

16039-48673-8- ED_Garnasih.doc

by

Submission date: 30-Oct-2021 11:45PM (UTC+0700)

Submission ID: 1688417660

File name: 16039-48673-8-ED_Garnasih.doc (1.06M)

Word count: 4480

Character count: 26701

**EFEK TOKSISITAS SUBAKUT SERBUK BIJI PEPAYA
(*Carica papaya*) VARIETAS 'BANGKOK' DAN 'CALIFORNIA'
PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus*)
GALUR SWISS WEBSTER**

**SUBACUTE TOXICITY EFFECT OF 'BANGKOK' AND 'CALIFORNIA' PAPAYAS
SEED POWDER IN AGAINST SWISS WEBSTER MICE MALE (*Mus musculus*)
MALE**

Nani Radiastuti*, Indri Garnasih, Sena Yunia Saputri
Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta
*corresponding author: gamasihgarnasih@gmail.com

Abstract

Papaya seeds have a bitter, spicy, and pungent aroma, so they are less desirable for processing. Papaya seeds have not been used optimally, even though they have a huge potential to be used as a food preservative that can be consumed. Therefore, it is necessary to conduct a study to test its safety. This study aims to determine and compare the subacute toxicity effects of 'California' and 'Bangkok' papaya seed powder in vivo in male mice, used 28 male white mice Swiss Webster divided randomly, group I as a control only given 1% CMC solvent, and groups II, III and IV, the group giving papaya seed powder dissolved in CMC 1% with doses of 0, 400, 600, and 800 mg/kg BB, both 'California' and 'Bangkok' extracts. All papaya doses were fed to mice by gavage with a volume of 0.1 mL/10 g BW. The treatment was carried out for 28 days and the 29th day the blood of the mice was taken retro-orbital to be tested for SGPT, serum SGOT. After taking blood serum, surgery was performed on the same day to observe the mice's visceral organs macroscopically. The results of this research did not affect body weight, physical condition, and visceral organs of mice, but the SGPT and SGOT data showed an increase in all treatment groups when compared to the control group, but an increase This is still below the normal SGOT threshold of 70–400 U/L. While the SGPT is 25–200 U/L.

Keywords: 'California' papaya seeds; 'Bangkok' papaya seeds; Subacute toxicity; SGOT; SGP

Abstrak

Biji pepaya memiliki rasa yang pahit, pedas, dan beraroma menyengat sehingga biji pepaya kurang diminati untuk diolah. Biji pepaya Bahan tersebut ini belum banyak dimanfaatkan secara optimal, padahal potensinya sangat besar untuk dijadikan sebagai bahan pengawet makanan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk menguji keamanannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan efek toksisitas subakut serbuk biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' secara *in vivo* pada mencit jantan galur *Swiss Webster*, menggunakan 28 ekor mencit putih jantan galur *Swiss Webster* yang dibagi secara acak. Penelitian

- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Not Highlight
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt, Not Highlight
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 14 pt
Formatted: Font: (Default) Cambria
Formatted: Font: (Default) Cambria, 12 pt
Formatted: Font: (Default) Cambria, 12 pt
Formatted: Font: (Default) Cambria, 12 pt
Formatted: Font: (Default) Cambria, 12 pt
Formatted: Font: (Default) Cambria, 12 pt, Not Highlight
Formatted: Font: (Default) Calibri

- Formatted: Space After: 3 pt, Line spacing: single
Formatted: Font: Italic
Formatted: Font: Italic

dilakukan dengan metode eksperimen, yaitu empat kelompok perlakuan terdiri dari empat perlakuan serbuk biji pepaya yang dilarutkan dengan CMC 1% (dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB), kelompok I sebagai kontrol hanya diberi pelarut CMC 1%, dan kelompok II, III dan IV yaitu kelompok pemberian serbuk biji pepaya yang dilarutkan dalam CMC 1% dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB baik ekstrak 'California' maupun 'Bangkok'. Semua dosis biji pepaya pada diberikan pada mencit secara gavage dengan volume 0,1 mL/10 g BB. Perlakuan dilakukan diberikan setiap hari selama 28 hari. Pada hari ke-29, darah mencit diambil melalui retro-orbital untuk diuji SGPT dan SGOT serum. Setelah pengambilan serum darah dilakukan Pembedahan pada hari yang sama untuk pengamatan organ visceral mencit secara makroskopis. Perlakuan dosis serbuk biji pepaya Hasil penelitian ini tidak berpengaruh terhadap berat badan, kondisi fisik, dan organ visceral mencit, namun meningkatkan kadar SGPT dan SGOT, namun pada data SGPT dan SGOT menunjukkan peningkatan pada semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi peningkatan tersebut masih di bawah ambang batas normal SGOT (70–400 U/L) dan SGPT (25–200 U/L), yaitu sebesar 70–400 U/L. Sedangkan SGPT yaitu sebesar 25–200 U/L.

Kata kunci: Biji pepaya 'California'; biji pepaya 'Bangkok'; SGOT; SGPT; Toksisitas Subakut

Abstract

Papaya seeds have a bitter, spicy, and pungent aroma, so they are less desirable for processing. Papaya seeds have not been used optimally, even though they have a huge potential to be used as a food preservative that can be consumed. Therefore, it is necessary to conduct a study to test its safety. This study aims to determine and compare the subacute toxicity effects of 'California' and 'Bangkok' papaya seed powder in vivo in male mice, used 28 male white mice Swiss Webster divided randomly, group I as a control only given 1% CMC solvent, and groups II, III and IV, the group giving papaya seed powder dissolved in CMC 1% with doses of 0, 400, 600, and 800 mg/kg BB, both 'California' and 'Bangkok' extracts. All papaya doses were fed to mice by gavage with a volume of 0.1 mL/10 g BW. The treatment was carried out for 28 days and the 29th day the blood of the mice was taken retro-orbital to be tested for SGPT, serum SGOT. After taking blood serum, surgery was performed on the same day to observe the mice's visceral organs macroscopically. The results of this research did not affect body weight, physical condition, and visceral organs of mice, but the SGPT and SGOT data showed an increase in all treatment groups when compared to the control group, but an increase This is still below the normal SGOT threshold of 70–400 U/L. While the SGPT is 25–200 U/L.

Keywords: 'Bangkok' papaya seeds; 'California' papaya seeds; SGOT; SGPT Subacute toxicity

PENDAHULUAN

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman yang banyak tersebar di berbagai negara tropis. Buah pepaya tergolong buah yang populer dan sangat digemari, oleh karenanya sehingga banyak dikonsumsi oleh masyarakat (Vijay, Pradeep, Cheetan, Anju, & Bhupendra, 2014). Konsumsi buah pepaya menyisakan biji pepaya yang memiliki rasa yang pahit, pedas, dan beraroma menyengat

menjadikan biji pepaya kurang diminati sebagai bahan konsumsi. Biji pepaya masih dianggap limbah, namun masih memiliki potensi dimanfaatkan sebagai bahan pengawet yang bermanfaat (Ummah, 2012; He, Yi, Wu, & Zhou, 2017). Salah manfaat biji pepaya adalah sebagai bahan pengawet pangan (He, Yi, Wu, & Zhou, 2017).

Salah satunya penggunaan ekstrak biji pepaya telah diaplikasikan pada beberapa jenis bahan baku pangan sebagai bahan pengawet makanan, terutama seperti menjaga kesegaran ikan, udang, dan daging ayam dan sejenisnya. Aplikasi serbuk biji pepaya terhadap kesegaran ikan mampu memperpanjang umur simpan selama pada penyimpanan suhu dingin (Roller, 1995). Menurut penelitian Radiastuti, Gusniar, dan Fitri (2020), bahwa hasil serbuk biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' dan 'Bangkok' telah diaplikasikan sebagai bahan pengawet makanan terutama untuk menjaga kesegaran daging ayam dan udang dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB (Radiastuti, Gusniar, & Fitri, 2020). Hasil penelitiannya mampu memperpanjang umur simpan daging ayam dan udang selama penyimpanan suhu dingin. Biji pepaya memiliki senyawa metabolit sekunder, seperti golongan tanin, alkaloid, dan flavonoid yang diekstraksi dengan pelarut kloroform (Umana et al., 2013). Zat aktif yang bersifat toksik pada biji pepaya yaitu senyawa alkaloid terhadap larva (Utomo, 2010). Penelitian Awaliah, Fitri, dan Radiastuti (2019) melaporkan ekstrak biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' mengandung senyawa dodecanoic acid ($\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$), phenol, 2,4-bis, methyl ester of benzylcarbamoyl acid, 3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecen-1. Menurut Wishart, Feunang, Marcu, Guo, dan Liang (2018) bahwa senyawa tersebut bersifat toksik. Adanya aplikasi serbuk biji pepaya pada penelitian tersebut dapat dilanjutkan untuk yang memicu untuk menguji sifat toksisitasnya serbuk biji pepaya sebagai pengawet pangan.

dan peningkatan aktivitas enzim Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) menunjukkan kerusakan fungsi organ hati. Pada penelitian toksisitas subakut ekstrak biji pepaya terhadap aktivitas enzim SGPT dan SGOT telah dilakukan oleh Safwan, Abdul, Ali dan Ni (2007) namun menggunakan serbuk biji pepaya yang belum diketahui varietasnya. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya yang belum diketahui varietasnya dengan dosis 50, 500, dan 5000 mg/kg BB mencit selama 28 hari tidak menunjukkan peningkatan aktivitas SGPT dan SGOT. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan uji toksisitas sub-akut pada serbuk biji pepaya yang telah diketahui varietasnya, yaitu 'Bangkok' dan 'California' dengan variasi dosis yaitu 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB.

Pengujian toksisitas subakut ini bertujuan untuk mengetahui tingkat dosis keamanan dan efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan serbuk biji pepaya 'Bangkok' dan 'California'. Serbuk biji pepaya yang diperoleh dapat digunakan sebagai produk bahan pengawet bahan baku makanan seperti ikan, daging ayam, dan udang. Selain itu, dapat dimanfaatkan oleh masyarakat luas dan biji pepaya tersebut tidak lagi menjadi limbah yang terbuang.

MATERIAL DAN METODE

Bahan yang digunakan adalah biji pepaya varietas 'Bangkok' asal Sukabumi dan varietas 'California' asal Bogor. Bahan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah reagen SGOT dan SGPT, CMC-1, %.

Formatted: English (United States)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt

Formatted: Normal, Indent: First line: 0.38", Don't add space between paragraphs of the same style, Don't adjust space between Latin and Asian text, Don't adjust space between Asian text and numbers

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt; Highlight

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt; Highlight

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt; Highlight

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt

Preparasi Ssampel Sserbuk Bbiji pPeapaya dalam CMC 1%

Sebanyak 20 kg masing-masing biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' dibersihkan dari kulit ari, dicuci, dan dikeringkan menggunakan cahaya matahari, ditiriskan dan dikeringkan. Kemudian Sampel dihaluskan menggunakan grinder digrinding sampai terbentuk serbuk. Selanjutnya serbuk biji pepaya dilarutkan dalam CMC 1% (Gunawan & Mulyani, 2004).

Formatted: Font: Italic

Persiapan Hewan Uji

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus*) galur Swiss Webster, dengan jumlah mencit setiap perlakuan adalah 5 ekor, yang berumur 12 minggu, berat badan 29–40 g diperoleh dari peternakan mencit di Ppamulang, Banten. Mencit dipelihara terlebih dahulu di ruang pemeliharaan rumah hewan kFakultas Kedokteran, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Hewan percobaan ditempatkan pada suhu ruang dengan penerangan cahaya lampu. Mencit diberi pakan 5 g per hari sedangkan air minum diberikan secara *ad libitum*. (nomor surat ethical clearance)

Formatted: Font: Italic

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

Uji toksisitas subakut dilakukan dengan pemberian Meneit dibagi menjadi empat kelompok diberi serbuk biji pepaya dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB secara gavage, dengan volume penyuntikan sebanyak 0,1 mL/10 g Berat Badan (BB). Mencit meneit pada kelompok dosis 0 mg/kg BB hanya diberi pelarutnya, yaitu CMC 1%. Penimbangan berat badan dilakukan sebelum mencit diberikan perlakuan. Sebelum mencit diekok (gavage) dilakukan penimbangan berat badan. Penyekokan Perlakuan dilakukan diberikan setiap hari selama 28 hari diiringi bersamaan dengan pengamatan kondisi fisik. Kkondisi fisik yang diamati adalah kulit, rambut, mata, mukosa, pernapasan, aktivitas motorik, tremor, salivasi, diare, dan letargi.

Commented [NR2]: Ethical clearance tidak dilakukan karena sudah dicoba waktu awal penelitian ke FK UI perlu ujian dan prosesnya lama.

Dan dalam komentar "reviewer yang sebenar nya" saat proses review hanya menanyakan "adakah surat ethical clearance?" kami jawab tidak ada,

Penelitian ini juga dilakukan di Fak Farmasi yg sering juga menggunakan hewan percobaan di sana, semoga Lab Farmasi sdh memiliki ethical clearance. Utk hal ini sedang kami konfirmasi ke lab Farmasi UIN Jakarta

Formatted: Font color: Red

Formatted: Font color: Red

Formatted: Font: Not Italic

Uji Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT

Uji SGOT menggunakan pipa kapiler dan ditampung pada tabung mikro yang telah disterilisasi. Darah yang diperoleh disentrifugasi dipisahkan menggunakan sentrifus pada kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit (Safwan et al., 2007). Lapisan serum diambil sebanyak 100 μ L untuk pengukuran aktivitas SGOT dan SGPT. Sampel serum diambil sebanyak 50 μ L, lalu ditambahkan 400 μ L reagent 1 (reagen SGOT) dan 100 μ L reagen 2 (reagen SGPT) Setelah itu serum dan reagen dicampur dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 60 detik. Nilai absorbansinya dicatat pada panjang gelombang 340 nm. DHasil data diolah dengan menghitung perbedaan absorbansi rata-rata per-menit (Abs/Min). Hasil abs/ menit yang didapat dikalikan dengan faktor 1.746 (faktor untuk SGOT), sedangkan SGPT dengan faktor 1.768 yang menunjukkan hasil dalam U/L (Bergmeyer, Horder, & Rej, 1986).

Formatted: Highlight

Formatted: Highlight

Pembedahan dan Pengamatan Makroskopis Organ Visceral Mencit (*Mus musculus*)

Mencit yang telah diambil serumnya kemudian didislokasi pada bagian leher. Mencit dibedah dan dilakukan pengamatan kondisi makroskopis organ visceral berupa organ hati, ginjal, limpa, usus, lambung, pankreas, jantung, dan paru-paru. Pengamatan organ visceral meliputi warna, tekstur, dan berat.

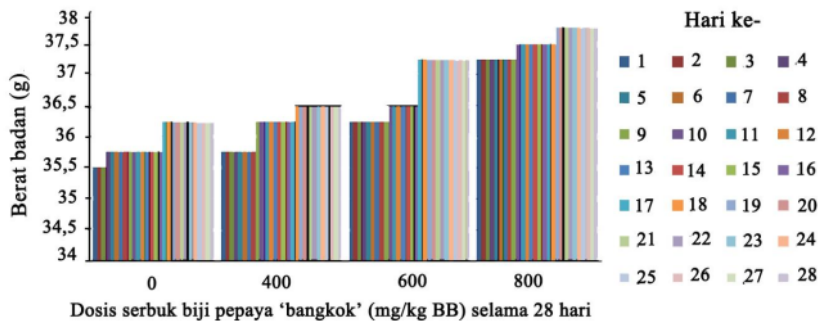
Analisis Data

Data SGOT dan SGPT dari masing-masing lima sampel yang telah diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 25.0 for windows dengan menggunakan uji Parametrik Anova.

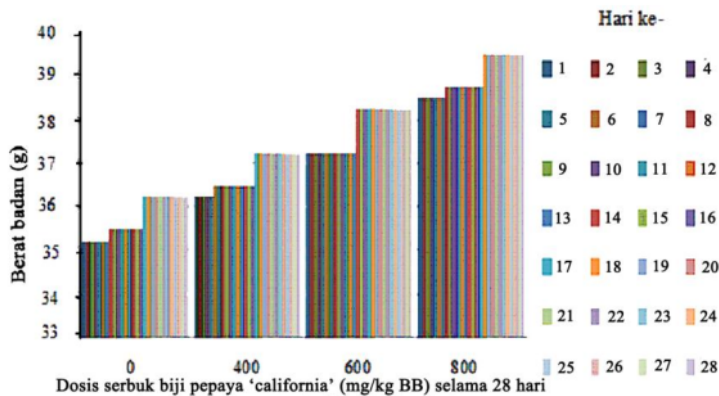
HASIL

Uji Toksisitas Subakut dan Pengamatan Kondisi Fisik Mencit

Hasil pengukuran berat badan terlihat bahwa semakin tinggi konsentrasi serbuk biji pepaya dalam CMC 1% 'California' dan 'Bangkok' dan 'California' maka berat badan semakin meningkat namun masih dalam kisaran berat badan di bawah 20% dari berat badan rata-rata (Gambar 1 dan 2).



Gambar 1. Berat badan kelompok 7 mencit tiap hari yang diberi serbuk biji pepaya 'Bangkok' dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama selama -28 hari



Gambar 2. Berat badan kelompok mencit tiap hari yang diberi serbuk biji pepaya 'California' dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari

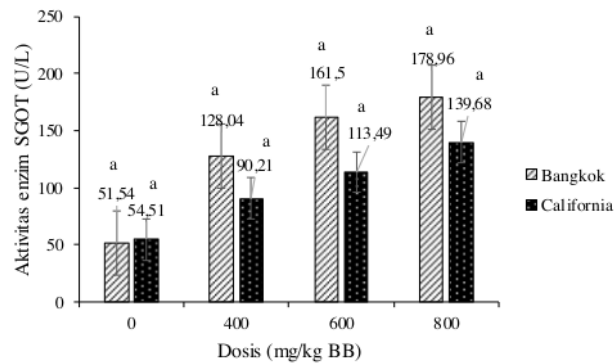
Pengamatan Kondisi Fisik Mencit

Pemberian serbuk biji pepaya 'California' dan 'Bangkok' dan 'California' pada dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB tidak berpengaruh terhadap kondisi fisik mencit, yaitu kulit, dan rambut, mata, dan mukosa, pemapasan, aktivitas motorik, tremor, salivasi, diare, dan letargi. Pada semua kelompok mencit tidak ada gejala toksisitas, dan mencit-mencit terlihat aktif pada semua kelompok.

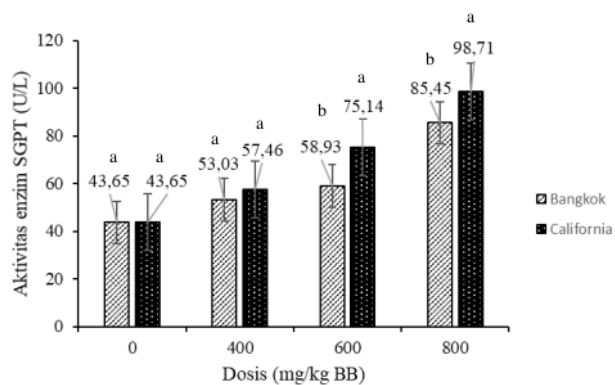
Uji Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT

Hasil uji aktivitas enzim SGPT dan SGOT menunjukkan bahwa mencit yang diberi serbuk biji pepaya 4 am CMC 1% 'California' maupun 'Bangkok' maupun 'California' mengalami peningkatan pada semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan perlakuan kelompok kontrol. Hasil tersebut tidak menyebabkan toksik walau mengalami peningkatan kadar GOT maupun GPT (Gambar 3 dan 5). Hasil aktivitas enzim SGOT antara biji pepaya 6 as 'Bangkok' dan 'California' terlihat berbeda pada dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB namun pada dosis 0 mg/kg BB sama. Hasil SGOT serbuk biji pepaya 'Bangkok' lebih tinggi dibanding dengan serbuk biji pepaya 'California', dengan perbedaan nilai SGOT antara 37,83-48,02 U/L pada dosis 400, 600, dan 800 mg/kg BB.

Formatted: English (United States)



Gambar 3. Aktivitas enzim SGOT dari lima sampel serum mencit setelah dicekakan diberikan perlakuan serbuk biji pepaya 'California' dan 'Bangkok' dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari

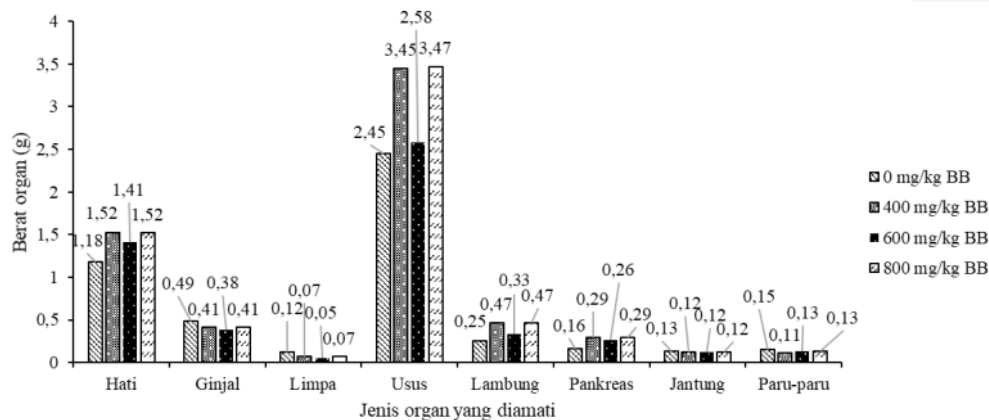


Gambar 4. Aktivitas enzim SGPT-SGOT sampel serum mencit setelah diberikan perlakuan serbuk biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari dari lima sampel serum mencit setelah dicekakan serbuk biji pepaya 'California' dan 'Bangkok' dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari

Hasil (SGPT) antara serbuk biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' dalam CMC 1% terlihat berbeda signifikan pada dosis 600 mg/kg BB (berbeda 16,21 U/L) dan 800 mg/kg BB (berbeda 13,26 U/L), namun pada dosis 400 mg/kg BB sangat kecil perbedaannya yaitu 4,43 U/L. Kadar SGPT biji pepaya 'California' lebih tinggi dibanding dengan biji pepaya 'Bangkok' (Gambar 4). Nilai SGPT berbeda signifikan pada dosis 600 mg/kg BB (berbeda 16,21 U/L) dan 800 mg/kg BB (berbeda 13,26 U/L), namun pada dosis 400 mg/kg BB sangat kecil perbedaannya, yaitu 4,43 U/L antar kedua varietas. Kadar SGPT serbuk biji pepaya 'California' lebih tinggi dibanding dengan biji pepaya 'Bangkok' (Gambar 4).

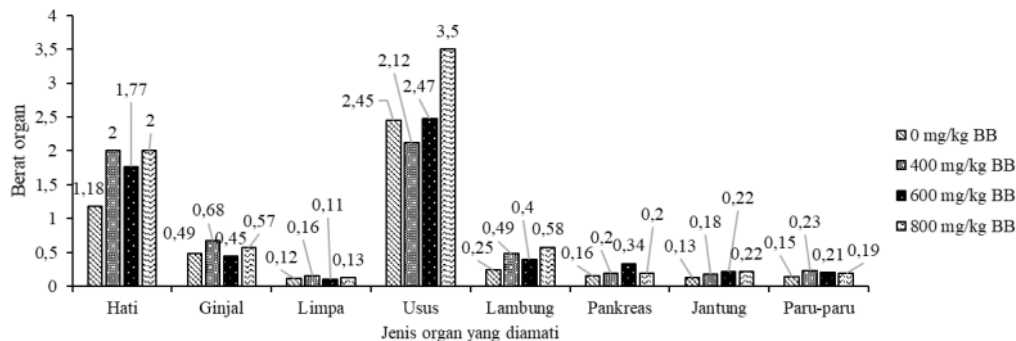
Pengamatan Makroskopis dan Berat Organ Visceral Mencit (*Mus musculus*)

Berat organ visceral setelah ~~diekokkan~~ diberikan perlakuan serbuk biji papayapepaya 'Bangkok' dan 'California' dan 'Bangkok' dalam CMC 1% selama 28 hari menunjukkan bahwa adanya perbedaan berat organ dari masing-masing kelompok perlakuan terhadap kontrol namun masih dalam kisaran normal. Pemberian serbuk biji pepaya diantara varietas 'Bangkok' dan 'California' dan 'Bangkok' dalam CMC 1% tidak ada perbedaan terhadap parameter pengamatan organ



makroskopis dan berat organ visceral mencit pada masing-masing konsentrasi-dosis serbuk biji pepaya (Gambar 5 dan 6).

Gambar 5. Berat organ visceral mencit setelah ~~7~~ ~~diekokkan~~ diberikan perlakuan serbuk biji papayapepaya 'California' dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari



Gambar 6. Berat organ visceral mencit setelah diekokkan 6 diberikan perlakuan serbuk biji papayapepaya ‘Bangkok’ dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari

Tabel 1. Morfologi organ visceral Pengamatan makroskopis mencit setelah diekokkan organ visceral setelah diberikan perlakuan dosis serbuk biji papayapepaya ‘California’ dan ‘Bangkok’ dan ‘California’ dalam CMC 1% selama 28 hari

Organ	Dosis (mg/kg BB)			
	0	400	600	800
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

Formatted Table

Berdasarkan hasil pengamatan secara makroskopis pada Tabel 1 bahwa terlihat tidak adanya perbedaan warna pada seluruh semua organ visceral mencit khususnya termasuk pada warna organ 7-i setelah diekokkan diberikan perlakuan dosis serbuk biji pepaya ‘Bangkok’ dan ‘California’ dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB (Tabel 1). Pada serbuk biji pepaya ‘Bangkok’ dan ‘California’ mendapatkan hasil morfologi organ visceral yang sama. Pada hati mencit berwarna merah hati, hal ini tampak bahwa secara morfologi tidak menunjukkan kerusakan atau kelainan pada hati mencit.

PEMBAHASAN

Uji Toksisitas Subakut dan Pengamatan Kondisi Fisik Mencit

Pada penelitian ini pemberian 7-i serbuk biji papayapepaya California dan 6-Bangkok ‘Bangkok’ dan ‘California’ dalam CMC 1% dengan dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB selama 28 hari tidak ditemukan adanya kematian pada mencit. Kondisi fisik mencit yaitu kulit, dan rambut, mata, dan mukosa, pernapasan, aktivitas motorik, tremor, salivasi, diare, dan letargi pada mencit yang diekokkan diberikan perlakuan serbuk biji papayapepaya ‘Bangkok’ dan ‘California’ ‘California’ dan ‘Bangkok’ dalam CMC 1% tidak menunjukkan perbedaan kondisi fisik dari kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian serbuk biji pepaya ‘Bangkok’ dan ‘California’ pada dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB tidak memberikan efek toksisitas atau kematian pada mencit.

Pada hasil penelitian ini dengan pemberian serbuk biji pepaya varietas ‘Bangkok’ dan ‘California’ pada pertambahan berat badan setiap hari (Gambar 1 dan 2). Pada diagram batang diagram tersebut menunjukkan bahwa pada hari ke-1 hingga hari ke-28 pada semua kelompok mengalami penambahan berat badan, namun tidak setiap hari 8. Peningkatan berat badan disebabkan karena pertumbuhan pada mencit yang masih berlangsung. Pertumbuhan mencit ada dua fase, yaitu fase tumbuh cepat saat laju pertambahan bobot badan mencit meningkat tajam. Fase yang kedua yaitu fase tumbuh lambat saat laju pertambahan bobot badan mulai menurun sampai

Formatted: Font color: Red

Formatted: Font color: Red, Highlight

Formatted: Font color: Red

Formatted: Font color: Red

Formatted: Font color: Red

Formatted: Font color: Red

Commented [R3]: Pembahasan tidak diikuti data dan literatur

Author:
Apakah benar komentar dari reviewer? Krn sdh masuk ke bagian editing. Mhn menggunakan ID yang sebenarnya ya..

Data sudah merujuk pada gambar 1 dan 2, dan literatur sudah menggunakan Smith dan Mangkoewidjo

8

menjadi nol yaitu hewan telah mencapai dewasa tubuh. Rata-rata pertambahan bobot badan seekor mencit adalah 1 g/ekor/hari (Smith & Mangkoewidjojo, 1988). Hasil penelitian Mardiaty dan Sitasiwi (2016) menunjukkan bahwa ada pertambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) setelah perlakuan ekstrak air biji pepaya (*Carica papayapepaya*) secara oral selama 21 hari. Penelitian Lohiya, Pathak, Mishra, dan Manivanna (2000) menyatakan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dengan paparan selama 35 hari tidak memengaruhi berat badan pada kelinci jantan.

Kondisi yang mengindikasikan hewan mengalami sakit atau derita umumnya saat berat badan yang telah menurun lebih dari 20% dibandingkan dengan hewan kontrol. Berat badan yang telah menurun lebih dari 20% selama periode 7 hari atau lebih biasanya disertai dengan konsumsi makan yang menurun. Hasil penelitian ini bahwa hewan uji mencit tidak mengalami penurunan berat badan setiap harinya menandakan bahwa tidak adanya ~~sakit atau derita efek toksik~~ setelah pemberian serbuk biji ~~papayapepaya~~. Menurut ~~Safwan dan Mulyani (2007) dalam CMC-1% dari kedua varietas biji pepaya yang berbeda~~ ~~p~~ Pertambahan berat badan pada suatu individu dapat dipengaruhi antara lain oleh faktor nutrisi.

Uji Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT

Konsentrasi SGOT pada serum mencit yang diberi serbuk biji ~~papayapepaya~~ 'Bangkok' dan 'California' California' dan 'Bangkok' dalam CMC-1% pada semua konsentrasi-perlakuan mengalami peningkatan dibandingkan dengan kontrol. Hasil uji ANOVA parameter SGOT menunjukkan bahwa pada dosis 400, 600, dan 800 mg/kg BB 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 yaitu sebesar 70–400 U/L. Menurut Guyton dan Hall (2007) bahwa aktivitas kadar normal enzim SGOT sebesar 70–400 U/L dan SGPT sebesar 25–200 U/L.

Konsentrasi SGPT pada serum mencit yang diberi serbuk biji ~~papayapepaya~~ 'BangkokCalifornia' dan 'CaliforniaBangkok' dalam CMC 1% mengalami peningkatan pada semua perlakuan dengan kelompok baik-dosis 0, 400, 600, dan 800 mg/kg BB. Hasil uji ANOVA parameter SGPT menunjukkan bahwa hanya pada dosis 800 mg/kg BB yang didapatkan hasil signifikan atau berbeda nyata, sedangkan pada dosis 0, 400, dan 600 mg/kg BB didapatkan hasil yang tidak signifikan. Hasil uji lanjut Tukey hanya dilakukan pada dosis tertinggi yaitu 800 mg/kg BB dengan ditandai adanya peningkatan pada kadar SGPT serum darah mencit. Peningkatan kadar SGPT kelompok mencit perlakuan masih di bawah kadar SGPT normal yaitu sebesar 25–200 U/L.

Pada hasil peningkatan kadar SGOT atau SGPT serum darah mencit dapat disebabkan karena adanya senyawa-senyawa zat aktif yang bersifat toksik atau konsentrasi yang tinggi senyawa toksik pada serbuk biji pepaya 'BangkokCalifornia' dan 'CaliforniaBangkok'. Menurut Warisno (2003) bahwa senyawa yang bersifat toksik atau racun adalah alkaloid, namun jika dikonsumsi dengan konsentrasi yang sudah dikonversikan dengan yang tepat akan bermanfaat bagi tubuh, sedangkan jika dikonsumsi dengan dosis yang tidak tepat diduga dapat menyebabkan efek toksik terhadap hati.

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Safwan et al. (2007) mengenai uji toksisitas subakut serbuk biji ~~papayapepaya~~ dengan parameter SGOT dan SGPT didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa hasil uji ANOVA tidak adanya perbedaan yang signifikan untuk semua kelompok ($p > 0.05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perlakuan serbuk biji pepaya dengan dosis 500, 1000, dan 5000 mg/kg BB tidak berpengaruh pada aktivitas enzim SGOT dan SGPT pada mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa toksisitas secara subakut tidak terjadi pada serbuk biji pepaya dilihat dari parameter SGOT dan SGPT. Pada penelitian Safwan et al. (2007) menggunakan pelarut ekstrak-etanol untuk ekstraksi biji pepaya yang dilarutkan dalam CMC-Na 1% dan belum diketahui varietasnya. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan serbuk biji pepaya yang dilarutkan di dalam CMC 1% dan sudah diketahui varietas serbuk biji pepaya yang digunakan yaitu 'BangkokCalifornia' dan 'CaliforniaBangkok'.

Formatted: Highlight

Commented [R4]: Bisa dibandingkan dengan literatur untuk justifikasi toksik atau bukan jika terdapat peningkatan kadar SGOT

Author:
Sudah terdapat literature Guyton and Hall (2007) walaupun terdapat peningkatan namun masih sangat berada di kadar normal, jadi cukup jelas

Commented [u5R4]:

1

Sel hati menjadi organ yang sangat berpotensi mengalami peradangan atau kerusakan yang ditunjukkan dengan peningkatan enzim transaminase seperti SGOT dan SGPT. Enzim dari detoksifikasi pada hati menyebabkan enzim tersebut dapat digunakan sebagai parameter kerusakan hati. Kerusakan membran sel menyebabkan enzim SGOT 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, Sacher & Richard, 2002).

Menurut Yismaw, Tessema, Mulu, dan Tiruneh (2008) biji pepaya memiliki aktivitas farmakologi, yaitu dapat digunakan sebagai antiseptik terhadap bakteri seperti *Shalmonella thyposa* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Kandungan yang berpotensi menghasilkan efek antiseptik diantaranya adalah fenol, tanin, flavonoid, saponin, alkaloid, dan terpenoid. Namun zat-zat aktif tersebut jika dikonsumsi dengan dosis yang tidak tepat 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 & Untung, 2014). Walaupun biji pepaya mengandung senyawa yang dapat berefek toksik, akan tetapi tidak menunjukkan kenaikan SGOT dan SGPT yang signifikan pada serbuk biji pepaya 'BangkokCalifornia' dan 'CaliforniaBangkok' dalam CMC 1% dengan dosis mencapai 800 mg/kg BB.

Pengamatan Organ dan Berat Organ Visceral Mencit (*Mus musculus*).

Berat organ visceral setelah diberikan serbuk biji pepaya 'BangkokCalifornia' dan 'CaliforniaBangkok' dalam CMC 1% selama 28 hari menunjukkan bahwa adanya perbedaan berat organ visceral mencit dari masing-masing perlakuan yang diujikan. Namun untuk organ seperti jantung, paru-paru, lambung, usus, dan pankreas mendapatkan hasil kondisi yang normal setelah diamati. Kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, dari hasil tersebut menandakan tidak adanya pengaruh dari pemberian serbuk biji pepaya 'California' dan 'Bangkok' dan 'California' dalam CMC 1% terhadap kerusakan organ-organ visceral mencit.

Hal tersebut menandakan bahwa tidak adanya pengaruh dari pemberian serbuk biji pepaya 'California' dan 'Bangkok' dan 'California' dalam CMC 1% terhadap kerusakan organ-organ visceral mencit. Hati merupakan organ utama yang menjadi target akumulasi serbuk biji pepaya 'Bangkok' dan 'California' dan 'Bangkok' dalam CMC 1%. Akumulasi dapat terjadi karena ekstrak biji pepaya membentuk senyawa kompleks dengan zat-zat organik dalam tubuh (Ratnaningsih, 2004).

Pengamatan organ hati mencit, menunjukkan hasil rerata berat hati hewan uji pada semua kelompok perlakuan tersebut masih dalam kisaran normal. Menurut Rogers dan Renee (2012), berat hati mencit berkisar 1,5–2,0 g. Perubahan bobot, fisiologis, dan morfologis hati 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 tidak berpengaruh terhadap berat badan dan berat hati. Hasil ini menunjukkan bahwa bahan uji tidak bersifat toksik karena salah satu fungsi hati adalah menetralkan zat racun yang masuk ke dalam tubuh. Hasil penelitian Oduola et al. (2007) mendapatkan asupan ekstrak biji 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 BB selama 26 hari.

Berat organ visceral ginjal masih dalam batasan normal dalam penelitian ini. Berat ginjal normal mencit berkisar antara 1,0–1,5 g. Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam tubuh. Ginjal merupakan organ sasaran toksik karena ginjal merupakan organ ekskresi yang dilewati oleh berbagai toksin yang diekskresikan keluar tubuh (Price, Sylvia, Lorraine, & Wilson,

Formatted: Indent: Left: 0", First line: 0.38", Space After: 0 pt

1995). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Chinoy, Souza, dan Padman (1994) menunjukkan bahwa ekstrak biji papayapepaya dosis 5 dan 20 mg/kg BB yang dipaparkan pada mencit albino selama 60 hari tidak menunjukkan perubahan terhadap ginjal dan berat badan mencit.

Berat visceral dan warna organ limpa mencit masih berada dikisaran normal jika dibandingkan dengan kontrol. Menurut Bratawidjaja (2012) mengatakan bahwa berat normal limpa mencit berkisar 0,5–1,0 g. Limpa merupakan salah satu organ limfoid tempat bermukimnya sel-sel leukosit sebagai imunitas tubuh. Perubahan bobot, fisiologis, dan morfologis limpa berkaitan dengan pakan yang dikonsumsi, kesehatan, dan asupan zat toksik dalam tubuh hewan (Rust, 2002). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian papayapepaya dan bahan uji serbuk biji pepaya varietas 'California' dan 'Bangkok' dan 'California' dengan konsentrasi yang diberikan tersebut diduga tidak berpengaruh terhadap berat badan dan berat limpa.

Berdasarkan hasil pengamatan, terlihat tidak adanya perbedaan morfologi warna hati antara kontrol (0 mg/kg BB) dan perlakuan serbuk biji papayapepaya dosis 400, 600, dan 800 mg/kg BB. Hati pada mencit dengan pemberian dosis tersebut jika dibandingkan dengan kontrol tidak ada perbedaan warna. Pada hati berwarna merah hati atau menunjukkan bahwa tidak ada kerusakan atau kelainan. 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. Organ hati jika 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 hingga menyebabkan kerusakan permanen sampai kematian sel (Anggraini, 2008). Penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok kontrol dengan perlakuan, hal ini berarti pemberian serbuk biji papayapepaya 'California' dan 'Bangkok' dan 'California' dalam CMC 1% tidak mengganggu metabolisme lemak di hati sehingga tidak ditukarnya sel hati yang mengalami degenerasi hidropis. Pemberian serbuk biji pepaya tersebut tidak menyebabkan akumulasi cairan di dalam sel karena degenerasi hidropis. Degenerasi hidropis disebabkan oleh adanya akumulasi cairan akibat kegagalan sel dalam mempertahankan homeostasis (Underwood, 1992). Penggunaan serbuk biji papayapepaya dosis 400, 600, dan 800 mg/kg BB masih dalam batasan dosis aman dan efektif dari penggunaan bahan alam, karena tidak memberikan efek sub toksik dan pengaruh zat tersebut terhadap berbagai organ tubuh mencit.

SIMPULAN DAN SARAN

Serbuk biji papayapepaya 'Bangkok' dan 'California' dan 'California' dan 'Bangkok' yang diberikan ke mencit (*Mus musculus*) Swiss webster jantan secara subakut tidak menimbulkan pengaruh toksisitas subkronis terhadap perubahan kondisi fisik, berat badan, berat, dan kondisi morfologi organ visceral. Serbuk biji papayapepaya 'Bangkok' dan 'California' dan 'California' dan 'Bangkok' dengan konsentrasi yang digunakan berpotensi meningkatkan kadar SGPT dan SGOT namun masih di bawah ambang batas normal.

Saran untuk ke depannya adalah penelitian dilanjutkan dengan melakukan pengamatan mikroskopis organ visceral terutama hati.

REFERENSI

- Anggraini, D. R. (2008). Gambaran makroskopis dan mikroskopis hati dan ginjal mencit akibat pemberian plumbum asetat (Tesis master). Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Awaliah, H., Fitri, R., & Radiastuti, N. (2019). Efektivitas biji pepaya dalam menghambat bakteri. Jakarta: Islamic State University in Press.
- Bratawidjaja, K. G. (2012). *Imunologi dasar edisi ke 7*. Jakarta: Gaya Baru.
- Bergmeyer, H. U., Horder, M., & Rej, R. (1986). Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. *Journal Clinica Chemical Biochemistry*, 24, 481-495.

Formatted: Font: Italic

Formatted: Strikethrough

- Chinoy, N. J., Souza, J. M. D., & Padman, P. (1994). Effects of crude aqueous extract of *Carica papaya* seeds in male albino mice. *Reprod Toxicology*, 8(1), 75-9.
- Inawan, D., & Mulyani, S. (2004). *Farmakognosi*. Jakarta: Swadaya
- ton, A. C., & Hall. (2007). *Buku ajar fisiologi kedokteran edisi 9*. Jakarta: EGC.
- He, X., Yi, G., Wu, L., & Zhou, H. G. (2017). Chemical composition and antifungal activity of *Carica papaya* Linn. seed essential oil against *Candida* spp. *Letters in Applied Microbiology*, 64(5), 124-132.
- 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*, 2(30), 1-9.
- Lohiya, K. N., Pathak, N., Mishra, P. K., & Manivanna, B. (2000). Contraceptive evaluation and toxicological study of aqueous extract of the seeds of *Carica Papaya* in male rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 1(7), 2-10.
- Mardiati, S. T., & Sitasiwi, A. J. (2016). Pertambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) setelah perlakuan ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya*) secara oral selama 21 hari. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 1(1), 1-6.
- Price, Sylvia, A., Lorraine., & Wilson. (1995). *Buku 1 patofisiologi "konsep klinis proses-proses penyakit" edisi 4*. Jakarta: EGC.
- Radiastuti, N., Gusniar, A. B., & Fitri, R. (2020). Potency of papaya seed powder (*Carica papaya* L.) as chicken meat and shrimp preservative. *Jurnal Biodjati*, 5(2), 281-293.
- Ratnaningsih, A. (2004). Pengaruh cadmium terhadap gangguan patologik pada hati tikus percobaan. *Jurnal Matematika, Sains dan Teknologi*, 5, 53-54.
- Rogers, A. B., & Renee. Z. D. (2012). *Comparative anatomy and histology: A mouse and human atlas*. USA: Elsevier Inc.
- Roller, S. (1995). The quest for natural antimicrobials as novel means of food preservation: Status report on a European research project. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 36, 333-345.
- Ronald, A., Sacher., & Richard, A. (2002). *Tinjauan klinis: Hasil pemeriksaan laboratorium*. Jakarta: EGC.
- Rust, M. B. (2002). Nutritional Physiology. In J. E. Halver, & R. W. Hardy, *Fish nutrition* (pp. 822). USA: Academic Press.
- Oduola, T., Adeniyi, F. A. A., Ogunyemi, E. O., Bello, I. S., Idowu, To., & 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., Wahid, A. R., Husein, A. R., Mentari, N-N. M. (2007). Toksisitas sub akut ekstrak biji pepaya terhadap aktivitas enzim SGPT dan SGOT secara *in vivo*. *Jurnal Ilmu Farmasi & Farmas Klinik*, 14(2), 16-19.
- Smith, B. J., & Mangkoewidjojo. (1988). *Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis Indonesia*. Jakarta: University Press.
- Sudarmono., & Untung. (2014). Uji keamanan ekstrak etanol daun mindi (*Melia azedarach* L) 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 sarjana). Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- 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 Scientific and Research Publication*, 3(4), 1-6.
- Utomo, M. (2010). *Daya bunuh bahan nabati serbuk biji pepaya terhadap kematian larva Aedes*

Formatted: Indent: Left: 0", Hanging: 0.5", Space After: 0 pt

Formatted: Font: Italic

aegypti. Laboratorium B2P2VRP Salatiga. Paper presented at the Prosiding Seminar Nasional, Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia. Retrieved from <http://jurnal.unimis.ac.id>.

Underwood, A. L. (1992). *Analisa kimia kuantitatif edisi 5*. Jakarta: Erlangga.

Vijay, Y., Pradeep, K. G., Cheetan, S. C., Anju, G., & Bhupendra, V. (2014). *Carica papaya* Linn: An overview. *International Journal of Herbal Medicine*, 2(5), 01-08.

12. Iisno. (2003). *Budi daya pepaya*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.

Wishart D. S., Feunang, Y. D., Marcu, A., Guo, A. C., Liang, K., Vázquez-Fresno, R., ... Scalbert, A. (2018). HMDB 4.0: The human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D608-D617.

13. Yismaw, G., Tessema, B., Mulu, A., Tiruneh, M. (2008). The in vitro assessment of antibacterial effect of papaya seed extract against bacterial pathogens isolated from urine, wound, and stool. *Euthopia Medical Journal*, 46(1), 71-77.

Formatted: Font: Italic, Highlight

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

18%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.publikasiilmiah.unwahas.ac.id

Internet Source

3%

2

www.healthy.arkansas.gov

Internet Source

3%

3

ocs.unud.ac.id

Internet Source

2%

4

repository.uinjkt.ac.id

Internet Source

2%

5

ejournal3.undip.ac.id

Internet Source

1%

6

123dok.com

Internet Source

1%

7

jbioua.fmipa.unand.ac.id

Internet Source

1%

8

es.scribd.com

Internet Source

1%

9

journal.unpad.ac.id

Internet Source

1%

10	Submitted to Intercollege Student Paper	1 %
11	M. A. Kanadi, A. M. Wudil, A. J. Alhassan, A. L. Ngwen, A. I. Yaradua, A. Nasir. "Dose-Dependent Chemopreventive Effect of Methanol Extract of Carica papaya Seed on Potassium Bromate- Induced Nephrotoxicity in Rats", Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, 2019 Publication	1 %
12	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	1 %
13	Antifungal Metabolites from Plants, 2013. Publication	1 %
14	www.honestdocs.id Internet Source	1 %
15	journal.unnes.ac.id Internet Source	1 %

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches < 1 %