

Review Artikel

Potensi Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai Nefroprotektor

Wayan Dianda Sari^{1*}, I Wayan Martadi Santika²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, diandadsr@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, martadisantika@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Ginjal merupakan organ yang dibutuhkan dalam tubuh manusia dan dikategorikan sebagai organ vital untuk melaksanakan berbagai fungsi penting meliputi detoksifikasi, pengaturan cairan ekstraseluler, homeostasis, dan ekskresi metabolit toksik. Kerusakan pada ginjal dapat terjadi akibat paparan oleh agen nefrotoksik, pelarut, obat anti-inflamasi non steroid, senyawa glikol, obat antikanker, dan antibiotik. Dalam mengatasi hal tersebut, diperlukan sebuah *adjuvant* yang berfungsi sebagai nefroprotektor. Namun, pengobatan dengan *adjuvant* memiliki efek samping, sehingga pilihan terapi alternatif menggunakan tanaman dapat dikembangkan untuk mengatasi efek samping penggunaan *adjuvant*. Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman yang dilaporkan memiliki efektivitas nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal. Tujuan *review* artikel ini adalah untuk mengetahui kandungan senyawa dalam tanaman pepaya dan potensinya sebagai nefroprotektor. Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel *review* ini, yaitu studi literatur. Literatur yang digunakan merupakan artikel ilmiah yang dipublikasikan secara *online* dari berbagai situs seperti Google Scholar, PubMed, dan Researchgate menggunakan kata kunci spesifik. Penilaian terhadap literatur menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 13 artikel kemudian dianalisis dan disajikan dalam bentuk *review article*. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa ekstrak biji, daun, dan akar pepaya serta jus buah pepaya mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, tanin, fenol, dan vitamin C. Berbagai bagian tanaman pepaya memiliki aktivitas sebagai nefroprotektor yang ditunjukkan melalui penurunan kadar kreatinin serum dan urea, serta didukung oleh pemeriksaan histopatologi. Dengan demikian, disimpulkan bahwa tanaman pepaya mempunyai efek nefroprotektif terhadap ginjal, sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi produk nutrasetikal.

Kata Kunci– *Carica papaya* L., ginjal, nefroprotektif, nefroprotoksisitas

1. PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ yang dibutuhkan dalam tubuh manusia dan dikategorikan sebagai organ vital untuk melaksanakan berbagai fungsi penting meliputi detoksifikasi, pengaturan cairan ekstraseluler, homeostasis, dan ekskresi metabolit toksik [1], [2]. Ginjal menyaring sekitar 180 liter darah setiap harinya. Dalam menjalankan fungsinya, ginjal menyerap kembali zat-zat yang diperlukan tubuh dan membuang sisa metabolisme berupa zat-zat toksik dan substansi asing, seperti pestisida dan obat-obatan. Dengan demikian, ginjal berisiko tinggi terkena paparan

radikal bebas dan memperoleh dampak negatif dari zat-zat tersebut yang dapat menyebabkan timbulnya perubahan struktur dan fungsi ginjal yang berdampak pada kerusakan jaringan ginjal [3]. Kerusakan pada ginjal disebabkan oleh agen nefrotoksik, seperti logam berat (timbal, arsen, dan merkuri), pelarut kimia (toluen dan karbon tetraklorida), obat anti-inflamasi nonsteroid (paracetamol), reagen kimia (etilen glikol, dietilen glikol, karbon tetraklorida, dan sodium oksalat), obat antikanker (cisplatin dan carboplatin), serta antibiotik (gentamisin dan streptozosin) [2], [3]. Fungsi ginjal secara keseluruhan didasarkan oleh fungsi nefron dan gangguan fungsinya disebabkan oleh menurunnya kerja nefron [4]. Menurunnya kerja nefron atau adanya perubahan pada unit struktural ginjal timbul sebagai akibat langsung atau tidak langsung dari paparan obat-obatan dan bahan kimia disebut dengan nefrotoksisitas [5].

Nefrotoksisitas merupakan masalah ginjal yang paling umum terjadi akibat paparan obat atau racun terhadap ginjal. Dalam patogenesis nefrotoksisitas, *reactive oxygen species* (ROS) memegang peran penting. Produksi dan akumulasi ROS berlebihan dapat memicu disfungsi sel, bahkan kematian sel. Agen nefrotoksik akan mengurangi efisiensi enzim antioksidan ginjal seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione peroxidase* (GPx), dan *glutathione* (GSH) [6], [7]. SOD, CAT, dan GPx merupakan enzim antioksidan yang akan menetralkan radikal bebas dan dianggap sebagai pertahanan seluler terhadap stres oksidatif [7], [8]. GSH merupakan antioksidan non-enzimatik yang berfungsi sebagai garis pertahanan pertama melawan radikal bebas dan berperan dalam detoksifikasi dengan melemahkan hidrogen peroksida dan lipid hidroperoksida [9]. Namun, dalam kondisi stres oksidatif terdapat ketidakseimbangan produksi ROS dan kemampuan enzim antioksidan dalam menetralsasi radikal oksidatif tersebut, sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan dan dapat bersifat *irreversible*. Dalam mengatasi hal tersebut, diperlukan sebuah *adjuvant* yang berfungsi sebagai nefroprotektor atau dapat disebut dengan agen nefroprotektor. Agen nefroprotektor merupakan senyawa obat baik dari alam atau sintesis yang memiliki efek terapeutik untuk mencegah, memulihkan, memelihara, dan mengobati kerusakan fungsi ginjal [5], [10]. Namun, pengobatan dengan *adjuvant* sintesis memiliki efek samping, sehingga *adjuvant* dari bahan alam dapat menjadi pilihan terapi alternatif. Sumber daya alam seperti tanaman obat merupakan sumber antioksidan alami, sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan untuk mengurangi nefrotoksisitas dari agen nefrotoksik [11]. Menurut Sujana *et al.* (2021), tanaman dengan aktivitas nefroprotektif dapat mengurangi toksisitas obat ketika digunakan bersamaan [12]. Selain itu, dalam beberapa tahun belakangan ini, pemilihan pengobatan telah bergeser dari obat sintesis ke obat herbal. Pengobatan herbal menggunakan bahan alam lebih diminati karena lebih alami, ketersediaannya mudah dicari, dan efek samping yang lebih rendah [13].

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu dari 22 spesies tanaman dalam suku Caricaceae yang sering digunakan dalam pengobatan sejak jaman dahulu [14]. Dalam penelitian Venkateshwarlu *et al.* (2018) dinyatakan bahwa tanaman pepaya dikaitkan dengan potensinya sebagai nefroprotektor terhadap kerusakan ginjal akibat paparan obat atau senyawa kimia yang nefrotoksik [15]. Aktivitas nefroprotektif tanaman pepaya berasal dari berbagai kandungan senyawa kimia [12]. Penelitian Ugbogu *et al.* (2023) mengungkapkan bahwa dalam pepaya

terkandung senyawa kimia seperti tanin, steroid, terpenoid, saponin, fenol, flavonoid, alkaloid, antrakuinon, dan glikosida [16]. Berbagai kandungan kimia tersebut menjadikan pepaya sebagai sumber antioksidan alami yang memiliki efek nefroprotektif [17]. Potensi aktivitas nefroprotektif tanaman pepaya diharapkan dapat menjadi acuan dalam pengembangan suplemen alami untuk menunjang pengobatan yang bersifat nefrotoksik, sehingga mengurangi risiko terjadinya kerusakan ginjal. Dengan adanya berbagai penelitian mengenai efek nefroprotektif berbagai bagian tanaman pepaya maka penulis mengumpulkan dan merangkum hasil penelitian tersebut dalam tinjauan literatur sistematis.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) yang dilakukan secara sistematis. Langkah penelusuran literatur dibagi menjadi empat, yaitu *identification*, *screening*, *eligibility*, dan *included*.

2.1 Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur dilakukan dengan tujuan untuk menemukan artikel ilmiah yang relevan mengenai kandungan kimia dalam tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) dan potensinya digunakan sebagai nefroprotektor. Literatur diperoleh dari berbagai *database* seperti Google Scholar, PubMed, dan Researchgate menggunakan kombinasi kata kunci spesifik, yaitu “*Carica papaya* (AND) *nephroprotective*”.

2.2 Kriteria Inklusi

Literatur yang digunakan dalam artikel *review* ini adalah penelitian baik *in vitro* atau *in vivo* kandungan senyawa kimia tanaman pepaya dan potensi aktivitas nefroprotektif senyawa tersebut terhadap ginjal. Artikel yang dipilih adalah artikel yang menggunakan bahasa Inggris dan mengandung kata kunci pepaya atau *Carica papaya* L., ginjal, nefroprotektif, dan nefroprotoksisitas.

2.3 Kriteria Eksklusi

Artikel ilmiah yang tidak dimasukkan dalam artikel *review* ini adalah artikel yang diterbitkan dalam prosiding, tesis, disertasi, *review articles*, dan artikel dengan judul, abstrak, dan kata kunci yang tidak termasuk dalam kriteria inklusi.

2.4 Pemilihan Artikel Ilmiah

Literatur yang dipublikasikan dalam bentuk *full text* kemudian di-*review*. Artikel ilmiah yang terpilih dikompilasi menggunakan Mendeley Reference Manager.

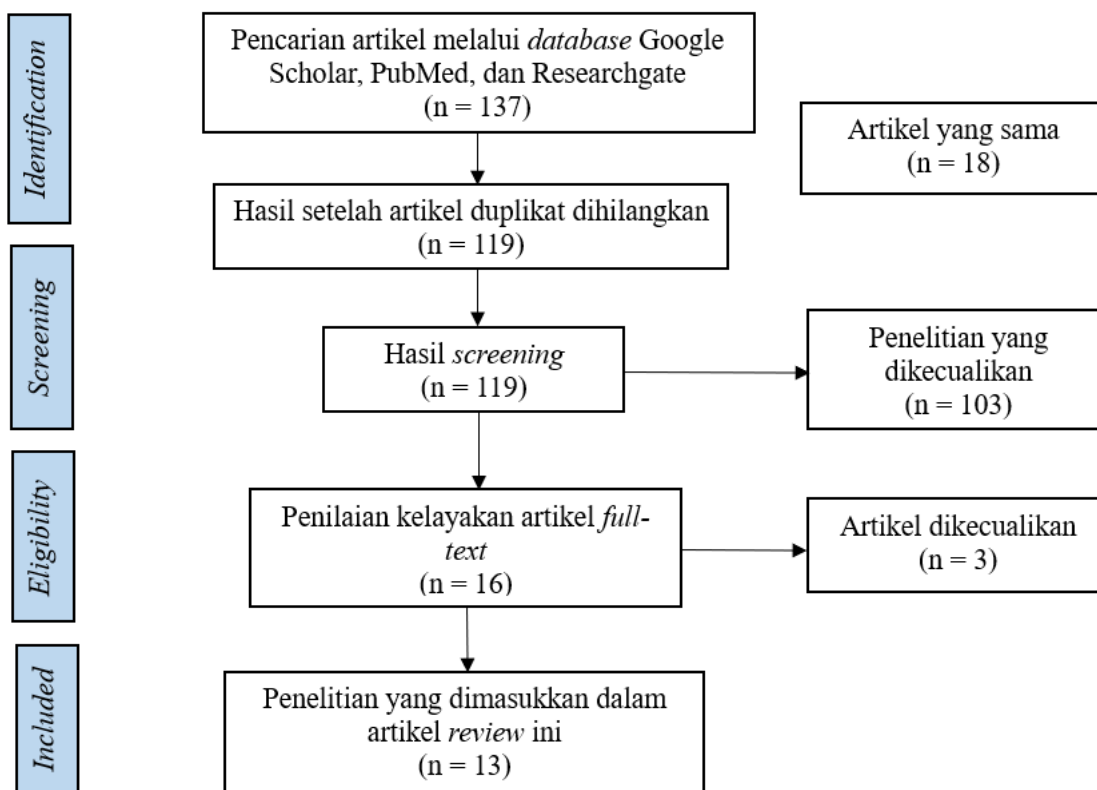
2.5 Ekstraksi Data

Artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dan data yang dikumpulkan meliputi (1) bagian tanaman pepaya yang digunakan, (2) jenis ekstrak, (3) dosis perlakuan, (4) kandungan kimia yang diprediksi memiliki aktivitas nefroprotektif, (5) tipe penelitian, dan (6) aktivitas nefroprotektif dari *Carica papaya* L.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Penelusuran Literatur

Hasil penelusuran pustaka menunjukkan total 137 artikel ilmiah yang relevan dengan topik. Setelah dideteksi artikel duplikat, terdapat 18 artikel yang dikeluarkan. Berdasarkan judul, abstrak, kata kunci, dan kriteria inklusi yang disusun, sebanyak 103 artikel dikeluarkan. Dua *full paper* dari 16 artikel yang tersisa tidak dapat diakses dan terdapat satu artikel tidak dalam bahasa Inggris, sehingga tersisa 13 artikel ilmiah yang dapat di-*review*. *Flow chart* hasil penelusuran pustaka ditampilkan dalam gambar 1.



Gambar 1. *Flow chart* penelusuran literatur

Hasil analisis potensi berbagai bagian tanaman pepaya sebagai nefroprotektor dapat dilihat pada tabel 1. Seluruh penelitian merupakan penelitian *in vivo* menggunakan hewan uji tikus yang diinduksi obat atau senyawa nefrotoksik dengan beragam dosis perlakuan.

3.2 Kandungan Senyawa Kimia *Carica papaya L.*

Pengujian kandungan senyawa kimia dapat memberikan gambaran mengenai komponen senyawa yang terdapat dalam tanaman uji. Skrining fitokimia memegang peran penting dalam mengidentifikasi berbagai komponen bioaktif yang dihasilkan tanaman tersebut [18]. Tanaman pepaya memiliki kandungan kimia yang berbeda pada biji, buah, daun maupun akar. Kharisma *et al.* (2018) menyebutkan bahwa pepaya kandungan aktif seperti mineral, flavonoid, enzim papain, alkaloid, monoterpenoid, vitamin, glukosinolat, karotenoid, dan karposida [19]. Ekstrak metanol

dan etanol buah pepaya mengandung protein, fenol, alkaloid, karbohidrat, flavonoid, dan steroid [20]. Peristiowati & Puspitasari (2018) juga menyebutkan bahwa buah pepaya mengandung pektin, papain, betakaroten, d-galaktosa, fitokinase papayotimin papain, serta l-arabinosa [21]. Bunga pepaya menyimpan kandungan saponin, tanin, flavonoid, alkaloid, fenol, dan glikosida [22]. Dalam penelitian Masfufatun *et al.* (2019), diperoleh data skrining fitokimia ekstrak etanol biji pepaya yang menunjukkan adanya kandungan metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, steroid, polifenol, saponin, dan tanin [23]. Ekstrak etanol kulit buah pepaya diketahui mengandung alkaloid, steroid, dan tanin [24]. Selain mengandung senyawa tersebut, ditemukan juga bahwa ekstrak metanol kulit pepaya mengandung flavonoid, polifenol, dan saponin [24], [25]. Dalam skrining fitokimia yang dilakukan Nduche *et al.* (2019), baik dalam ekstrak air dan etanol daun pepaya positif mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, fenol, dan pati [26]. Ekstrak metanol akar pepaya mengandung alkaloid, saponin, gula, dan protein [27].

3.3 Aktivitas Nefroprotektif *Carica papaya* L.

Nefroprotektif didefinisikan sebagai suatu perlindungan terhadap ginjal oleh suatu senyawa [28]. Wanner & Tounsi (2023) menyatakan bahwa senyawa yang bersifat nefroprotektif adalah senyawa dengan fungsi protektif dan kuratif terhadap nefrotoksisitas atau bertindak sebagai nefroprotektor [3]. Ekstrak dari berbagai bagian tanaman pepaya mengandung banyak senyawa kimia yang mendukung aktivitas farmakologisnya sebagai nefroprotektor. Seluruh bagian tanaman pepaya memiliki komponen fitokimia, terutama senyawa dengan aktivitas antioksidan [29]. Menurut Sari *et al.* (2023), efek antioksidan suatu senyawa dapat mencegah ketidakseimbangan produksi radikal bebas yang dapat memicu stres oksidatif, sehingga mencegah kerusakan ginjal [30].

Dalam praktik klinik, fungsi ginjal dinilai dengan mengukur kadar urea dan serum kreatinin yang masuk ke darah [31]. Apabila ginjal mengalami kerusakan maka akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus, sehingga kadar kreatinin dan urea dalam darah akan meningkat [32]. Hal tersebut sejalan dengan pernyataan Gul *et al.* (2023) bahwa peningkatan kadar urea dan serum kreatinin diakibatkan gangguan fungsi ginjal [33]. Peningkatan kadar urea dan kreatinin disebabkan stres oksidatif yang menginduksi kerusakan jaringan seluler yang menjadi tanda adanya penurunan fungsi ginjal [34]. Nefrotoksisitas dapat dipicu oleh paparan obat, agen diagnostik, dan senyawa kimia berlebihan. Melalui uji *in vivo* menggunakan hewan uji tikus, berbagai bagian tanaman pepaya seperti biji, buah, daun, dan akar dilaporkan memiliki efek nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi paparan agen nefrotoksik.

3.3.1 Biji

Penelitian oleh Ahmed *et al.* (2022) menguji pemberian ekstrak etanol biji pepaya pada tikus yang diinduksi gentamicin menunjukkan bahwa kelompok tikus perlakuan mengalami karakteristik kerusakan ginjal sedang dibandingkan kelompok tikus yang diinduksi gentamisin saja [35]. Hal tersebut menandakan pada kelompok tikus yang diberi ekstrak etanol biji pepaya mengalami perbaikan yang signifikan dalam nekrosis tubulus proksimal dan tidak ditemukan adanya *hyaline casts*. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya juga dilakukan pada tikus yang diinduksi rifampicin dan isoniazid [17]. Berdasarkan parameter, kadar urea kelompok tikus yang

diberi 500 mg/kgBB ekstrak etanol biji pepaya (34,43 mg/dL) dan kelompok tikus kontrol positif yang diberi vitamin C (33,76 mg/dL) tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,005$) dengan kelompok normal (38,71 mg/dL). Perolehan kadar kreatinin juga mengungkapkan bahwa kadar kreatinin kelompok tikus yang diberi ekstrak etanol biji pepaya (0,70 mg/dL) dan kelompok tikus yang diberi vitamin C (0,63 mg/dL) tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok kontrol (0,67 mg/dL). Pemeriksaan histopatologi yang dilakukan menemukan bahwa pada ginjal kelompok tikus yang diberi ekstrak etanol biji pepaya tidak ditemukan adanya atrofi glomerular, dilatasi lumen tubulus, dan nekrosis sama seperti ginjal kelompok tikus normal dan tikus yang diberi vitamin C.

Pengujian ekstrak air biji pepaya dengan dosis 500 dan 750 mg/kgBB oleh Naggayi *et al.* (2015) pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol menunjukkan adanya penurunan kadar urea dan kreatinin serum, serta kondisi histopatologi ginjal tidak menunjukkan adanya deposisi *tubular cast* [36]. Penelitian lain menyatakan bahwa tikus yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4) dan diberikan 100, 200, dan 300 mg/dL ekstrak air biji pepaya mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) kadar urea dan kreatinin serum dibandingkan kelompok tikus yang menerima CCl_4 saja [37]. Aktivitas nefroprotektif ekstrak air biji pepaya juga diuji oleh Olagunju *et al.* (2009) pada tikus wistar yang diinduksi CCl_4 [38]. Data hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kreatinin serum dan urea pada tikus yang diberi 400 mg/kgBB ekstrak air biji pepaya mengalami penurunan yang signifikan dengan $p < 0,05$ dan $p < 0,001$ dibandingkan kelompok yang diberi CCl_4 saja. Ekstrak air biji pepaya juga dilaporkan memiliki aktivitas nefroprotektif terhadap nefrotoksitas yang diinduksi sianida pada tikus wistar. Kelompok tikus yang menerima 100, 200, dan 400 mg/kgBB ekstrak air biji pepaya mengalami penurunan kadar urea dan kreatinin secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok tikus kontrol negatif. Pemeriksaan histopatologi juga menunjukkan ginjal kelompok tikus yang diberi ekstrak air biji pepaya dosis 400 mg/kgBB tidak mengalami kerusakan [39].

Kanadi *et al.* (2019) dalam penelitiannya menyatakan bahwa kelompok tikus yang diinduksi potasium bromate (KBrO_3) dan diberi 600 mg/kgBB ekstrak metanol biji pepaya mengalami penurunan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok tikus normal yang tidak menerima perlakuan [40]. Aktivitas enzim antioksidan ginjal (CAT, SOD, GPX) dan GSH mengalami peningkatan signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok tikus yang diberi ekstrak metanol biji pepaya. Pada tikus yang diinduksi streptozotocin, ekstrak metanol biji pepaya juga menunjukkan aktivitas nefroprotektif berupa penurunan kadar urea dan kreatinin [41].

3.3.2 Buah

Pengujian efek nefroprotektif buah pepaya dilakukan oleh Purlinda *et al.* (2020) yang dalam penelitiannya menggunakan jus buah pepaya [42]. Jus buah pepaya dalam dosis 3,6 g/200 gBB, 7,2 g/200 gBB, dan 14,4 g/200gBB diberikan kepada masing-masing kelompok tikus perlakuan yang diinduksi 50 mg/kgBB Pb asetat. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa rata-rata kadar kreatinin paling rendah sebesar 0,89 mg/dL terjadi pada kelompok tikus dosis 14,4 g/200 gBB di antara kelompok tikus dosis lainnya. Hasil tersebut juga tidak berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) apabila dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi vitamin E dengan

rata-rata kadar kreatinin 0,87 mg/dL. Selain itu, berdasarkan data aktivitas SOD jaringan ginjal diperoleh bahwa kelompok tikus dosis 14,4 g/200 gBB memiliki rata-rata aktivitas SOD paling tinggi, yaitu 39,24 u/mL dibanding kelompok tikus dosis lainnya. Walaupun rata-rata kadar kreatinin kelompok tikus dosis 14,4 g/200 gBB masih lebih tinggi dan aktivitas SOD lebih rendah dibanding kelompok tikus normal, hal itu menunjukkan bahwa pemberian jus buah pepaya dosis 14,4 g/200 gBB memiliki pengaruh paling efektif dalam penurunan kadar kreatinin serum dan aktivitas SOD jaringan ginjal tikus wistar.

3.3.3 Daun

Daun pepaya dilaporkan mengandung senyawa alkaloid, carpain, tokoferol, flavonoid, tanin, saponin, dan senyawa lain [43]. Dalam penelitian Gheith & El-Mahmoudy (2018), tikus diinduksi gentamisin 100 mg/kgBB. Gentamisin biasanya digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif dengan efek samping berupa nefrotoksisitas yang dapat memicu gagal ginjal akut [44]. Melalui parameter kreatinin dan urea dalam serum, kelompok tikus yang diberi perlakuan berupa pemberian 300 mg/kgBB ekstrak air daun pepaya memiliki kadar kreatinin serum (1,13 mg/dL) lebih rendah dibanding kelompok tikus yang diinduksi gentamisin (3,57 mg/dL). Hasil tersebut berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok tikus kontrol yang memiliki kadar kreatinin 0,61 mg/dL. Berdasarkan kadar urea, kelompok tikus yang diberi perlakuan 300 mg/kgBB juga memiliki kadar urea yang lebih rendah sebesar 59,13 mg/dL dibandingkan kelompok tikus yang diinduksi gentamisin yaitu sebesar 122,70 mg/dL. Perolehan ini juga berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok tikus kontrol dengan kadar urea 33,17 mg/dL. Walaupun demikian, hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air pepaya dapat melindungi ginjal dari nefrotoksisitas yang diakibatkan pemberian gentamisin.

Efek nefroprotektif ekstrak air daun pepaya juga dilaporkan Calderon *et al.* (2016) pada tikus albino yang diinduksi potasium bromat. Kadar asam urat darah pada kelompok tikus yang diberi ekstrak air daun pepaya tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok tikus yang diberi asam askorbat ($p = 0,68$). Selain itu, pemeriksaan histopatologi pada kelompok tikus yang diberi ekstrak air daun pepaya menunjukkan adanya kerusakan sedang pada jaringan, lalu untuk kelompok tikus yang diberi potasium bromat saja mengalami kerusakan ekstensif pada jaringan ginjal. Efek nefroprotektif ekstrak air daun pepaya tersebut diduga berasal dari kandungan alkaloid, flavonoid, dan tanin [45]. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Francis *et al.* (2020) yang menguji efektivitas ekstrak etanol daun pepaya pada tikus wistar yang diinduksi merkuri klorida. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa pemberian 600 mg/kgBB ekstrak etanol daun pepaya efektif menurunkan jumlah peroksidasi lipid dan H_2O_2 . Kadar urea dan kreatinin juga mendekati normal dengan $p < 0,0001$ pada kelompok tikus standar yang diberi N-asetil sistein dan tikus yang diberi ekstrak etanol daun pepaya [34].

3.3.4 Akar

Pada penelitian oleh Bhat *et al.* (2022), kelompok tikus uji yang diberikan 750 mg/kgBB suspensi paracetamol satu jam setelah pemberian 400 mg/kgBB ekstrak hidro-alkohol akar pepaya menunjukkan kadar kreatinin (1,054 mg%) dan urea (32,33 mg/dL) dalam darah yang lebih rendah dibandingkan kelompok tikus kontrol positif (kelompok yang diinduksi suspensi

paracetamol saja) dengan kadar kreatinin sebesar 2,591 mg% dan kadar urea 79,73 mg/dL. Pemberian 400 mg/kgBB ekstrak hidro-alkohol akar pepaya juga menunjukkan peningkatan glutathione sebesar 20,64% dibandingkan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif yang tidak mengalami peningkatan. Pemeriksaan histopatologi kelompok tikus uji yang diberikan ekstrak juga mengungkapkan struktur parenkim ginjal, glomerulus, pembuluh darah, ruang interstisial, dan tubulus ginjal dalam keadaan utuh, serta tubulus tertentu mengalami perubahan degeneratif. Berdasarkan hasil uji, ekstrak hidro-alkohol akar pepaya dapat mencegah kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh paracetamol dan radikal bebas melalui data adanya penurunan urea dan kreatinin baik dalam darah, peningkatan jaringan GSH sekaligus menurunkan peroksidasi lipid, serta pemeriksaan histopatologi menunjukkan kondisi ginjal dalam keadaan utuh. Kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, dan tanin dalam ekstrak hidro-alkohol akar pepaya memiliki aktivitas antioksidan yang dikaitkan dengan perannya dalam melindungi organ dari kerusakan [46].

Tabel 1. Hasil penelitian bagian tanaman, jenis ekstrak, dosis perlakuan, kandungan kimia, tipe penelitian, aktivitas nefroprotektif *Carica papaya* L.

Bagian Tanaman	Jenis Ekstrak	Dosis Perlakua n	Kandungan Kimia	Tipe Penelitian	Aktivitas Nefroprotektif	Ref.
Biji	Ekstrak etanol biji pepaya	1000 mg/kgBB	-	In vivo	Ekstrak etanol biji pepaya memiliki aktivitas reno-protektif yang ditunjukkan tidak adanya <i>hyaline casts</i> pada spesimen histopatologis ginjal tikus yang diinduksi gentamisin dan diberi perlakuan berupa pemberian ekstrak biji pepaya.	[35]
	Ekstrak etanol biji pepaya	500 mg/kgBB	Alkaloid, flavonoid, glikosida, saponin, dan tanin	In vivo	Ekstrak etanol biji pepaya memiliki efek nefroprotektif pada tikus yang diinduksi rifampicin dan isoniazid serta dalam dosis yaitu 500 mg/kgBB optimal dalam menurunkan kadar urea, kreatinin, dan asam urat.	[17]
	Ekstrak	750	Alkaloid,	In vivo	Pre-treatment tikus	[36]

	air biji pepaya	mg/kgBB	flavonoid, fenol, tanin, terpenoid, dan vitamin		yang diinduksi paracetamol dengan ekstrak air biji pepaya menunjukkan penurunan kadar urea, kreatinin serum, dan asam urat.	
	Ekstrak air biji pepaya	100 mg/kgBB	Alkaloid, saponin, vitamin B12, vitamin C, dan antrakuinon	In vivo	Ekstrak air biji pepaya diprediksi memiliki efek nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal akut.	[37]
	Ekstrak air biji pepaya	400 mg/kgBB	Alkaloid, flavonoid, dan saponin	In vivo	Ekstrak air biji pepaya memiliki efek nefroprotektif terhadap ginjal tikus yang diinduksi karbon tetraklorida	[38]
	Ekstrak air biji pepaya	400 mg/kgBB	-	In vivo	Ekstrak air biji pepaya dapat mengurangi kerusakan jaringan ginjal yang menandakan ekstrak tersebut memiliki aktivitas nefroprotektif.	[39]
	Ekstrak metanol biji pepaya	600 mg/kgBB	-	In vivo	Ekstrak metanol biji pepaya berpotensi sebagai agen preventif untuk mencegah kerusakan ginjal.	[40]
	Ekstrak metanol biji pepaya	200 mg/kgBB	-	In vivo	Ekstrak metanol biji pepaya potensial untuk melindungi ginjal berdasarkan data penurunan kadar kreatinin dan <i>blood urea nitrogen</i> (BUN) pada tikus uji.	[41]
Buah	Jus buah pepaya	14,4 g/200 g BB	Flavonoid, vitamin C, vitamin E, dan betakaroten	In vivo	Jus pepaya dengan dosis 14,4 g/200 g BB dapat menurunkan kadar kreatinin serum dan meningkatkan	[42]

					aktivitas SOD (<i>superoxide dismutase</i>), sehingga berpotensi mampu mencegah nefrotoksisitas akibat paparan Pb asetat.	
Daun	Ekstrak air daun pepaya	300 mg/kgBB	Flavonoid, tanin, tokoferol, dan vitamin C	In vivo	Ekstrak air daun pepaya memiliki potensi aktivitas nefroprotektif yang ditunjukkan dari penurunan dari kadar urea dan kreatinin baik pada serum maupun urine tikus albino.	[44]
	Ekstrak air daun pepaya	3 g/kgBB	Alkaloid, flavonoid, 2-deoksiribosa, dan tanin	In vivo	Ekstrak air daun pepaya diduga memiliki efek nefroprotektif terhadap kerusakan jaringan ginjal yang ditunjukkan dari peningkatan asam urat darah yang tidak signifikan ($p > 0,05$) apabila dibandingkan dengan kontrol.	[45]
	Ekstrak etanol daun pepaya	600 mg/kgBB	Alkaloid dan fenolik	In vivo	Ekstrak etanol daun pepaya terungkap memiliki kemampuan proteksi terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi merkuri pada tikus wistar betina.	[34]
Akar	Ekstrak hidro-alkohol akar pepaya	400 mg/kgBB	Alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, dan tanin	In vivo	Ekstrak hidro-alkohol akar pepaya efisien melindungi ginjal dari kerusakan akibat paparan paracetamol yang dibuktikan dari penurunan kadar kreatinin dan urea dalam darah.	[46]

Berdasarkan penelitian yang dikaji, berbagai bagian tanaman pepaya mulai dari biji, buah, daun, dan akar memiliki efek nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi agen nefrotoksik. Hasil skrining fitokimia dalam penelitian dan studi literatur mengungkapkan bahwa secara umum tanaman pepaya mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, tanin, fenol, dan vitamin C yang bersifat sebagai antioksidan. Alkaloid dan tanin memiliki mekanisme antioksidan melalui donor atom hidrogen ke radikal bebas [47]. Cahyani *et al.* (2022) menyatakan bahwa mekanisme flavonoid sebagai antioksidan adalah menekan pembentukan ROS melalui penghambatan enzim yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas, menekan aktivitas, dan meningkatkan aktivitas perlindungan antioksidan [48]. Saponin juga disebut sebagai antioksidan efektif karena kemampuannya mereduksi superoksida melalui pembentukan zat antara hidroperoksida sebagai antioksidan sekunder, sehingga menghambat pembentukan lipid peroksida dan mencegah terjadinya kerusakan pada jaringan [47]. Mekanisme antioksidan dari senyawa fenol berasal dari kemampuannya dalam membentuk ion fenoksida yang dapat memberikan satu elektron kepada radikal bebas (donor elektron) yang dapat membentuk senyawa bersifat tidak radikal [49]. Terpenoid juga tergolong senyawa dengan aktivitas antioksidan yang tinggi. Terpenoid bekerja mengurangi pembentukan radikal bebas dengan memutus reaksi pembentukannya [50]. *Peroksidasi* lipid juga dapat dihambat oleh senyawa terpenoid [51]. Menurut Liu *et al.* (2020), vitamin C atau asam askorbat dipertimbangkan sebagai antioksidan larut air paling efektif. Vitamin C mengandung banyak gugus hidroksil yang sangat berperan dalam aktivitasnya sebagai antioksida [52]. Vitamin C dapat menangkap radikal bebas dan membentuk radikal yang lebih stabil. Selain itu, vitamin C juga memungkinkan untuk bereaksi dengan molekul reaktif seperti radikal hidroksil atau anion radikal superoksida, sehingga mencegah interaksi molekul reaktif tersebut dengan sel [53]. Kandungan senyawa kimia dalam tanaman pepaya berupa metabolit sekunder yang dapat bertindak sebagai antioksidan alami mendukung efek nefroprotektifnya dalam melindungi ginjal dari kerusakan atau nefrotoksisitas akibat paparan berbagai agen nefrotoksik.

4. KESIMPULAN

Bagian biji, buah, daun, dan akar tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung sejumlah metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, tanin, fenol, dan vitamin C yang berperan sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan dapat mencegah ketidakseimbangan produksi radikal bebas yang dapat memicu stres oksidatif, sehingga mencegah kerusakan ginjal. Penelitian secara *in vivo* melalui induksi hewan uji dengan agen nefrotoksik juga menunjukkan berbagai bagian tanaman pepaya memiliki efek nefroprotektif berdasarkan data penurunan kadar kreatinin serum dan urea kelompok hewan uji yang diberi perlakuan, serta didukung oleh pemeriksaan histopatologis ginjal hewan uji. Hal tersebut mengukuhkan potensi tanaman pepaya dikembangkan sebagai nutrasetikal nefroprotektor.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing dan seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penyusunan *review* artikel ini, sehingga peneliti dapat menyelesaikan artikel dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Al-Naimi, H. Rasheed, N. Hussien, H. Al-Kuraishy, and A. Al-Gareeb, "Nephrotoxicity: Role and Significance of Renal Biomarkers in the Early Detection of Acute Renal Injury," *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, vol. 10, no. 3, pp. 95–99, 2019, doi: 10.4103/japtr.JAPTR_336_18.
- [2] A. N. Fitriani and E. Amalia, "Narrative Review: Aktivitas Nefroprotektif Tanaman Herbal yang Diinduksi Etilen Glikol," *Farmaka*, vol. 21, no. 2, pp. 230–240, 2023.
- [3] W. A. Wannas and M. S. Tounsi, "Tunisian Nephroprotective Plants: A Review," *J. Explor. Res. Pharmacol.*, vol. 8, no. 1, pp. 74–91, 2023, doi: 10.14218/jerp.2022.00031.
- [4] Verdiansah, "Pemeriksaan Fungsi Ginjal," *Cermin Dunia Kedokt.*, vol. 43, no. 2, pp. 148–154, 2016.
- [5] P. S. Ghorpade, S. S. Khade, P. A. Kamble, and R. S. Adnaik, "A Systematic Review on Nephroprotective Plants," *Int. J. Pharm. Pharm. Res.*, vol. 2, no. 6, pp. 47–53, 2022.
- [6] S. M. Iqbal *et al.*, "Nephroprotective Potential of a Standardized Extract of *Bambusa arundinacea*: In Vitro and In Vivo Studies," *ACS Omega*, vol. 7, no. 21, pp. 18159–18167, 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c02047.
- [7] J. Perez-Meseguer *et al.*, "Anti-Inflammatory and Nephroprotective Activity of *Juglans mollis* Against Renal Ischemia-Reperfusion Damage in a Wistar Rat Model," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1186/s12906-019-2604-7.
- [8] J. Basini and G. M. Sasikala, "Nephroprotective Activity of *Sophora interrupta* bedd. Against Gentamicin Induced Acute Renal Toxicity in Wistar Rats: An Experimental Study," *J. Pharm. Res. Int.*, vol. 33, no. 46B, pp. 168–179, 2021, doi: 10.9734/jpri/2021/v33i46b32929.
- [9] S. Neelima, P. D. Reddy, and C. S. K. Bannoth, "Nephroprotective Activity of *Annona squamosa* Leaves Against Paracetamol-Induced Nephrotoxicity in Rats: In Vitro and In Vivo Experiments," *Futur. J. Pharm. Sci.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s43094-020-00149-4.
- [10] E. Suprasetya, "Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai Obat Gangguan Ginjal pada Tikus Wistar yang Diberi Cisplastin," *J. Permata Indones.*, vol. 11, no. 1, pp. 7–10, 2020.
- [11] N. Bencheikh *et al.*, "Nephroprotective and Antioxidant Effects of Flavonoid-Rich Extract of *Thymelaea microphylla* Coss. et Dur Aerial Part," *Appl. Sci.*, vol. 12, no. 18, pp. 1–16, 2022, doi: 10.3390/app12189272.
- [12] D. Sujana, N. M. Saptarini, S. A. Sumiwi, and J. Levita, "Nephroprotective Activity of Medicinal Plants: A Review on In Silico-, In Vitro-, and In Vivo- Based Studies," *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 10, pp. 113–127, 2021, doi: 10.7324/JAPS.2021.1101016.

- [13] G. Gautam *et al.*, “A Systematic Review on Nephron Protective AYUSH Drugs as Constituents of NEERI-KFT (A Traditional Indian Polyherbal Formulation) for the Management of Chronic Kidney Disease,” *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 28, no. 11, pp. 6441–6453, 2021, doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.008.
- [14] R. Rajeshwari, P. Deodurg, and S. Desai, “A study of chronopharmacological relevance of antihypertensive drugs prescription,” *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.*, vol. 12, no. 0, p. 1, 2022, doi: 10.5455/njppp.2022.12.0107202211012022.
- [15] E. Venkateshwarlu, K. Srilatha, B. S. S. Bhava, and K. Umasankar, “Neuroprotective and Nootropic Activity of Carica papaya Seeds on Diabetes Induced Cognitive Decline in Rats,” *Iran. J. Pharm. Sci.*, vol. 14, no. 3, pp. 107–116, 2018, doi: 10.22034/IJPS.2019.35934.
- [16] E. A. Ugboogu *et al.*, “Ethnomedicinal Uses, Nutritional Composition, Phytochemistry and Potential Health Benefits of Carica papaya,” *Pharmacol. Res. - Mod. Chinese Med.*, vol. 7, pp. 1–19, 2023, doi: 10.1016/j.prmcm.2023.100266.
- [17] E. K. Chandra, I. N. E. Lister, and E. Fachrial, “Nephroprotective Effect of Ethanol Extract of Carica Papaya Seed on Rats Induced Rifampicin and Isoniazid,” *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 1083, no. 1, 2022, doi: 10.1088/1755-1315/1083/1/012068.
- [18] E. Nortjie, M. Basitere, D. Moyo, and P. Nyamukamba, “Extraction Methods, Quantitative and Qualitative Phytochemical Screening of Medicinal Plants for Antimicrobial Textiles: A Review,” *Plants*, vol. 11, no. 15, pp. 1–17, 2022.
- [19] Y. Kharisma, Y. Andriane, and T. Respati, “Acute Toxicity Test of Unripe Papaya (*Carica papaya* L.) Aqueous Extract (UPAE) on The Blood Urea and Creatinine Concentration Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Darah,” *Glob. Med. Heal. Commun.*, vol. 6, no. 22, pp. 138–142, 2018.
- [20] S. NishaRaj and E. S. Anooj, “Phytochemical Screening and Bactericidal Activities of *Carica papaya* (L) leaf and Fruit Extracts,” *Biomed. Nanotechnol.*, pp. 378–391, 2021.
- [21] Y. Peristiowati and Y. Puspitasari, *Potensi Daun Pepaya dalam Menjaga Kesehatan Reproduksi Wanita*. 2018.
- [22] S. Halder, S. Dutta, and K. L. Khaled, “Evaluation of Phytochemical Content and In Vitro Antioxidant Properties of Methanol Extract of *Allium cepa*, *Carica papaya* and *Cucurbita maxima* Blossoms,” *Food Chem. Adv.*, vol. 1, pp. 1–7, 2022, doi: 10.1016/j.focha.2022.100104.
- [23] Masfufatun, N. P. W. Yani, and N. P. Y. K. Putri, “Antimicrobial Assay of Papaya Seed Ethanol Extract (*Carica papaya* Linn) and Phytochemical Analysis of its Active Compounds,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1277, no. 1, pp. 1–6, 2019, doi: 10.1088/1742-6596/1277/1/012018.
- [24] K. Trisnawaty, A. E. Rauna, S. R. P. Dewi, and P. Handayani, “In Vitro Study of Antifungal Effect of *Carica papaya* Peel var. California Extract Against *Candida albicans*,” *J. Kedokt. dan Kesehat. Publ. Ilm. Fak. Kedokt. Univ. Sriwij.*, vol. 8, no. 1, pp. 61–68, 2021, doi: 10.32539/v8i1.10406.

- [25] A. K. Martial-Didier, K. K. Hubert, K. E. J. Parfait, and T. Kablan, "Phytochemical Properties and Proximate Composition of Papaya (*Carica papaya* L. var solo 8) Peels," *Turkish J. Agric. - Food Sci. Technol.*, vol. 5, no. 6, pp. 676–680, 2017, doi: 10.24925/turjaf.v5i6.676-680.1154.
- [26] Nduche MU, Nkaa FA, and Onyebinime A, "Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of *Carica Papaya* L, *Citrus Paradisi* L, *Citrus Sinensis* L, and *Vernonia Amygdalina* Del. Cent," *J. Dairy Vet. Sci.*, vol. 9, no. 3, pp. 1–8, 2019, doi: 10.19080/jdvs.2019.09.555768.
- [27] P. Singh, N. Tanwar, T. Saha, A. Gupta, and S. Verma, "Phytochemical Screening and Analysis of *Carica papaya*, *Agave americana* and *Piper nigrum*," *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, vol. 7, no. 2, pp. 1786–1794, 2018, doi: 10.20546/ijcmas.2018.702.216.
- [28] T. Mutmainnah, Y. K. Tadjio, and J. i Tand, "Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Kadar Kreatinin / Ureum Tikus Putih Jantan Diinduksi Etilen Glikol," *Farmakol. J. Farm.*, vol. XV, no. 2, pp. 160–167, 2018.
- [29] N. G *et al.*, "Phytochemical Analysis and Antioxidant Properties of Leaf Extracts of *Carica Papaya*," *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 13, no. 11, pp. 58–62, 2020, doi: 10.22159/ajpcr.2020.v13i11.38956.
- [30] W. Sari, Masykur, F. Adhilla, R. Maisarah, and Fauziah, "Nephroprotective of Ethanol Extract of *Annona muricata* L. Bark on Paracetamol-Induced Nephrotoxicity in Rats," *J. Biot.*, vol. 11, no. 1, pp. 66–75, 2023, doi: 10.22373/biotik.v11i1.15635.
- [31] P. Mishra, D. Mandlik, S. Arulmozhi, and K. Mahadik, "The Nephroprotective Potential of Diosgenin Against Ischemia-Reperfusion Acute Renal Damage via Suppression of Oxidative Stress and Downregulating Inflammatory Mediators," *Egypt. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 8, no. 1, pp. 407–419, 2021, doi: 10.1080/2314808X.2021.1996954.
- [32] R. Patala, Y. S. Kenta, and I. Irnawati, "Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin," *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 3, no. 6, pp. 833–838, 2021, doi: 10.25026/jsk.v3i6.661.
- [33] A. Gul *et al.*, "Pharmaceutical Development of Intraperitoneal *Arachis hypogaea* as a Renal Protective Agent," *Front. Biosci. - Landmark*, vol. 28, no. 1, pp. 1–10, 2023, doi: 10.31083/j.fbl2801014.
- [34] Y. Francis *et al.*, "Protective effect of *Carica papaya* leaf extract against mercuric chloride-induced nephrotoxicity in wistar rats," *Pharmacogn. Mag.*, vol. 16, no. 70, p. 379, 2020, doi: 10.4103/pm.pm_11_20.
- [35] S. Ahmed *et al.*, "Histopathological Impact of *Carica Papaya* Seed Extract in Rat Model of Gentamicin Nephrotoxicity," *Pakistan J. Med. Heal. Sci.*, vol. 16, no. 3, pp. 75–77, 2022, doi: 10.53350/pjmhs2216375.
- [36] M. Naggayi, N. Mukiibi, and E. Iliya, "The protective effects of aqueous extract of *carica papaya* seeds in paracetamol induced nephrotoxicity in male wistar rats," *Afr. Health Sci.*, vol. 15, no. 2, pp. 598–605, 2015, doi: 10.4314/ahs.v15i2.37.

- [37] E. K. Nwangwa, “Dose-dependent Attenuating Effects of Aqueous Extract of Carica papaya Seed on CarbonTetrachloride-Induced Renal Toxicity in Rats,” *Adv. Life Sci.*, vol. 2, no. 4, pp. 124–127, 2012.
- [38] J. A. Olagunju *et al.*, “Nephroprotective activities of the aqueous seed extract of Carica papaya Linn. In carbon tetrachloride induced renal injured wistar rats: A dose- and time-dependent study,” *Biol. Med.*, vol. 1, no. 1, pp. 11–19, 2009.
- [39] P. Ottuh and H. E. Kadiri, “Evaluation of Protective Potential of Aqueous Seed extract of Ripe Fruits of Carica papaya on Cyanide Induced Kidney Damage in Male Wister Rats,” *J. Appl. Sci. Environ. Manag.*, vol. 27, no. 1, pp. 51–55, 2023, doi: 10.4314/jasem.v27i1.8.
- [40] M. A. Kanadi, A. M. Wudil, A. J. Alhassan, A. L. Ngwen, A. I. Yaradua, and A. Nasir, “Dose-Dependent Chemopreventive Effect of Methanol Extract of Carica papaya Seed on Potassium Bromate- Induced Nephrotoxicity in Rats,” *Asian J. Biochem. Genet. Mol. Biol.*, no. June, pp. 1–12, 2019, doi: 10.9734/ajbgmb/2019/v2i130051.
- [41] Ugwu Melvin Nnaemeka, Ijeomah Ann Ukamaka, Usin Saviour God’swealth, and George Regina Resame, “Comparative study of aqueous, methanol and petroleum ether extracts of unripe Carica papaya seed on liver and kidney function in streptozotocin-induced diabetic rats,” *GSC Biol. Pharm. Sci.*, vol. 22, no. 1, pp. 038–047, 2023, doi: 10.30574/gscbps.2023.22.1.0488.
- [42] D. Etivia Purlinda and S. Ida Simanjutak, “Potensi Jus Buah Pepaya (Carica Papaya L.) Mencegah Nefrotoksisitas pada Tikus Wistar yang Terpapar Pb Asetat,” *Maj. Ilm. Biol. Biosf. A Sci. J.*, vol. 37, no. 2, pp. 97–105, 2020, doi: 10.20884/1.mib.2020.37.2.860.
- [43] T. K. Hidayati, Y. Susilawati, and A. Muhtadi, “Kegiatan Farmakologis dari Berbagai Bagian Carica papaya Linn. Ekstrak: Buah, Daun, Benih, Uap, Kulit dan Akar,” *J. Ris. Kefarmasian Indones.*, vol. 2, no. 3, pp. 211–226, 2020, doi: 10.33759/jrki.v2i3.97.
- [44] I. Gheith and A. El-Mahmoudy, “Novel and classical renal biomarkers as evidence for the nephroprotective effect of Carica papaya leaf extract,” *Biosci. Rep.*, vol. 38, no. 5, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1042/BSR20181187.
- [45] P. E. Calderon *et al.*, “Protective influence of Carica papaya L. aqueous leaf extract against hyperuricemia and acute renal injury in a murine model,” *AIP Conf. Proc.*, vol. 1744, no. July, 2016, doi: 10.1063/1.4953517.
- [46] R. Bhat, Sameena, and Ravikumar, “Evaluation of Nephroprotective Effect of Carica papaya Root Extract in Paracetamol Induced Nephrotoxicity in Experimental Rats,” *Int. J. Pharm. Res. Appl.*, vol. 7, no. 3, pp. 477–485, 2022, doi: 10.35629/7781-0703477485.
- [47] D. A. P. Kumaradewi, W. A. Subaidah, Y. Andayani, and A. Al-Mokaram, “Phytochemical Screening and Activity Test of Antioxidant Ethanol Extract of Buni Leaves (*Antidesma bunius* L. Spreng) Using DPPH Method,” *J. Penelit. Pendidik. IPA*, vol. 7, no. 2, pp. 275–280, 2021, doi: 10.29303/jppipa.v7i2.675.
- [48] E. D. Cahyani *et al.*, “Kajian Literatur Efek Nefroprotektif Tanaman Herbal terhadap Nefrotoksisitas yang Diinduksi Gentamisin secara In Vivo,” *J. Ilm. Farm.*, vol. 18, no. 2, pp. 178–191, 2022.

- [49] E. Febriana, Tamrin, and R. F. Faradillah, “Analisis Kadar Polifenol dan Aktivitas Antioksidan yang Terdapat Pada Ekstrak Buah: Studi Kepustakaan,” *J. Penelit. Ilmu-Ilmu Teknol. Pangan*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 2019.
- [50] L. Kartika, M. Ardana, and R. Rusli, “Aktivitas Antioksidan Tanaman Artocarpus,” *Proceeding Mulawarman Pharm. Conf.*, vol. 12, pp. 237–244, 2020, doi: 10.25026/mpc.v12i1.432.
- [51] W. Jafar, Masriany, and E. Sukmawaty, “Uji Fitokimia Ekstrak etanol Bunga Pohon Hujan (*Spathodea campanulata*) secara In Vitro,” *Pros. Semin. Nas. Biot.*, no. 2019, pp. 328–334, 2020.
- [52] Y. Liu, C. Liu, and J. Li, “Comparison of vitamin c and its derivative antioxidant activity: Evaluated by using density functional theory,” *ACS Omega*, pp. 25467–25475, 2020, doi: 10.1021/acsomega.0c04318.
- [53] A. Gęgotek and E. Skrzydlewska, “Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid,” *Antioxidants*, vol. 11, no. 10. 2022. doi: 10.3390/antiox11101993.