\pm$ 0,49 b
P3	39,24 $\pm$ 1,87 c
P4	40,53 $\pm$ 0,37 c
P5	21,64 $\pm$ 2,91 d
P6	43,82 $\pm$ 0,46 e

Keterangan: kolom yang diikuti dengan huruf yang sama tidak berbeda secara signifikan pada taraf nyata  $P < 0,05$ .

Hasil analisis varians aktivitas SOD jaringan ginjal tikus Wistar menunjukkan bahwa pemberian jus pepaya pada berbagai dosis memberikan pengaruh yang nyata terhadap aktivitas SOD jaringan ginjal ( $p=0,000$ )  $< \alpha$  (0,05) yang berarti ada perbedaan sangat signifikan nilai rerata keenam perlakuan atau dengan kata lain varian populasi adalah tidak sama. Oleh karena itu, hipotesis nol ( $H_0$ ) ditolak yang berarti ada pengaruh pemberian jus pepaya terhadap peningkatan aktivitas SOD jaringan ginjal Wistar. Setelah diketahui bahwa ada pengaruh, maka dilanjutkan dengan Uji Duncan's. Uji Duncan's dilakukan untuk mengetahui tingkat perlakuan atau dosis yang paling efektif dalam meningkatkan aktivitas SOD jaringan ginjal tikus Wistar.

Hasil uji lanjut Duncan: (Tabel 2) menunjukkan aktivitas SOD jaringan ginjal tertinggi P3 tikus yang diberi jus pepaya dosis 14,4 g/200 g BB dan dipapar Pb asetat 50 mg/kg BB secara oral dengan rerata 39,24 u/ml homogenat dibandingkan dengan P1 jus pepaya dosis 3,6 g /200 g BB dengan rerata 31,73 u/ml

homogenat dan P2 jus pepaya dosis 7,2 g /200 g BB dengan rerata 36,46 u/ml homogenat.

Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis jus pepaya yang diberikan aktivitas SOD jaringan ginjal meningkat, meskipun pada pemberian dosis 14,4 g/200 g BB aktivitas SOD jaringan ginjal masih lebih rendah dibandingkan dengan P6 yaitu 43,82 u/ml homogenat. Dengan demikian pemberian dosis jus pepaya 14,4 g /200 g BB memiliki pengaruh paling efektif dalam peningkatan aktivitas SOD jaringan ginjal, tikus Wistar.

*Metallothionine* yang ada di hati akan mengikat ion  $Pb^{2+}$ , sebelum ke ginjal, kemudian hasil konjugasi ikatan Pb dengan *metallothionine* dibawa ke jaringan ginjal. Ion  $Pb^{2+}$  juga mudah terikat dengan protein plasma, dalam bentuk garam bebas di membran apikal. Melalui ikatan tersebut menyebabkan Pb sulit meninggalkan aliran darah, dan terjadi akumulasi pada membran baso lateral ginjal menyebabkan stres oksidatif pada ginjal (Ghenioa *et al.*, 2015). Menurut Orr dan Bridges, (2017) ion  $Pb^{2+}$  bersifat antagonis terhadap ion  $Ca^{2+}$ , maka mudah masuk ke sel melalui satu atau lebih saluran ion kalsium ( $Ca^{2+}$ ), mengakibatkan Pb mudah terakumulasi di tubulus proksimal ginjal.

Berdasarkan hasil penelitian pada (Tabel 1 dan 2) menunjukkan bahwa pada (P5) tikus yang dipapar Pb asetat aktivitas SOD jaringan ginjal lebih rendah dibandingkan dengan yang diberi perlakuan jus pepaya dan (P6) tikus normal. Rendahnya aktivitas SOD jaringan ginjal karena paparan Pb dapat memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) antara lain anion superoksida yang sangat banyak yang merupakan radikal bebas yang berasal dari derivat oksigen yang dapat menekan kerja enzim SOD dan mengganggu sintesis SOD menyebabkan SOD tidak mampu menetralkan anion superoksida.

Penurunan sintesis SOD dikarenakan ion  $Pb^{2+}$  bersifat antagonis terhadap mineral tembaga ( $Cu^{2+}$ ) dan mangan ( $Mn^{2+}$ ). Mineral tersebut dipakai sebagai kovaktor SOD melakukan aktivitas menetralkan superoksida. Mineral  $Cu^{2+}$  sebagai kovaktor SOD di sitoplasma, ruang intermembran mitokondria seperti nukelus, lisosom dan peroksisom, matrik ekstraseluler dan cairan ekstraseluler. Mineral  $Mn^{2+}$  sebagai kovaktor SOD di mitokondria (Fukai dan Fukai 2011).

Akumulasi Pb di jaringan ginjal menyebabkan penurunan aktivitas enzim endogen seperti SOD, Glutathion Peroksidase (GPx), CAT, dan Glutathion S-transferase (GST); (GR) Glutathion reductase (Abdel Moneim *et al.*, 2011; Abdel Moneim *et al.*, 2014). Akumulasi Ion  $Pb^{2+}$  di jaringan ginjal memicu pembentukan ROS yang berlebihan seperti superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil, menyebabkan stres oksidatif. Manifestasi stres oksidatif adalah

terbentuknya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid menyebabkan hilangnya fungsi sel, dikarenakan membran sel rusak terutama *Polyunsaturated* (PUFA) atau asam lemak tak jenuh ganda. Peroksidasi lipid menyebabkan degradasi lemak dan menghasilkan produk *Malondialdehyde* (MDA) yang sangat toksik, yang dapat merusak DNA, bersifat mutagenik dan menimbulkan perubahan fungsional pada sel (Abdel Moneim *et al.*, 2011; Abdel Moneim *et al.*, 2014; Hamaudouche dan Hadi, 2015; dan Salem dan Salem, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian pada (Tabel 1), menunjukkan bahwa pada (P5) tikus yang dipapar Pb, kadar kreatinin serum lebih tinggi disebabkan karena tikus tidak diberi perlakuan jus pepaya dan vitamin E. Paparan Pb selama 28 hari menyebabkan akumulasi Pb dalam ginjal yang memicu stres oksidatif mengakibatkan disfungsi ginjal. Menurut Abdel-Moneim *et al.*, (2011); Abdel-Moneim *et al.*, (2014) dan Salem dan Salem (2016) disfungsi ginjal akibat paparan Pb asetat disebabkan oleh kerusakan terutama pada membran glomerulus, tubulus ginjal mengalami vakuolisasi, degenerasi hidrofik, hal ini dapat menyebabkan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Laju Filtrasi Glomerulus yang menurun antara 60-89 ml/menit menandakan ginjal sudah mengalami kerusakan, walaupun disfungsi ginjal masih dalam kategori ringan (Verdiansyah, 2016). Kreatinin adalah produk limbah metabolisme asam amino yang diekskresikan oleh ginjal. Penurunan LFG disebabkan karena kemampuan glomerulus berkurang dalam memfiltrasi kreatinin mengakibatkan kadar kreatinin serum meningkat. Menurut Yaswir dan Maiyesi, (2012) kadar kreatinin serum mulai meningkat apabila LFG sudah kurang dari 75 ml/menit.

Menurut Missoun *et al.*, (2010) stres oksidatif akibat paparan Pb mengakibatkan sebagian besar glomerulus hilang, terdistribusi tidak teratur dan mengalami fibrosis periglomerular atau pembengkakan di glomerular. Organ sel sitoplasma ditemukan benda inklusi Pb di ekstraseluler dan intraseluler, mengakibatkan gangguan metabolisme di tingkat seluler seperti adanya perubahan permeabilitas pada membran plasma dan inti sel, mengakibatkan sklerosis glomerulus yang dapat menurunkan LFG mengakibatkan kadar kreatinin serum meningkat.

Penelitian sebelumnya menggunakan ekstrak air buah pepaya dosis 250 mg/kg/hari pada tikus, namun diinduksi oleh akrilamida 0,05 % dalam air minumnya dapat meningkatkan aktivitas enzim CAT, GSH, SOD di jaringan hati, ginjal, lambung dan meningkatkan fungsi imun (IgG). Berdasarkan hasil tersebut, membuktikan bahwa antioksidan dalam buah pepaya dapat mencegah stres oksidatif menurunkan peroksidasi lipid (Sadek, 2012). Radikal hidroksil merupakan salah satu inisiator yang paling poten

menimbulkan reaksi berantai karena menimbulkan peroksidasi lipid dan radikal organik. Radikal hidroksil terbentuk melalui reaksi fenton dan Haber Weiss, yang dapat menyebabkan kerusakan sel karena dapat mengoksidasi protein, asam nukleat (DNA) dan lipid, mengakibatkan kematian sel (Flora *et al.*, (2012) dan Hamaudoche dan Hadi (2015).

Berdasarkan hasil penelitian membuktikan bahwa jus pepaya dapat meningkatkan aktivitas SOD jaringan ginjal pada tikus yang dipapar Pb asetat. Berdasarkan hasil penelitian pada (Tabel 1) menunjukkan peningkatan aktivitas SOD jaringan ginjal tertinggi pada tikus yang diberi jus pepaya dosis 14, 4 g/ 200g BB/hari, dibandingkan dosis jus pepaya perlakuan P1 dan P2. Dengan demikian, jus pepaya dengan dosis 14, 4 g/200g BB/hari adalah yang terbaik karena dapat menetralkan anion superoksida untuk diubah menjadi Hidrogen peroksida yang kurang reaktif (Flora *et al.*, 2012 dan Nisar *et al.*, 2013). Menurut Weydert & Cullen, (2010) dan Werdhasari, (2014) senyawa hidrogen peroksida merupakan zat pengoksidasi dengan adanya Fe atau logam transisi lainnya dapat memicu terbentuknya radikal hidroksil (OH<sup>\*</sup>) melalui reaksi fenton. Maka hidrogen peroksida oleh enzim CAT akan diubah menjadi air (H<sub>2</sub>O) dan oksigen (O<sub>2</sub>). (Yuniastuti, 2016)

Meningkatnya aktivitas SOD pada tikus wistar yang diberi berbagai dosis jus pepaya juga memberikan pengaruh terhadap kadar kreatinin serum pada tikus yang diberi berbagai dosis jus pepaya. Berdasarkan (tabel 2) semakin tinggi dosis jus pepaya yaitu 14,4 g/200g BB pada tikus yang dipapar Pb asetat maka dapat menurunkan kadar kreatinin serum, walaupun kadar kreatinin serum relatif masih tinggi jika dibandingkan dengan (P6) tikus normal. Demikian juga aktivitas SOD jaringan ginjal pada tikus yang diberi jus pepaya dosis 14,4 g/200g BB relatif masih rendah atau berbeda nyata dengan (P6) tikus normal (tabel 1). Hal tersebut dikarenakan beberapa sebab seperti kurun waktu pemberian jus pepaya kurang lama, dan pemberian jus pepaya yang dilakukan secara bersamaan dengan paparan Pb asetat kurang efektif dalam mencegah toksisitas Pb asetat karena pada penelitian sebelumnya, menyatakan bahwa pemberian nutrisi seperti kalsium dalam jumlah kurang dari 4 mmol sebelum paparan Pb pada tikus dapat menurunkan absorpsi Pb di usus dan pemberian kalsium lebih dari 4 mmol, mengakibatkan tidak ada gangguan absorpsi kalsium di usus tikus (Meredith *et al.*, 1977).

Upaya preventif mencegah toksisitas Pb lebih diutamakan dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh melalui pemberian imunostimulan yang dapat menginduksi sistem kekebalan tubuh. Aktivitas SOD, CAT, GSH di jaringan ginjal dan kadar Immunoglobulin (IgG dan IgM) lebih tinggi pada tikus yang diberi perlakuan

ekstrak air *Carica papaya* dan diinduksi dengan akrilamida dibandingkan dengan tikus yang hanya diinduksi dengan akrilamida. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak air *Carica papaya* dapat digunakan untuk mencegah stres oksidatif akibat akrilamida. Pada tikus kontrol aktivitas SOD, CAT, GSH jaringan ginjal dan kadar IgG lebih rendah dibandingkan dengan yang diberi ekstrak air *Carica papaya*, hal ini membuktikan ekstrak air *Carica papaya* dapat dipakai sebagai imunostimulan (Sadek, 2012).

Pemberian jus pepaya dosis 14,4 g/ 200 g BB, aktivitas SOD jaringan ginjal dan kadar kreatinin serum tidak berbeda secara signifikan dengan tikus yang diberi vitamin E dosis 400 IU/kg BB dan dipapar Pb asetat. Menurut Sadeque *et al.*, (2012) ekstrak air *Carica papaya* dan vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) dapat mencegah nekrosis degenerasi lemak, hepatosisitas tikus akibat induksi Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Penelitian sebelumnya Mehdiপুর *et al.*, (2006) menyatakan bahwa jus *Carica papaya* kering kemampuannya sebanding dengan antioksidan standar  $\alpha$  tokoferol 10 mg/kg/hari sehingga dapat menurunkan peroksida lipid dan menaikkan total antioksidan dalam darah tikus.

Pemberian Vitamin E 400 IU/kgBB/hari, memberikan perlindungan terhadap organ hati dari paparan uap bensin pada tikus (Uboh *et al.*, 2012). Mekanisme  $\alpha$ -tokoferol melawan radikal bebas dengan mendonorkan atom H dari gugus hidroksil (OH<sup>-</sup>) ke radikal bebas dan dapat melindungi *Glutathione* dari hidrogen peroksida (Al Attar, 2011). Glutathione merupakan antioksidan metabolik dalam tubuh atau sebagai kovaktor enzim GPx dalam melawan hidrogen peroksida (Aziz *et al.*, 2012 dan Wang *et al.*, 2013).

Menurut Suhartono *et al.*, (2015) jus pepaya dapat mencegah peroksidasi lipid karena mengandung antioksidan, metabolit sekunder seperti flavonoid dan beberapa vitamin seperti vitamin C,  $\alpha$ -tokoferol, dan betakaroten. Menurut Patthamakanokporn, (2008); Ramdani 2013; Suhartono *et al.*, (2015); Lamjuda *et al.*, (2016); Susanto *et al.*, (2018) senyawa fenolik antara lain flavonoid (quercetin) cenderung berpotensi dalam mencegah peroksidasi lipid karena mempunyai gugus hidroksil dan karboksil sehingga mampu mendonorkan atom H lebih banyak ke radikal bebas dibandingkan beberapa vitamin seperti vitamin C (asam askorbat), vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol), betakaroten.

Menurut Fajrin dan Tunjung, (2013) kandungan flavonoid buah pepaya California 59 mg/100g. Kandungan flavonoid pepaya California lebih tinggi dibandingkan dengan pepaya Malaysia 38,12 mg/100g, pepaya Hongkong 36,26 mg/100 g, dan pepaya breeding lines 15,9 mg/100 g (Addai, 2013; Zuhair, 2013 dan Lamjud *et al.*, 2016). Flavonoid memiliki posisi orto di-OH pada C-3'-C-4', yang berpotensi kuat sebagai antioksidan dalam menetralkan radikal bebas dan

menginduksi aktivitas enzim GST dan SOD (Heim *et al.*, 2002; Hamadouche dan Hadi 2015; dan Ruslan *et al.*, 2016). Senyawa fenolik dapat menjaga integritas membran sel dengan mencegah difusi radikal bebas yang masuk ke dalam membran sel. (Michalak, 2006; Suhartono *et al.*, 2015 dan Hamadouche dan Hadi 2015; Sasmita *et al.*, 2017).

Selain senyawa fenol buah pepaya juga mengandung vitamin C. Menurut Lamjud *et al.*, 2016 kandungan vitamin C dalam buah pepaya 82,7 mg/100g, lebih tinggi dibandingkan buah tropis yang lain seperti mangga 26,9 mg/100g, nanas 7,2 mg/100g, pisang 67,0 mg/100g dan jeruk 8,0 mg/100g. Menurut Sancho *et al.*, (2011) dan Ehginia dan Marjani, (2013) mekanisme kerja vitamin C adalah dengan mendonorkan atom H kepada radikal bebas seperti superoksida, radikal hidroksil dan bersinergis dengan  $\alpha$ -tokoferol karena dapat meregenerasi radikal  $\alpha$ -tokoferoksil, meningkatkan adsorpsi zat besi untuk bersaing dengan Pb dalam usus sehingga dapat mencegah anemia dan dapat meningkatkan ekskresi Pb melalui urin dan feses (El-neweshy *et al.*, 2011).

Antioksidan selain vitamin C dalam buah pepaya adalah karotenoid seperti likopen, betakriptoxantin, dan betakaroten. Betakaroten

mampu menangkap oksigen singlet. Betakaroten menetralkan radikal peroksil ( $LOO^*$ ) dengan mendonorkan atom H dari ikatan rangkap yang terkonjugasi menyebabkan betakaroten menjadi radikal dan dapat distabilkan melalui reaksi resonansi, maka reaksi propagasi dan peroksidasi lipid dapat dicegah. (Wall, 2006; OECD 2010; Fiedor dan Burda, 2014 dan Suhartono *et al.*, 2015). Likopen pigmen merah dalam pepaya dapat menginduksi sintesis enzim SOD dan GST sehingga dapat melindungi sel dari radikal bebas (Agarwal *et al.*, 2000; Goo, 2007; D' Souza 2008; Fiedor dan Burda, 2014).

## Simpulan

Jus pepaya dosis 14,4 g/200 g BB merupakan dosis terbaik karena berpotensi mampu mencegah nefrotoksitas Pb asetat yaitu dapat meningkatkan aktivitas SOD jaringan ginjal dan menurunkan kadar kreatinin serum.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Badan Pengembangan dan Pemberdayaan SDM Kesehatan (BBPSDMK) yang telah membantu pendanaan penelitian ini melalui anggaran 2018.

## Daftar Referensi

- Abdel Moneim, A.E., Dkhal, M.A. and Al-Quraishy, S., 2011. The Protective Effect of Flaxseed Oil on Lead Acetate-Induced Renal Toxicity in Rats. *Journal of Hazardous Materials*, [online] 194, pp.250–255. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.07.097>>.
- Abdel-Moneim, A.M.H., 2014. The Protective Effect of Green Tea Extract against Lead Toxicity in Rats Kidneys. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, [online] 4(39), pp.30–34. Available at: <<http://www.jbiopharm.com/index.php/ajbps/article/view/648/pdf>>.
- Addai, Z.R., Abdullah, A., Mutalib, S.A., Musa, K.H., and Douqan, E.M.A., 2013. Antioxidant Activity and Physicochemical Properties of Mature Papaya Fruit (*Carica papaya* L. cv. Eksotika). *Adv J Food Sci Tech* 5, 859–65.
- Agarwal, S. and Rao, A.V., 2000. Tomato Lycopene and Its Role in Human Health and Chronic Diseases. *CMAJ: Canadian Medical Association* 163(6), pp.739–44
- Al-Attar, A.M., 2011. Vitamin E Attenuates Liver Injury Induced by Exposure to Lead, Mercury, Cadmium and Copper in Albino Mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18(4), pp.395–401. <http://doi.org/10.1016/j.sjbs.2011.07.004>
- Aziz, F.M., 2012. Protective Effects of Latex of *Ficus Carica* L. Against Lead Acetate-Induced Acetate-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Jordan Journal of Biological Sciences* 5(3), pp.175–182. ISSN 1995-6673
- D'Souza, H.S., Menezes, G., and Venkatesh, T., 2003. Role of Essential Trace Minerals on The Absorption of Heavy Metals with Special Reference to Lead. *Journal, Indian Biochemistry, Clinical*, 18 (2), pp.154–160.
- D'Souza, L.M., Ferreira, K.S., Paes, J.B., Chaves, and Teixeira, S.L., 2008. L-Ascorbic Acid, B B-Carotene and Lycopene Content in Papaya Fruits (*Carica papaya*) With or Without Physiological Skin Freckles. *Sci. Agric*, 65(3), pp.246-250
- El-Neweshy, M.S. and Said El-Sayed, Y., 2011. Influence of vitamin C supplementation on lead-induced histopathological alterations in male rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, [online] 63(3), pp.221–227. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2009.12.003>>.
- Eshginia, S. and Marjani, A., 2013. The Effect of Vitamin C on the Erythrocyte Antioxidant Enzymes in Intoxicated-Lead Rat Offsprings. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(6), pp.1078–1081.
- Fajrin A., and Tunjung, W.A.S., 2013. The Flavonoids Content in Leaves and Fruits of Papaya (*Carica Papaya* L.) Var. California

- and Var. Gandul. *Proceeding ICBS 2013 BIO-UGM*. ISBN: 978-979-8969-10-2
- Fiedor, J. and Burda, K., 2014. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. *Nutrients*, 6(2), pp.466–488. <http://www.mdpi.com/journal/nutrients/doi.org/10.3390/nu6020466>
- Flora, S.J.S. and Pachauri V., 2010. Chelation in Metal Intoxication. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(7):2745-2788. <https://doi.org/10.3390/ijerph7072745>.
- Flora, G., Gupta, D. and Tiwari, A., 2012. Toxicity of Lead: A Review with Recent Updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), pp.47–58.
- Fukai, T. and Ushio-Fukai, M., 2011. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, [online] 15(6), pp.1583–1606. Available at: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2011.3999>>.
- Ghenioa, A.M., El, O.S., Nazem, A.M. and Ashry, K.M., 2015. Protective Effect of Probiotic Bactosac® Against Induced Sub Chronic Lead Toxicity in Broiler Chicks. *Journal of Veterinary Sciences*, 47, pp.53-64. <https://doi.org/10.5455/ajvs.200070>
- Goo, Y.A., Li, Z., Pajkovic, N., Shaffer, S., Taylor, G., and Chen, J., 2007. Systematic Investigation of Lycopene Effects in LNCaP Cells by Use of Novel Large-Scale Proteomic Analysis Software. *Proteomics Clinical Applications*, 1, pp.513–523.
- Gusnita, D., 2012. Pencemaran Logam Berat Timbal (Pb) di Udara dan Upaya Penghapusan Bensin Bertimbal. *Berita Dirgantara*, 13(3), pp.95–101
- Hamaudouche and Hadi, 2015. The Protective Effect of Green Tea Extract on Lead Induced Oxidative and Damage on Rat Kidney. *International J. Pharm Sci.* 6 (1), pp. 97-107. [www.ijpbs.net](http://www.ijpbs.net)
- Hariono, 2005. Efek Pemberian Plumbum (Timah Hitam) Anorganik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *J. Sain Vet.* 23(2), pp 107-118
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., and Bobilya D.J., 2002. Flavonoid antioxidants: Chemistry, Metabolism and Structureactivity Relationships. *J Nutr Bioche.* 13: pp.572-584.
- Lamjud, K., Srimat, S., Sangwanangkul, P. and Wasee, S., 2016. Antioxidant Properties and Fruit Quality of Selected Papaya Breeding lines. *Science Asia*. 42, pp.332–339.
- Lim, Y.Y., Lim, T.T., and Tee, J.J., 2007. Antioxidant properties of several tropical fruits: A comparative study. *Food Chem* 103, 1003–8
- Meredith, P.A., Moore, M.R., and Goldberg, A. 1977. The effect of lead absorption in rats. *Biochem Journal.*; 166(3):531-537.
- Mehdipour, S., Yasa, N., Dehghan, G., Khorasani, R., Mohammadirad, A., Rahimi, R. and Abdollahi, M., 2006. Antioxidant Potentials of Iranian *Carica papaya* juice in vitro and in vivo are Comparable to  $\alpha$ -Tocopherol. *Phytother. Res.*20, pp 591–594. doi: 10.1002/ptr.1932.
- Michalak, A., 2006. Phenolic Compounds and Their Antioxidant Activity in Plants Growing under Heavy Metal Stress. *Plant Cell*, [online] 15(4), *Polish J. of Environ. Stud.*15(4), pp. 523–530. Available at: <<http://www.pjoes.com/pdf/15.4/523-530.pdf>>.
- Missoun, F., Slimani, M. and Aoues, A., 2010. Toxic effect of lead on kidney function in rat Wistar. *African Journal of Biochemistry Research*, 4(2), pp. 21-27, <http://www.academicjournals.org/AJBR> ISSN 1996-0778
- Muliyadi, Mukono H.J. and Notopuro, H., 2015. Paparan Timbal Udara Terhadap Timbal Darah, Hemoglobin, Cystatin C Serum Pekerja Pengecatan Mobil. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*.11 (1), pp. 87-95. ISSN 1858-1196
- Nisar, N.A., Sultana, M., Waiz, H.A., Para, P.A. and Baba, N.A., 2013. Experimental Study on the Effect of Vitamin C Administration on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activity in Rats Exposed to Chlorpyrifos and Lead Acetate. [www.veterinaryworld.org](http://www.veterinaryworld.org). pp.461–466. doi:10.5455/vetworld.2013.461-466
- OECD Organisation for Economic Co-operation and Development. 2010. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 21 Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Papaya (*Carica papaya* L.): Key Food and Feed Nutrients, Anti Nutrients, Toxicants and Allergens. ENV/JM/Mono 28
- Orr, S.E. and Bridges, C.C., 2017. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 1039, pp.1-35. doi:10.3390/ijms18051039 [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
- Oyagbemi, A.A, Omobowale, T.O., Akinrinde, A.S., Saba, A.B., Ogunpolu, B.S. and Daramola, O., 2014. Lack of Reversal of Oxidative Damage in Renal Tissues of Lead Acetate-Treated Rats. *Environmental Toxicology*. pp.1-9. doi: 10.1002/tox,
- Patthamakanokporn, O. and Puwastien, P., 2008. Changes of Antioxidant Activity and Total Phenolic Compounds During Storage of Selected Fruits. *J. Food. Compost Anal.* pp. 21: 241- 248



- Rahmat, A., Abu Bakar, M.F., Faezeh, N. and Hambali, Z., 2004. The Effects of Consumption of guava (*Psidium guajava*) or Papaya (*Carica papaya*) on Total antioxidant and Lipid Profile in Normal Male Youth. *Asia Pac J Clin Nutr* 13: S106.
- Ramadhan, E. and Sudarsono, 2013. Radicals Arrest of 2, 2-diphenyl-1-picryl hydrazyl (DPPH) in Ripe and Raw Papaya Fruit (*Carica papaya* L. (Orentang). *Traditional Medicine Journal*, 18(September), pp.167–172.
- Ramdani, F.A., Dwiyantri, G. and Siswaningsih, W., 2013. Penentuan Aktivitas Antioksidan Buah Pepaya (*Carica Papaya*. L) dan Produk Olahannya Berupa Manisan Pepaya. *Jurnal Sains dan Teknologi Kimia*, 4(2), pp.115–124.
- Ruslan, K., Nurfitri, A. and Fidrianny, I., 2016. Influence of Processing in Two Cultivar of *Carica papaya* from West Java-Indonesia to Antioxidant Activities, Total Phenolic, Flavonoid and Carotenoid Content. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 8(5), pp.820–826.
- Sadeque, M.Z., Begum, Z.A., Umar, B.U., Ferdous, A.H., Sultana, S. and Uddin, M.K., 2012. Original Article Comparative Efficacy of Dried Fruits of *Carica papaya* Linn. and Vitamin-E on Preventing Hepatotoxicity in Rats. *Faridpur Med. Coll. J.* 7(1), pp.29–32.
- Sadek, K.M., 2012. Antioxidant and Immunostimulant Effect of *Carica papaya* Linn. Aqueous Extract in Acrylamide Intoxicated Rats. *Acta Informatica Medica*, 20(3), 180–185. <http://doi.org/10.5455/aim.2012.20.180-185>
- Sancho, L.E.G., Yahia, E.M. and González-aguilar, G.A., 2011. Identification and Quantification of Phenols, Carotenoids, and Vitamin C from Papaya *Carica Papaya* L., CV. Maradol Fruit Determined by HPLC-DAD-MS / MS-ESI. FRIN, [online] 44(5), pp.1284–1291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2010.12.001>
- Salem and Salem, 2016. Protective Antioxidant Efficiency of Garlic against Lead-Induced Renal and Testicular Toxicity in Adult Male Rats. *Journal of Heavy Metal Toxicity and Diseases* 1(3), pp.15 <https://doi.org/10.21767/2473-6457.100015>
- Sasmita, F.W., Susetyarini, E., Husamah, H. and Pantiwati, Y., 2017. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*, 34(1), p.22.
- Susanto, A., Ratnaningtyas, N.I. and Ekowati, N., 2018. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Tubuh Buah Jamur Paha Ayam (*Coprinus comatus*) dengan Pelarut Berbeda. *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera: A Scientific Journal*. 35(2), pp.63–68. DOI: 10.20884/1.mib.2018.35.2.566
- Suhartono, E., Nijka, J.A., Anhar, V.Y., Sari, R.A. and Marisa, D., 2015. Anti-Lipid Peroxidation Activities of Three Selected Fruits Juices Against Cadmium Induced Liver Damage In Vitro. *The Journal of Tropical Life Science*. 5 (2), pp.75–79.
- Sutomo, H., Sukanata, I.K. and Martani K.R., 2015. Perilaku Konsumen Terhadap Pembelian Pepaya California. *Jurnal Agrijati*. 28 (1), pp.114-144
- Uboh, F.E., Eong, P.E., Akpan, H.D., and Usuh, I.F., 2012. Hepatoprotective Effect of Vitamins C and E Against Gasoline Vapor-Induced Liver Injury in Male Rats. *Turk J Biol*. 36:217-23
- Verdiansah, 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kesehatan*, 43(2), pp.148–154.
- Wang, J., Zhu, H., Yang, Z., and Liu, Z. 2013. Antioxidative Effects of Hesperetin Against Lead Acetate-Induced Oxidative Stress in Rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(4), 395–8. <http://doi.org/10.4103/0253-7613.115015>
- Wall, M.M., 2006. Ascorbic acid, Vitamin A, and Mineral Composition of Banana (*Musa* sp.) and Papaya (*Carica papaya*) Cultivars Grown in Hawaii. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(5), pp.434–445.
- Weydert, C.J. and Cullen, J.J., 2010. Measurement of Superoxide dismutase, Catalase and Glutathione peroxidase in Cultured Cells and Tissue. *Nature Protocols*, 5(1), pp.51–66.
- Werdhasari, A., 2014. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Jurnal Biomedik Medisiana Indonesia*, 3(2), pp.59–68.
- Yaswir, R. and Maiyesi, A., 2012. Pemeriksaan Laboratorium Cystatin C untuk Uji Fungsi Ginjal. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1 (1), pp. 10-14
- Yuniastuti, A., 2016. Dasar Molekuler Glutation dan Perannya Sebagai Antioksidan, FMIPA Unnes: UNNES Semarang. <https://www.researchgate.net/publication/320441822>
- Zuhair R.A., Aminah, A., Sahilah, A.M. and Eqbal D., 2013. Antioxidant Activity and Physicochemical Properties Changes of Papaya (*Carica papaya* L. cv. Hongkong) during Different Ripening Stage. *Int Food Res J* 20, pp.1653–1659.