

ARTIKEL PENELITIAN

Khasiat Jus Buah Pepaya Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Malondialdehida pada Tikus Hiperkolesterolemia

Ilham Hariaji^{1,2}

¹Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara

²Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email : ilhamhariaji@umsu.ac.id

Abstrak : Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis khasiat jus buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap efek penurunan kadar kolesterol total dan kadar *malondialdehyde* (MDA) dalam plasma darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar berjenis kelamin jantan hiperkolesterolemia yang diinduksi kuning telur ayam petelur. Penelitian ini menggunakan *pre test and post test with control group design* menggunakan 35 ekor tikus yang dibagi dalam 5 kelompok, terdiri dari : K(-) (hanya diberikan pakan standar selama 8 minggu), K(+) (diberikan pakan standar 8 minggu, diinduksi kuning telur 2 minggu), P1 (diberi pakan standar selama 4 minggu, diinduksi kuning telur 2 minggu dan diberikan jus pepaya selama 2 minggu, diperiksa kadar kolesterol total dan MDA pada minggu ke 4), P2 (diberi pakan standar 6 minggu, diinduksi kuning telur 2 minggu dan diberikan jus pepaya selama 4 minggu, diperiksa kadar kolesterol total dan MDA pada minggu ke 6), P3 (diberi pakan standar 8 minggu, diinduksi kuning telur 2 minggu dan diberikan jus pepaya selama 6 minggu, diperiksa kadar kolesterol total dan MDA pada minggu ke 8). Semua kelompok dilakukan pengukuran kadar kolesterol total dan MDA sebelum dilakukan perlakuan apapun. Hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dan MDA sebelum dan sesudah induksi kuning telur selama dua minggu menunjukkan peningkatan yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok yang diinduksikan kuning telur. Selanjutnya kadar kolesterol total dan MDA setelah induksi jus buah pepaya menunjukkan penurunan yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok P1, P2 dan P3. Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian jus buah pepaya berkhasiat menurunkan kadar kolesterol total dan kadar *malondialdehyde* pada tikus hiperkolesterolemia yang diinduksi oleh pemberian kuning telur.

Kata kunci : *Carica papaya* L., Hiperkolesterolemia, Malondialdehida.

***Papaya Juice Efficacy to Cholesterol Total and Malondialdehyde levels
in Rats Hypercholesterolemic***

Abstract : *This study aimed to determine analyzed the efficacy of papaya juice (*Carica papaya L.*) on the effect of decreasing total cholesterol and malondialdehyde (MDA) levels in treated Wistar rats (*Rattus norvegicus*) blood plasma. Male mouserats hypercholesterolemia were induced using by yolk egg. This study used pre-test and post-test with control group design using 35 rats which were divided into 5 groups namely : K (-) (only standard food for 8 week), K (+) (given standard feed 8 weeks, plus egg yolk 2 weeks), P1 (standard feed for 4 weeks, yolk egg induced 2 weeks and papaya juice was given for 2 weeks and papaya juice was given for 2 weeks, checked total cholesterol and MDA at week 4), P2 standard food 6 weeks, plus yolk egg 2 weeks and given papaya juice for 4 weeks, checked total cholesterol and MDA at week 6), P3 (given standard food 8 weeks, yolk egg induced 2 weeks, and given papaya juice for 6 week, checked total cholesterol and MDA at weeks 8). All of rats groups were examined for total cholesterol and MDA levels before any treatment was given. Total cholesterol and MDA levels before and after yolk eggs induction for two weeks showed significant increase ($p < 0,05$) in the yolk egg induced group. Furthermore, total cholesterol and MDA levels after induction of papaya fruit juice showed significant decrease ($p < 0,005$) in the P1, P2, and P3 groups. This study proves that the provision of papaya juice efficacious reduces the total cholesterol and malondialdehyde levels in hypercholesterolemic rats model.*

Keywords: *Carica papaya L., Hypercholesterolemia, Malondialdehyde*

PENDAHULUAN

Serangan jantung dan stroke menjadi penyakit penyebab kematian terbanyak di Amerika Serikat dan Inggris. Di Amerika Serikat, insidensi kejadian serangan jantung dan stroke mencapai angka 2 juta orang dimana 800.000 orang dinyatakan meninggal dunia.¹ Di Indonesia, prevalensi serangan jantung dan stroke menunjukkan peningkatan pada usia muda.² Penyakit jantung dan stroke merupakan kelompok penyakit pada sistem kardiovaskular, etiologi penyakit

kardiovaskular berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol dalam darah dan terjadinya reaksi inflamasi akibat peningkatan stres oksidatif yang membentuk *lipid* radikal di dalam darah, sehingga menyebabkan gangguan fungsi endotel yang pada akhirnya menyebabkan aterosklerosis.^{3,4}

Salah satu petanda terjadinya stres oksidatif adalah terbentuknya *malondialdehyde* (MDA) yang tercipta akibat kerusakan *polyunsaturated fatty acid* yang dapat diukur kadarnya di dalam

plasma, serum dan saliva dengan pemeriksaan spektrofotometri *spectrophotometry*.^{3,5}

Penanganan terhadap penyakit kardiovaskular saat ini difokuskan kepada pencegahan faktor-faktor risiko dan penggunaan obat penurun kadar *lipid* darah dan antioksidan, namun hal tersebut membutuhkan biaya yang tidak sedikit, sehingga dibutuhkan upaya konservatif terapi yang terjangkau dengan menerapkan pola hidup yang sehat dan penggunaan bahan alami yang salah satunya adalah penggunaan buah pepaya sebagai terapi pencegahan terjadinya hiperkolesterolemia dan oksidasi yang dapat menyebabkan aterosklerosis di dalam pembuluh darah.^{4,6}

Salah satu buah yang sering dikonsumsi di Indonesia adalah buah pepaya (*Carica papaya L.*). Buah pepaya telah banyak mengandung banyak serat dan menjadi sumber antioksidan dan mikronutrisi yang berguna bagi tubuh seperti vitamin A,B,C, E, flavanoid, folat, asam panthotenic, mineral, dan magnesium. Kandungan vitamin C pada pepaya lebih tinggi dibandingkan jeruk, sedangkan kandungan vitamin A dalam pepaya lebih tinggi dari wortel.^{7,8}

Pemberian buah pepaya 5,6 gram perhari selama satu minggu pada tikus Sprague Dawley hiperkolesterolemia menunjukkan penurunan kadar kolesterol total secara bermakna.⁹ Sehingga untuk pembuktian lebih lanjut, mengetahui khasiat penurun kolesterol total dari jus buah pepaya dan untuk membuktikan apakah kandungan berkhasiat dalam jus buah pepaya juga dapat menurunkan tingkat oksidasi plasma darah dengan mengukur kadar MDA di dalam plasma darah tikus menjadi tujuan dari penelitian ini.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah *eksperimental study* pada hewan percobaan, menggunakan *simple randomized with pre test and post test with control group design*. Unit Pengelolaan Adapun penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Juli hingga Oktober 2012. Dan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Hewan FMIPA USU No.20/KEPH-FMIPA/2012.

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari K(-) (hanya diberikan pakan standar selama 8 minggu), K(+)(diberikan pakan standar 8 minggu,diinduksi kuning telur 2 minggu),

P1 (diberi pakan standar selama 4 minggu diinduksi kuning telur selama 2 minggu, dan diberikan jus pepaya selama 2 minggu, dan diperiksa kadar kolesterol total dan MDA pada minggu ke 4), P2 (diberi pakan standar 6 minggu, diinduksi kuning telur 2 minggu, dan diberikan jus pepaya selama 4 minggu, diperiksa kadar kolesterol total dan MDA pada minggu ke 6), P3 (diberi pakan standar 8 minggu, diinduksi kuning telur 2 minggu dan diberikan jus pepaya selama 6 minggu, diperiksa kadar kolesterol total dan MDA pada minggu ke 8). Semua kelompok dilakukan pengukuran kadar kolesterol total dan MDA sebelum dilakukan perlakuan apapun. Jumlah tikus yang digunakan dihitung dengan menggunakan rumus Federer.^{10,24}:

$$(n-1) \times (t-1) \geq 15$$

Keterangan :

n= Jumlah subjek pada setiap kelompok

t= Jumlah kelompok

Dari hasil perhitungan rumus Federer maka ditetapkan 5 kelompok di dalam rancangan penelitian ini, dari setiap kelompoknya diperlukan 5 ekor

tikus, namun pada setiap kelompok ditambahkan masing-masing 2 ekor tikus sebagai cadangan bila terjadi drop out selama dilakukannya penelitian ini, sehingga dalam penelitian ini digunakan 7 ekor tikus sehingga total tikus yang digunakan 35 ekor tikus.

Penimbangan berat badan tikus dilakukan pada fase awal dari penelitian ini. Penelitian ini menggunakan tikus dewasa dengan bobot rata-rata 200 gram, tikus dibagi randomisasi dengan metode *simple random sampling*. Kandang dengan ukuran 30x20x10 cm digunakan sebagai kandang tikus, ditutup dengan menggunakan kawat kasa dan pada alas kandang diberi sekam padi yang diganti setiap 4 hari. Setiap kandang diisi dengan 7 ekor tikus. Pakan standar tikus diberikan setiap hari, sementara air minum diberikan *ad libitum*. Pada semua tikus dilakukan masa adaptasi selama 7 hari sebelum perlakuan. Tikus kemudian ditimbang berat badannya kembali setelah masa.²⁴

Pakan yang diberikan adalah pakan jenis BR I yang diproduksi oleh PT Japfa Comfeed dengan komposisi protein kasar 21%, air 12 %, *conccidiostat* (+), serat kasar 4,5%, kalsium 0,9 , fosfor 0,9%, lemak kasar 4%, dan antibiotika.

Jus buah pepaya, berasal dari buah pepaya lokal yang diambil dari daerah Tanjung Sari, Medan. Buah pepaya yang digunakan dalam penelitian ini sudah dideterminasi di Herbarium Medanense (Meda) Universitas Sumatera Utara dengan nomor: 100/MEDA/2012. Pembuatan jus buah pepaya dilakukan dengan mengupas kulit buah pepaya, kemudian buah di potong beberapa bagian, dibuang biji-bijinya, diiris dengan ketebalan lebih kurang 3-5 cm, ditimbang lalu dihaluskan dengan menggunakan juicer tanpa menambahkan air, dan jus buah pepaya disimpan dalam wadah. Tikus yang mendapat perlakuan diberikan induksi jus buah pepaya sebanyak 5,6 gram dalam sekali pemberian dengan menggunakan sonde lambung dan spuit.

Untuk mempermudah dalam hal koleksi darah vena tikus ekor tikus, maka tikus terlebih dahulu di panaskan dengan lampu pijar 100 Watt selama 15 menit yang bertujuan agar terjadi dilatasi pada vena. Selanjutnya tikus dimasukkan dalam kejang tikus dan dilakukan punksi vena dengan menggunakan spuit 3 mL dengan ukuran jarum 22 G dan diambil darah sebanyak 2 mL, untuk pemeriksaan MDA darah disimpan di dalam *vacutainer*,

Buletin Farmatera

Fakultas Kedokteran (FK)

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU)

http://jurnal.umsu.ac.id/index.php/buletin_farmatera

sedangkan untuk pemeriksaan kolesterol total, darah diteteskan pada stik kolesterol.

Pengukuran kolesterol total plasma darah tikus menggunakan metode elektro kimia amperometrik, kerja deteksi alat ini didasarkan pada reaksi yang terjadi antara *cholesterol oxidase enzyme* dengan sampel plasma darah. *Signal conditioning* dan data akuisisi akan memproses reaksi kimia ini menghasilkan aliran arus listrik yang kemudian diproses dan menghasilkan angka berupa besar kolesterol total di dalam plasma darah.¹¹

Pengukuran kadar MDA plasma dilakukan menurut metode *TBAR assay*.

Darah, di sentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 5 menit. untuk mendapatkan plasma darah¹²

Persiapan reagensia dimulai dengan membuat reagensia *thiobarbituric acid* (TBA) dengan melarutkan 0,67 g *2-thiobarbituric acid* dalam 100 mL *aquabidest*, kemudian ditambahkan 0,5 g natrium hidroksida dan 100 mL asam asetat glasial. Selanjutnya membuat larutan serial standar dari larutan stok MDA 125 μ M yang dilarutkan dalam *aquabidest*.

Setelah diperoleh delapan larutan serial standar MDA dengan konsentrasi

yang berbeda, semua standar ini kemudian diproses sebagaimana prosedur pembuatan sampel untuk mengukur kadar MDA pada spektrofotometer, untuk mendapatkan kurva standar MDA yang akan menjadi faktor kali pengukuran MDA sampel.

Sebanyak 100 μ L plasma darah dan larutan standar dimasukkan dalam tabung sentrifugasi yang telah dilabel. Pada masing-masing tabung ditambahkan *aquabidest* 0,9 mL. Pada sampel atau standar tersebut, selanjutnya ditambahkan TBA *reagen* 0,5 mL. Tabung berisi larutan kemudian dipanaskan di dalam *waterbath* pada suhu 95°C selama 1 jam, selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan 7000 *rpm* selama 10 menit. Dari hasil sentrifugasi akan didapatkan supernatan yang selanjutnya dilakukan pengukuran absorbansi dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 523 nm.^{12,13}

Dari hasil pengukuran didapatkan nilai berupa kadar kolesterol total dan kadar *malondialdehyde* jika data terdistribusi normal maka di uji dengan hipotesis *repeated* Anova untuk kelompok yang sama dan membandingkan antara pemeriksaan sebelum dan sesudah perlakuan, namun bila data tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji

Friedman dilakukan jika data tidak terdistribusi normal yang kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* dengan menggunakan uji Wilcoxon. Selanjutnya dilakukan uji one way Anova untuk melihat perbandingan rata-rata antar kelompok perlakuan yang berbeda.

HASIL

Kadar kolesterol total plasma darah tikus meningkat secara bermakna ($p < 0,05$) pada semua kelompok yang mendapat pemberian kuning telur ayam dalam dua minggu, pada kelompok K(+) dijumpai kadar rata-rata kolesterol total tertinggi yaitu sebesar 271 mg/dL (tabel 1), sedangkan pada kelompok kontrol negatif (K(-)) dijumpai kadar kolesterol total terendah sebesar 121 mg/dL (tabel 1). Terjadinya peningkatan kadar kolesterol disebabkan karena, satu kuning telur ayam mengandung 220-250 mg kolesterol, dan lemak jenuh yang dapat meningkatkan kadar kolesterol darah.¹⁴ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Anggraini et al dan Lamanepa.^{14,15} yang menunjukkan bahwa induksi kuning telur ayam mampu meningkatkan kadar kolesterol plasma darah tikus secara bermakna.^{14,15}

Tabel 1. Kadar kolesterol total plasma darah tikus

Kelompok	Pretest (mg/dL)	Minggu II (mg/dL)	Minggu IV (mg/dL)	Minggu VI (mg/dL)	Minggu VIII (mg/dL)
K (-)	119,80±15,67 ^a	121,00±15,34 ^b	116,20±17,09 ^{a/1}	118,60±15,91 ^{a/1}	117,80±15,20 ^{a/1}
K (+)	160,40±35,28 ^a	271,00±27,72 ^b	253,80±39,73 ^{b/2}	186,40±27,23 ^{a/2}	176,60±18,40 ^{a/2}
P1	139,00±26,15 ^a	229,80±41,00 ^b	155,80±20,66 ^{c/3}		
P2	128,40±19,42 ^a	263,00±33,14 ^b		141,00±17,80 ^{c/3}	
P3	176,40±23,01 ^a	265,80±32,27 ^b			159,20±24,76 ^{c/3}

Keterangan :

- K(-) kontrol negatif
- K(+) kontrol positif
- P1 kelompok perlakuan 1
- P2 kelompok perlakuan 2
- P3 kelompok perlakuan 3
- Huruf berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan nyata ($p < 0,05$) pada uji *repeated anova* (kelompok yang sama).
- Angka berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan nyata ($p < 0,05$) pada uji *anova* (kelompok berbeda).

Perbandingan hasil pemeriksaan sebelum perlakuan, setelah induksi kuning telur dan setelah induksi jus buah pepaya, pada Tabel 1, terlihat bahwa kadar kolesterol total turun secara bermakna pada kelompok P1 dari 229,80 mg/dL paska induksi kuning telur menjadi 155,80 mg/dL paska induksi jus pepaya. Pada kelompok P2 dari 263,00 mg/dL paska induksi kuning telur turun menjadi 141 mg/dL paska induksi jus buah pepaya dan kelompok P3 dari 265,80 mg/dL paska induksi kuning telur, turun menjadi 159,20

mg/dL paska induksi jus buah pepaya. Hal ini dikarenakan serat larut air yang terkandung dalam pepaya mengurangi penyerapan lemak dalam saluran pencernaan sehingga secara tidak langsung kadar kolesterol total dalam darah juga akan berkurang. Serat dalam buah pepaya juga bekerja dengan terikat dengan asam kenodeosilat yang menghambat enzim HMG-KoA reduktase yang mengakibatkan hambatan pada sintesis kolesterol di dalam tubuh. Serat juga mampu berikatan dengan asam empedu dan membentuk misel yang

akan dikeluarkan melalui feses.⁹ Buah pepaya juga mengandung vitamin C, dimana vitamin C terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol total.¹⁶ Sebagai anti oksidan yang memiliki sifat anti aterogenik, Vitamin C mampu mengurangi oksidasi kolesterol di dalam tubuh dan memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar kolesterol total.¹⁶ Sebagai antioksidan yang larut air Vitamin C membantu proses hidrosilasi asam empedu yang efeknya meningkatkan ekskresi kolesterol sehingga kadar kolesterol dalam darah dapat diturunkan.⁹ Demikian juga dengan serat yang terkandung dalam buah pepaya yang telah terbukti dapat mencegah dan mengatasi beberapa penyakit pada saluran pencernaan termasuk menurunkan kadar kolesterol.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Endrinaldi dan Asterina tahun 2012, juga berkesimpulan bahwa pemberian ekstrak pepaya dapat menurunkan kadar kolesterol total tikus jantan hiperkolesterolemia.¹⁷ Sejalan juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Sutysna Pemberian jus pepaya per oral selama 2-4 minggu dapat menurunkan perubahan histopatologik dinding aorta abdominalis tikus wistar jantan yang hiperkolesterolemik.¹⁸

Buletin Farmatera

Fakultas Kedokteran (FK)

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU)

http://jurnal.umsu.ac.id/index.php/buletin_farmatera

Untuk kadar MDA, dari hasil penelitian terlihat bahwa pada kelompok P1 , P2 dan P3 pada plasma darah terjadi peningkatan kadar MDA yang bermakna setelah diinduksi kuning telur ayam selama 2 minggu, kelompok P1 dari 16,00 μM menjadi 61,80 μM paska induksi kuning telur (Tabel 2), Kelompok P2 dari 16,20 μM menjadi 50,00 μM paska induksi kuning telur dan kelompok P3 dari 19,00 μM menjadi 51,40 μM paska induksi kuning telur, Hasil penelitan ini sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Betul Catagol dan Nesrin Kartal Ozer, dimana dikatakan bahwa pemberian pakan tinggi kolesterol meningkatkan kadar MDA pada hewan coba.¹⁹ Pada intervensi dengan pemberian jus buah pepaya setelah induksi kuning telur terlihat bahwa pada kelompok P1 terjadi penurunan kadar MDA yang bermakna dari 61,80 μM menjadi 21,80 μM , pada kelompok P2 juga terlihat terjadi penurunan dari 50,00 μM turun menjadi 21,40 μM , demikian juga pada kelompok P3 dari 51,40 μM turun menjadi 20,40 μM . Penurunan bermakna kadar MDA plasma darah tikus pada pengukuran ketiga setelah pemberian

jus buah pepaya pada kelompok P1, P2, P3 disebabkan karena kandungan antioksidan dalam buah pepaya. Buah pepaya mengandung komponen yang dapat meningkatkan kekuatan antioksidan dalam darah dan menurunkan lipid peroksidasi, komponen ini termasuk *ascorbic acid*, *α-tocopherol*, *flavanoids*, *beta caroten*, vitamin B1 dan niacin.²⁰ Kandungan nutrisi buah pepaya seperti vitamin E, terbukti dapat menurunkan kadar radikal

bebas sehingga mengurangi kerusakan sel akibat adanya radikal bebas.²¹ Selain vitamin E di dalam buah pepaya juga terkandung vitamin C yang larut dalam cairan plasma dan sel menyumbangkan 1 atom hidrogen terhadap oksidan sehingga dapat menurunkan tingkat oksidasi.^{16,22} Penelitian Makaryani tahun 2014 juga menyatakan bahwa pemberian buah pepaya dapat menurunkan kadar MDA di dalam darah.²³

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar MDA

Kelompok	Pretest (μM)	Minggu II (μM)	Minggu IV (μM)	Minggu VI (μM)	Minggu VIII (μM)
Kontrol Negatif	15,60±7,80 ^a	14,00±2,74 ^b	15,60±2,30 ^{a/1}	15,60±2,89 ^{a/1}	14,60±3,36 ^{a/1}
Kontrol Positif	15,20±3,11 ^a	63,00±18,99 ^b	56,40±19,10 ^{b/2}	37,40±7,37 ^{b/2}	27,00±4,95 ^{b/2}
Perlakuan 1	16,00±4,59 ^a	61,80±18,21 ^b	21,80±3,89 ^{c/3}		
Perlakuan 2	16,20±2,17 ^a	50,00±4,94 ^b		21,40±2,51 ^{c/3}	
Perlakuan 3	19,00±1,41 ^a	51,40±14,29 ^b			20,40±1,82 ^{c/3}

Keterangan : - Huruf berbeda pada baris yang sama menunjukkan perbedaan nyata ($P < 0,05$) pada uji *repeated anova* (kelompok yang sama).
- Angka berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan nyata ($P < 0,05$) pada uji *anova* (kelompok berbeda).

KESIMPULAN

Kadar kolesterol total dan MDA plasma darah tikus meningkat pada kelompok yang diinduksi kuning telur. Jus buah pepaya berkhasiat menurunkan kadar rata-rata kolesterol total dan MDA pada plasma darah tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada Rektor Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara atas dukungan material dan moril kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomas R. The million hearts initiative-preventing heart attacks and stroke. *The New England Journal of Medicine*.2011;10(1056):1-4.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

Departemen Kesehatan, Republik Indonesia;2008.

3. Braunwald E. Biomarker in heart failure. *The New England Journal of Medicine*.2008; 358(20):2148-59.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480201>[diakses 11 Februari 2011].
4. Stapleton AP, Goodwill GA, James EM, Brock WR, Frisbee J. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction : intervention strategies. *Journal of Inflammation*.2010;7(54):1-10.<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2996379&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>[diakses 12 November 2012].
5. Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia CS. Importance of the lipid peroxidation biomarker and methodological aspects for malondialdehyde qualification. *Quim Nova*. 2009;32(1):169-74.
6. Bagiada A. Radikal bebas dan antioksidan. *Jurnal Kedokteran Universitas Udayana*.2005; 26(89):136-9.
7. Sunarti B. Effect of homocystein and antioxidants on peroxidation lipid of

- essential hypertension in Central Java Indonesia [tesis]. Jawa Tengah; 2008.
8. Sutomo B. 1001 manfaat buah pepaya;2012.
<http://www.sahabatnestle.co.id/page/hidup/makanan/tahukah/1001-manfaat-buah-pepaya> [diakses 11 Februari 2012].
 9. Dewi CK, Probasari. Pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap kadar kolesterol total pada tikus Prague Dawley dengan hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*.2012;1(1):56-66.
<http://inovation.lipi.go.id/new/elektronika/alat-pengukur-kadar-gula-dan-kolesterol.html> [diakses 1 Maret 2013].
 10. Ali A, Amalia L, Suptijah P. Pemberian kitosan dan pengaruhnya terhadap berat badan dan kadar trigliserida darah tikus sparague-dawley yang diberikan pakan asam lemak trans. *Jurnal Gizi Pangan*.2015;10(1):11.
 11. LIPI. Alat pengukur gula darah dan kolesterol;2010 Diunduh:
<http://inovasi.lipi.go.id/new/elektronika/alat-pengukur-kadar-gula-dan-kolesterol.html>.
 12. Tüközkan, N.; Erdamar, H. and Seven, I. Measurement of Total Malondialdehyde in Plasma and Tissues by High-Performance Liquid Chromatography and Thiobarbituric Acid Assay.2006;11(2) :88–92.
 13. Devasagayam, T.P. A, Bloor, K.K. & Ramasarma, T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry & biophysics*.2003;40(5), pp.300–8. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22900323>.
 14. Anggraini CD, Subandono J, Kustiwinarti. Pengaruh pemberian buah angkak terhadap kadar kolesterol total darah tikus putih. *Laboratorium Biokimia UNS. Cermin Dunia Kedokteran* 168.2009;36(2):94-5.
 15. Lamanepa. Perbandingan profil lipid dan perkembangan lesi aterosklerosis pada tikus wistar yang diberi diet perasan pare degnan diet pare dan statin [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro;2005.
 16. McRae PM. Vitamin C complementation lowers serum low density lipoprotein cholesterol and

- triglycerides: a metaanalysis of 13 randomized controlled trials. *Journal of Chiropractic Medicine*.2008;7:48-58.
17. Endrinaldi, Asterina. Pengaruh pemberian ekstrak pepaya terhadap kadar kolesterol total,LDL, dan HDL darah tikus putih jantan hiperkolesterolemia.Majalah Kedokteran Andalas.2012;36 (1),pp.29. Available at : <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id/index.php/art/article/view/110/106>.
18. Sutysna H, Japardi I, Soekimin. Lpengaruh pemberian jus buah pepaya (*Carica papaya L*) terhadap gambaran histopatologik fatty streak pada dinding aorta abdominalis tikus wistar jantan hiperkolesterolemik. *Jurnal Biomedik*.2014;6(3).pp . available at : <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/view/6324>.
19. Catagol B, Ozer NK. Protective effect of vitamin E against hypercholesterolemia-induced age-related disease. *Genes and Nutrition*. 2012;7(1):91-8.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/art>
- iclerender.fcgi?artid=3250520&tool=p
mcentrez&rendrtype=abstract [diakses
1 Maret 2013].
20. Özkan A, Gubbuk H, Gunes E, Erdogan A. Antioxidant capacity of juice from different papaya (*Carica papaya L.*) cultivars grown under greenho use condition in Turkey. *Turk J Biol*. 2011;35(2001):619-625.
21. Musalmah M, Fariuz HA, Gapor TM, Ngah WZW. Effect of vitamin E on plasma malondialdehyde, antioxidant enzyme levels and the rates of wound closures during wound healing in normal diabetic rats. *Asia Pasific Jounal Clin Nutr*.2002;11:448-451.
22. Olayaki AL, Ajao MS, Jimoh AAG, Aremu TI, Soladoye OA. Malondialdehyde in pregnan nigerian woman. *Journal of Basic and Applide Sciences*.2006;4:105-8.
23. Makaryani, Amalia L. Rhamadani RN, Pertiwi KI. Pengaruh pemberian pangan antioksidan terhadap kadar malondialdehid plasma mahasiswi penyuka gorengan. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*.2014;10(4): 1. Available at : <https://journal.ugm.ac.id/jgki/article/view/18868>.

24. Tambunan LN, Hariaji I. Pengaruh pemerian kopi robusta (*Coffea canepora*) dengan sedikit campuran kopi arabika (*Coffea arabica*) terhadap kadar alanin aminotransferase (ALT) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus* L.). *Jurnal Ibnu Sina Biomedika*.2017;1(1): 17-26.