

NARRATIVE REVIEW : AKTIVITAS ANTIDIABETES DAN KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DARI TANAMAN PEPAYA (*Carica papaya* Linn.)

NARRATIVE REVIEW : ANTI-DIABETIC PROPERTIES AND CHEMICAL COMPOSITION OF *Carica papaya* Linn.

Kafita Salma Khairani, Arifah Sri Wahyuni^{1*}

¹Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail correspondence : arifah.wahyuni@ums.ac.id

Abstrak

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman tradisional di Indonesia yang telah banyak diteliti sebagai agen antidiabetes. Tujuan penulisan *narrative review* ini adalah untuk menganalisis efek antidiabetes yang dimiliki oleh tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) beserta kandungan senyawa yang mempengaruhinya. Penulisan *narrative review* ini disusun berdasarkan artikel yang ditelusuri melalui database google scholar menggunakan kata kunci "(*Carica papaya* or Pepaya) and (antidiabetic or hypoglycemic) and (rat or mice)". Kriteria inklusi yang digunakan meliputi literatur primer dengan desain *preclinical trial* yang membahas mengenai aktivitas tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) yang dapat menurunkan kadar glukosa pada hewan uji yang diinduksi aloksan atau streptozotisin, dan telah dipublikasikan dari rentang tahun 2015-2020. Berdasarkan penelusuran yang telah dilakukan, kemudian ditetapkan sebanyak 15 artikel yang telah memenuhi kriteria untuk ditinjau. Dari 15 artikel tersebut ditemukan bahwa pepaya mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan enzim α -glukosidase, merangsang sekresi insulin dan peningkatan sensitivitas insulin. Senyawa metabolit sekunder yang bertanggung jawab dalam mekanisme tersebut diduga termasuk dalam golongan fenolik, alkaloid, terpenoid, asam lemak dan saponin.

Kata Kunci: antidiabetes, *carica papaya*. L, senyawa kimia

Abstract

Pepaya (Carica papaya L.) is one of the traditional plants in Indonesia that has been widely researched as an antidiabetic agent. The purpose of writing this narrative review is to analyze the antidiabetic effect possessed by papaya plants (Carica papaya L.) along with the content of compounds that affect it. The writing of this narrative review is based on articles searched through the google scholar database using the keywords "(Carica papaya or Pepaya) and (antidiabetic or hypoglycemic) and (rat or mice)". The inclusion criteria include primary literature with a preclinical trial design that discusses the activity of pepaya plants (Carica papaya L.) that can lower glucose levels in alloxan or streptozotocin-induced test animals, and has been published from the 2015-2020 range. Based on the searches that have been done, then determined as many as 15 articles that have met the criteria for review. From 15 articles was found that pepaya is able to lower blood glucose levels through inhibition of α -glucosidase enzymes, stimulate insulin secretion and increase insulin sensitivity. The metabolic compounds responsible for the mechanism are thought to belong to the phenolic, alkaloid, terpenoid and saponin.

Keywords: antidiabetic, *carica papaya*. L, chemical compound

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) disebabkan oleh gangguan metabolisme tubuh yang ditandai dengan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat adanya defisiensi sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya (Ismawanti *et al.*, 2019) sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi. Secara umum diabetes diklasifikasikan menjadi dua yaitu, DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 terjadi karena adanya defisiensi insulin dan DM tipe 2 akibat defisiensi insulin relatif karena disfungsi sel β pankreas ditambah dengan resistensi insulin (DiPiro *et al.*, 2020). Disfungsi sel β pankreas menyebabkan pankreas tidak lagi menghasilkan insulin yang cukup atau sel berhenti merespons insulin yang diproduksi, sehingga glukosa dalam darah tidak dapat diserap ke dalam sel tubuh (Ajibade *et al.*, 2019) dan akumulasi glukosa dalam darah meningkat. Sekitar 90% penderita DM merupakan penderita DM tipe 2 (NIDDM-Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) (Upadhyay, 2016). Diabetes merupakan penyakit yang membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu yang lama. Lamanya pengobatan tersebut dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh karena itu perlu adanya obat diabetes baru yang dapat memberikan efisiensi yang maksimal dan efek samping yang paling sedikit. Banyak tumbuhan telah ditemukan dengan aktivitas antidiabetes secara eksperimental (Mataputun *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian mengkonfirmasi manfaat tanaman obat dengan efek hipoglikemik dalam pengobatan diabetes. Melappa (2015) melaporkan terdapat lebih dari 400 tanaman dari bermacam famili yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, salah satunya adalah pepaya yang berasal dari famili *Caricaceae* dengan nama latin *Carica papaya* L. Sebelumnya, telah banyak penelitian mengenai pepaya karena hampir seluruh bagian tanamannya dapat dimanfaatkan baik biji, daun, buah, akar, getah dan batangnya. Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang sudah berkembang di daerah tropis seperti Indonesia dan merupakan tanaman tahunan, sehingga buahnya tersedia setiap saat (Bakar and Ratnawati, 2017). Pernyataan tersebut didukung oleh data pada tahun 2017 yang menjelaskan bahwa produksi pepaya di Indonesia menjadi yang keempat terbesar di dunia setelah India, Brazil, dan Mexico sebesar 875,112 Ton (Honor *et al.*, 2019).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Sukmawati (2018) terhadap tikus diabetes, ekstrak biji dan daun pepaya mampu memberikan efek antihiperqlikemik secara signifikan. Alkaloid, saponin dan tanin yang terkandung pada pepaya diduga memberikan efek antidiabetes (Rahayu and Tjitraresmi, 2016) namun info terkait mekanisme dalam aktivitas tersebut masih terbatas. Oleh karena itu penulisan *narrative review* ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai mekanisme antidiabetes yang dimiliki oleh tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) beserta kandungan senyawa yang mempengaruhinya..

METODE PENELITIAN

Penulisan *narrative review* ini berdasarkan artikel yang ditelusuri melalui database Google Scholar. Proses penelusuran artikel menggunakan kata kunci "(Carica papaya or Pepaya) and (antidiabetic or hypoglycemic) and (rat or mice)". Kriteria inklusinya meliputi literatur primer dengan desain preclinical trial, artikel nasional dan internasional berbahasa Indonesia maupun Inggris yang dapat diakses full textnya dan dengan rentang tahun publikasi

2015-2020 yang membahas tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menurunkan kadar glukosa pada hewan uji yang diinduksi aloksan atau streptozotocin. Artikel yang tidak dapat diakses dan tidak relevan termasuk dalam kriteria eksklusi. Berdasarkan hasil penelusuran, ditetapkan sebanyak 15 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Artikel tersebut kemudian dikumpulkan dan diringkas meliputi bagian tanaman pepaya, senyawa yang terkandung, pelarut yang digunakan serta mekanisme farmakologi terkait penurunan kadar glukosa darah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman tropis dari family Caricaceae (Tabel 1) yang banyak ditemukan di berbagai belahan dunia termasuk Indonesia. Pepaya merupakan tanaman yang sulit untuk diprediksi antara jantan, betina dan hemaprodit. Tinggi tanaman sekitar 3-10 meter dengan pohon yang berbuah berumur <18 bulan. Daun dan buah yang belum matang mengandung protein fermentasi papain. Buahnya matang jika terasa lembut (seperti alpukat matang atau agak lebih lembut) dan kulitnya berwarna kuning ke jingga. Buahnya bervariasi dalam ukuran dan bentuk, dan tergantung dari tangkai pendek dan tebal di ketiak daun (Liyongo et al., 2020).

Tabel 1. Klasifikasi Pepaya (*Carica papaya* L.)

Kingdom	Plantae
Sub Kingdom	Tracheobionta
Class	Magnoliopsida
Subclass	Dilleniidae
Subdivision	Spermatophyta
Phyllum	Stepophyta
Order	Brassicales
Family	Caricaceae
Genus	<i>Carica</i>
Species	<i>Carica Papaya</i> Linn

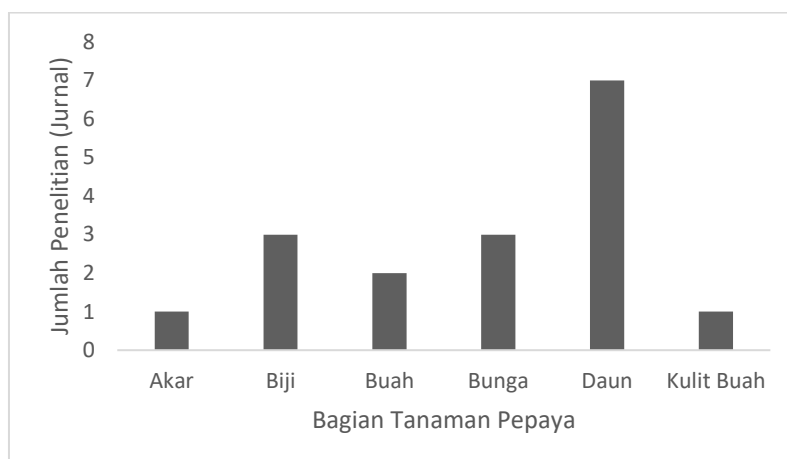
Bagian Tanaman Papaya yang Memiliki Aktivitas Antidiabetes

Banyak penelitian secara in-vitro dan in-vivo telah menunjukkan manfaat dari tanaman pepaya, termasuk sebagai antikanker, antioksidan, antidiabetes, antifertilitas, antiinflamasi, anthelmintika, antibakteri, antimalarial, antidengue, dan penyembuh luka (Rahayu and Tjitraresmi, 2016). Aktifitas antidiabetes ditemukan di beberapa bagian tanaman pepaya (Tabel 2). Dari 15 jurnal yang diacu dalam naskah ini, daun memiliki jumlah terbanyak dalam penelitiannya sebagai antidiabetes kemudian dilanjutkan biji, bunga, akar dan kulit buah (Gambar 1). Banyaknya penggunaan daun sebagai bahan penelitian dikarenakan ketersediaan material yang cukup tinggi dan keragaman metabolit sekunder yang terkandung (Saifudin, 2014).

Senyawa Kimia pada Pepaya yang Mampu Memberikan Aktivitas Antidiabetes

Tanaman menghasilkan metabolit sekunder yang berfungsi sebagai penunjang kehidupannya dan mampu memberikan aktivitas farmakologis. Khususnya di bidang farmasi, metabolit sekunder diteliti, dipelajari dan digunakan sebagai calon obat atau senyawa acuan untuk pengoptimalan mendapatkan senyawa yang lebih efektif dan minim toksisitas (Saifudin,

2014). Beberapa senyawa metabolit pada tanaman seperti flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, glikosida, dan terpenoid dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes (Aba and Asuzu, 2018).



Gambar 1. Bagian Tanaman Pepaya yang Digunakan pada Penelitian Antidiabetes

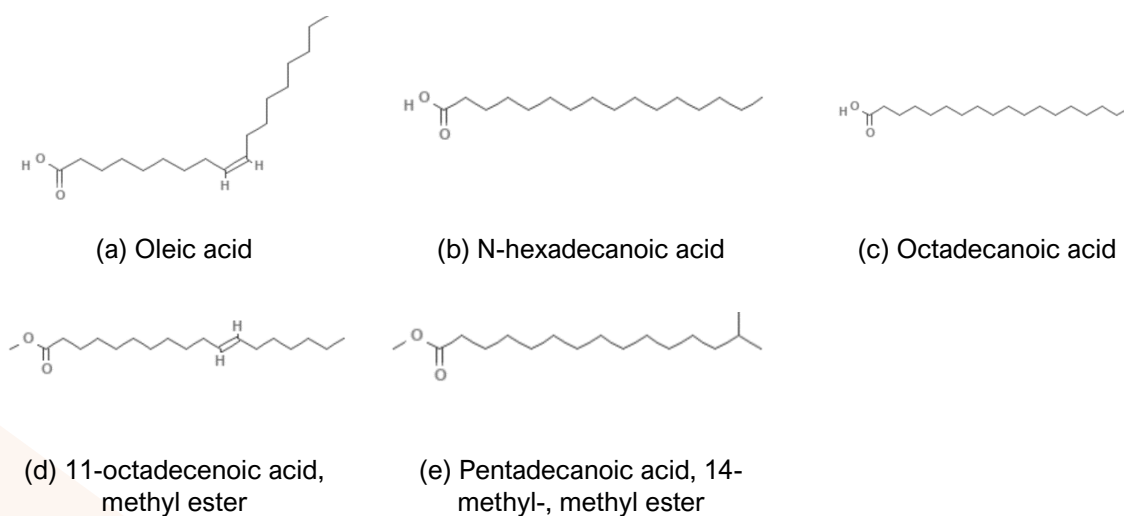
Senyawa metabolit sekunder pada tanaman pepaya diperoleh dengan cara ekstraksi. Pemilihan jenis pelarut yang digunakan akan mempengaruhi komponen aktif bahan yang terestruktur. Hal tersebut dikarenakan adanya prinsip *like dissolve like*, bahwa pelarut hanya akan mengekstrak senyawa yang memiliki tingkat kepolaran yang sama. Pelarut-pelarut tersebut akan dipilih dalam proses ekstraksi karena kekuatan daya ekstraksinya yang mampu menarik metabolit sekunder yang belum diketahui strukturnya (Saifudin, 2014). Bahan yang sudah diekstraksi lalu diisolasi kemudian diidentifikasi dengan menentukan struktur molekul menggunakan metode spektroskopi (Julianto, 2019). Metabolit sekunder yang dihasilkan dari berbagai bagian tanaman pepaya diduga memiliki aktivitas antidiabetes yang termasuk dalam golongan fenolik, alkaloid, terpenoid, saponin dan senyawa asam lemak (Tabel 2).

Mekanisme Antidiabetes pada Tanaman Pepaya Penghambatan Enzim α -glukosidase

Enzim α -glukosidase adalah enzim yang berperan dalam perubahan karbohidrat menjadi glukosa pada usus halus. Kerja enzim α -glukosidase melanjutkan kerja enzim α -amilase, yaitu menghidrolisis lanjut α -limit dextrin menjadi glukosa (Indriani *et al.*, 2015). Glukosa yang terbentuk akan diabsorpsi pada usus dan masuk sirkulasi darah, adanya akumulasi glukosa dalam darah akan menyebabkan peningkatan glukosa postprandial. Pengaturan glukosa postprandial merupakan strategi penting dalam manajemen diabetes, khususnya DM tipe 2. Salah satu cara yang dapat menurunkan glukosa postprandial adalah dengan α -Glukosidase Inhibitor (AGI) atau penghambat α -glukosidase. Dengan adanya penghambatan α -glukosidase, pembentukan glukosa akan dihambat dan absorpsi glukosa akan mengalami penundaan sehingga dapat menurunkan kadar glukosa postprandial (Indriani *et al.*, 2015; Khatri and Juvekar, 2014). Tanaman pepaya dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan α -glukosidase dengan kandungan senyawa aktif dari golongan alkaloid, tanin, flavonoid dan asam lemak (Tabel 2).

Alkaloid dan tanin yang terkandung pada ekstrak etanol bunga dan daun pepaya dilaporkan mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan melalui kemampuan senyawa tersebut sebagai α -glukosidase Inhibitor (Tangkumahat *et al.*, 2017). Flavonoid pada ekstrak etanol bunga pepaya juga dilaporkan memiliki kemampuan sebagai α -glukosidase Inhibitor (Pongoh *et al.*, 2020).

Senyawa lainnya dari golongan asam lemak yaitu *oleic acid* (Gambar 2a), *n-hexadecanoic acid* (Gambar 2b), *octadecanoic acid* (Gambar 2c), *11-octadecenoic acid, methyl ester* (Gambar 2d), dan *pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester* (Gambar 2e), pada biji pepaya telah terbukti secara *in vitro* memiliki aktivitas penghambatan enzim yang tinggi dengan pelarut heksana dan etil asetat. Penghambatan enzim α -amilase dengan nilai $IC_{50} = 76,6$ mg/mL pada pelarut heksana dan $IC_{50} = 79,8$ mg/mL pada pelarut etil asetat. Penghambatan enzim α -glukosidase dengan nilai $IC_{50} = 75,8$ mg/mL pada ekstrak heksana dan $IC_{50} = 77,1$ mg/mL pada ekstrak etil asetat. Adanya penurunan kadar glukosa darah secara *in vivo* juga dilaporkan pada ekstrak heksana dan etil asetat biji pepaya (Agada *et al.*, 2020).



Gambar 2. Struktur Senyawa α -Glukosidase Inhibitor (a) *oleic acid* (b) *n-hexadecanoic acid* (c) *octadecanoic acid* (d) *11-octadecenoic acid, methyl ester* dan (e) *pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester*

Merangsang Sekresi Insulin

Insulin merupakan hormon yang terbentuk dari beberapa rangkaian asam amino yang dihasilkan oleh sel β pankreas. Pelepasan insulin tergantung pada tiga faktor utama yaitu kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *voltage-sensitive Ca Channels* pada sel β pankreas. Adanya gangguan pada sekresi insulin akan menyebabkan keadaan hiperglikemia yang berakhir pada diabetes (Muhammad, 2018). Agen antidiabetes yang dapat merangsang sekresi insulin, umumnya berinteraksi dengan *ATP-sensitive K channels* sehingga menyebabkan depolarisasi membran dan akan membuka *voltage-sensitive Ca Channels*.

Pembukaan saluran Ca akan menyebabkan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel β pankreas yang dibutuhkan untuk sekresi insulin (Solikhah *et al.*, 2020).

Tabel 2. Bagian Tanaman, Senyawa Kimia, Pelarut, dan Aksi Farmakologi Penurunan Kadar Glukosa Darah dari Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

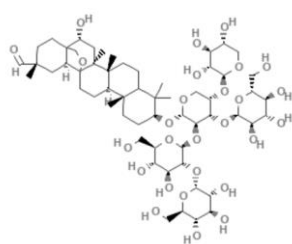
Bagian Tanaman	Senyawa Kimia	Pelarut	Mekanisme aksi	Hasil	Referensi
Akar	Asam lemak ⁽¹⁾⁽²⁾	Aqueous	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Ezekwe and Chikezie, 2017)
Biji	Alk, flav, fnl, ste, tnn, trp	Metanol, Aqueous	Tidak dijelaskan	Penurunan glukosa darah	(Kagame <i>et al.</i> , 2018)
	Asam lemak ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾	Etil asetat, Heksana	α -amilase <i>inhibitor</i> , α -glukosidase <i>inhibitor</i>	Penurunan glukosa darah	(Agada <i>et al.</i> , 2020)
Buah	Alk, atq, atc, flav, spn, ste	Aqueous	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Johnson <i>et al.</i> , 2015)
	Alk, poli-fnl, spn, tnn, Qct	Aqueous, Metanol	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Vigneswaran; <i>et al.</i> , 2015) (Tiwari and Joshi, 2019)
Bunga	Flav	Etanol 96%	Peningkatan sekresi insulin, α -glukosidase <i>inhibitor</i>	Penurunan glukosa darah	(Wahyuni <i>et al.</i> , 2018; Pongoh <i>et al.</i> , 2020)
	Alk, flav, spn, tnn	Etanol 96%	Peningkatan sekresi insulin, Insulin sensitivitas, α -glukosidase <i>inhibitor</i>	Penurunan glukosa darah	(Tangkumahat <i>et al.</i> , 2017)
Daun	Alk, aqt, atc, flav, spn, ste, tnn	Aqueous	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Ukpabi <i>et al.</i> , 2019; Johnson <i>et al.</i> , 2015)
	Alk, flav, fnl, glk	Etanol 96%	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Airaodion <i>et al.</i> , 2019)
	Alk, flav, spn, tnn, tritrp	Etanol 96%	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Solikhah <i>et al.</i> , 2020)
	Alk, flav, spn, ste, tnn, tritrp	Etanol 96%	Peningkatan sekresi insulin, Insulin sensitivitas, α -glukosidase <i>inhibitor</i>	Penurunan glukosa darah	(Tangkumahat <i>et al.</i> , 2017)
	Alk, flav, fnl, spn, ste, tnn, qct	Etanol 96%	Peningkatan sekresi insulin, Insulin sensitivitas, α -glukosidase <i>inhibitor</i>	Penurunan glukosa darah	(Sobia <i>et al.</i> , 2016)
	Alk, flav, spn, ste, tnn, tritpn,	Etanol 70%	Tidak dijelaskan	Penurunan glukosa darah	(Olubodun <i>et al.</i> , 2018)
Kulit Buah	β -carotene	Etanol 70%	Peningkatan sekresi insulin	Penurunan glukosa darah	(Maulira <i>et al.</i> , 2016)

Keterangan: Alk (alkaloid), atq (anthraquinone), atc (anthocyanin), flav (flavonoid), fnl (fenol), gli (glikosid), poli-fnl (polifenol), spn (saponin), ste (steroid), tnn (tanin), trp (terpenoid), tritrp (triterpenoid), qct (quercetin), asam lemak (10-octadecenoic acid, methyl ester⁽¹⁾, hexadecanoic acid, methyl ester⁽²⁾, oleic acid⁽³⁾, n-hexadecanoic acid⁽⁴⁾, octadecanoic acid⁽⁵⁾, 11-octadecenoic acid, methyl ester⁽⁶⁾ dan pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester⁽⁷⁾)

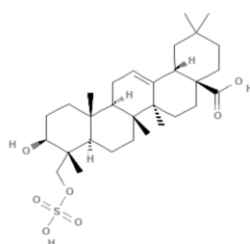
Tanaman pepaya dilaporkan mampu merangsang sekresi insulin dikarenakan adanya senyawa saponin, steroid, triterpenoid, alkaloid, dan senyawa fenolik seperti polifenol, flavonoid, tanin, *quercetin*, *anthraquinone*, dan *anthocyanin* (Vigneswaran; *et al.*, 2015; Ukpabi *et al.*, 2019; Solikhah *et al.*, 2020; Johnson *et al.*, 2015; Wahyuni *et al.*, 2018) yang ditemukan pada biji, buah, bunga dan daun pepaya (Tabel 2). Senyawa lain yang mampu merangsang

sekresi insulin ditemukan pada ekstrak air akar pepaya yaitu *hexadecanoic acid, methyl ester* (Gambar 3e) dan *10-octadecenoic acid, methyl ester* (Gambar 3f) (Ezekwe and Chikezie, 2017).

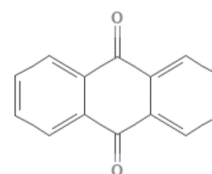
Agen diabetogenik seperti aloksan dan streptozotosin yang diberikan pada hewan uji dapat menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas, kerusakan tersebut menyebabkan produksi dan sekresi insulin berkurang (Indrayani and Mustarichie, 2020). Adanya senyawa antioksidan mampu memperbaiki kerusakan sel β pankreas dengan menangkap radikal bebas dan menurunkan stres oksidatif (Solikhah *et al.*, 2020) sehingga sel β pankreas dapat bekerja secara optimal untuk mensekresi insulin (Maulira *et al.*, 2016). Mekanisme tersebut ditemukan pada senyawa quercetin (Gambar 3g) yang merupakan derivat flavonoid (Tiwari and Joshi, 2019) pada ekstrak metanol buah pepaya dan ekstrak etanol daun pepaya (Sobia *et al.*, 2016) serta β -carotene (Gambar 3h) pada ekstrak etanol kulit buah pepaya (Maulira *et al.*, 2016).



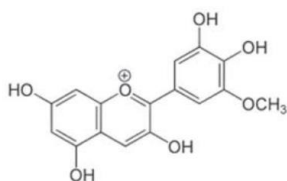
(a) Saponin



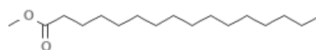
(b) Triterpenoid



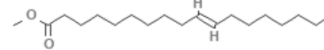
(c) Antrakuionon



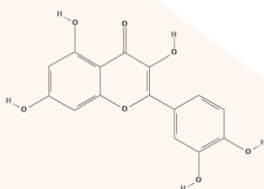
(d) Antosianin



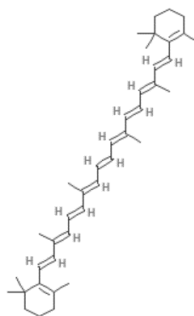
(e) Hexadecanoic acid, methyl ester



(f) 10-octadecenoic acid, methyl ester



(g) Quercetin



(h) β -carotene

Gambar 3. Struktur Senyawa (a) Saponin (b) Triterpenoid (c) Antrakuionon (d) Antosianin (e) Hexadecanoic acid, methyl ester (f) 10-octadecenoic acid, methyl ester (g) Quercetin dan (h) β -carotene

Peningkatan Sensitivitas Insulin

Resistensi insulin merupakan penyebab yang mendasari terjadinya DM tipe 2. Resistensi insulin secara dramatis mengganggu ambilan glukosa di jaringan perifer (otot rangka dan jaringan adiposit) dan menyebabkan berlebihnya produksi glukosa oleh hati. Hal tersebut yang mempengaruhi terjadinya hiperglikemia pada penderita DM tipe 2 (Tjandrawinata, 2016) pada ekstrak etanol daun dan bunga pepaya menunjukkan aktivitas antidiabetes dengan meningkatkan sensitivitas insulin. Mekanisme tersebut juga ditemukan pada senyawa derivat flavonoid yaitu quercetin (Gambar 3g) (Tangkumahat *et al.*, 2017; Sobia *et al.*, 2016). Quercetin mampu meningkatkan pengambilan glukosa melalui stimulasi 3T3-L1 pada sel adiposit dan memperbaiki keadaan hiperglikemia dengan bertindak sebagai agonis parsial dari PPAR γ (Fang *et al.*, 2008).

KESIMPULAN

Berdasarkan *narrative review* ini dapat disimpulkan bahwa pepaya sebagai agen antidiabetes dapat dimanfaatkan karena kandungan senyawa aktif yang dimilikinya. Senyawa tersebut menargetkan beberapa aksi dalam pemberiannya. Banyak penelitian telah membuktikan bahwa beberapa bagian pepaya mampu memberikan efek antidiabetes melalui uji preklinik. Senyawa metabolit sekunder yang diduga bertanggung jawab dalam aktivitas tersebut termasuk dalam golongan fenolik, alkaloid, terpenoid, saponin dan asam lemak yaitu *oleic acid*, *n-hexadecanoic acid*, *hexadecanoic acid*, *octadecanoic acid*, *10-octadecenoic acid*, *methyl ester*, *11-octadecenoic acid*, *methyl ester*, *pentadecanoic acid*, dan *14-methyl-, methyl ester* melalui mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase, peningkatan sekresi insulin dan peningkatan sensitivitas insulin.

DAFTAR PUSTAKA

- Aba P.E. and Asuzu I.U., 2018, Mechanisms of actions of some bioactive anti-diabetic principles from phytochemicals of medicinal plants: A review, *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 9 (2), 85–96.
- Agada R., Usman W.A., Shehu S. and Thagariki D., 2020, In vitro and in vivo inhibitory effects of Carica papaya seed on α -amylase and α -glucosidase enzymes, *Heliyon*, 6 (3), e03618.
- Airaodion A.I., Ogbuagu E.O., Ogbuagu J.A. and Okoroukwu V.N., 2019, Antidiabetic Effect of Ethanolic Extract of Carica papaya Leaves in Alloxan-Induced Diabetic Rats, *American Journal of Biomedical Science & Research*, 5 (3), 227–234.
- Ajibade A.J., Fakunle P.B., Adetunji T.J. and Kehinde B.D., 2019, Protective Effects of Aqueous Extract of Carica papaya Leaf on the Liver of Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Adult Wistar Rats, *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 7 (4), 1–12.
- Bakar B.A. and Ratnawati R., 2017, Petunjuk Teknis Budidaya Pepaya, *Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Aceh*, 35.
- DiPiro J.T., Yee G.C., Posey L.M., Haines S.T., Nolin T.D. and Ellingrod V.L., 2020, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11th ed., McGraw Hill.

- Ezekwe S.A. and Chikezie P.C., 2017, GC-MS Analysis, Hypoglycemic Activity of Aqueous Root Extract of *Carica papaya* and Its Effects on Blood Lipid Profile and Hepatorenal Tissues Biomarkers of Diabetic Rats, *Journal of Diabetes & Metabolism*, 08 (05)
- Fang X., Gao J. and Zhu D., 2008, Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity, *Life Sciences*, 82 (11–12), 615–622.
- Honor M.N., Belmonte-ureña L.J., Navarro-velasco A. and Camacho-ferre F., 2019, The Production and Quality of Different Varieties of Papaya Grown under Greenhouse in Short Cycle in Continental Europe, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 1–14.
- Indrayani S. and Mustarichie R., 2020, Review Artikel : Aktivitas Antidiabetes Beberapa Tanaman Di Indonesia, *Farmaka*, 18 (1), 58–65.
- Indriani R.W., Suarsana N. and Sudira W., 2015, Kemampuan Ekstrak Jamur Lingzhi dalam Menghambat α α α α -Glucosidase dan Menurunkan Kadar Gula Darah pada Tikus Hiperglikemia (The Ability Of Lingzhi Mushroom Extract (Ganoderma Lucidum) In Inhibiting A-Glukosidase And Its Effect On Hiperglycemiaof Rats, *Jurnal Veteriner Juni*, 16 (2), 220–226.
- Ismawanti Z., Benedictus Suparyatmo J. and Wiboworini B., 2019, The Effects of Papaya Fruit as Anti Diabetes Type 2: A Review, *International Journal Nutrition Sciences*, 4 (2), 65–70.
- Johnson O.R., Samuel S., Elnathan W.D. and John M.H., 2015, Biochemical effect of Aqueous *Carica papaya* Seed and Leaf Extracts on Serum Biochemistry of Alloxan Induced Diabetic Rats, *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences Ver*, 10 (1), 2319–7676.
- Julianto T., 2019, *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Kagame S.P., Mwikwabe N., Mwitari P. and Gichua M., 2018, Evaluation of hypoglycemic activity and safety of *Carica papaya* seed extracts in alloxan-induced diabetic mice, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 13 (16), 281–286.
- Khatri D.K. and Juvekar A.R., 2014, α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Activity of *Indigofera Cordifolia* Seeds and Leaves Extract, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (11), 152–155.
- Liyongo C.I., Ashande C.M., Mawi C.F., Mbembo B.M. wa, Domondo J.-J.A., Matondang M.I.S., Kayembe J.-P. K., Mpiana P.T. and Ngbolua K.-N., 2020, A Mini-Review on the Phytochemistry and Pharmacology of the Plant *Carica Papaya* L. (Caricaceae), *Britain International of Exact Sciences (BloEx) Journal*, 2 (3), 663–675.
- Mataputun S.P., Rorong J.A. and Pontoh J., 2013, Aktivitas Inhibitor α -Glukosidase Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*. Spp.) sebagai Agen Antihiperglikemik, *MIPA Unsrat Online*, 2 (2), 119–123.
- Maulira Z., Safrida and Asiah, 2016, Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Pepaya (*Carica Papaya*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus Musculus*) Hiperglikemik, *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pendidikan Biologi*, 1 (1), 1–9.
- Melappa G., 2015, A Review on Role of Plant(s) Extracts and its Phytochemicals for the Management of Diabetes, *Journal of Diabetes & Metabolism*, 06 (07), 23.

- Muhammad A.A., 2018, Resistensi Insulin Dan Disfungsi Sekresi Insulin Sebagai Faktor Penyebab Diabetes Melitus Tipe 2, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8 (2), 174–178. Terdapat di: <http://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/PJKM>.
- Olubodun A., Olayemi A., Shade B., Abidat S. and Odunayo D., 2018, Anti-diabetic Effect of Ethanol Extract of Carica Papaya leaf in Alloxan induced Diabetic Mice, *Mediterranean Journal of Basic and Applied Sciences*, 2 (3), 46–56.
- Pongoh A.F., Queljoe E. De and Rotinsulu H., 2020, Uji Antidiabetik Ekstrak Etanol Bunga Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan, , 9 (1), 160–169.
- Rahayu S. and Tjitraesmi A., 2016, REVIEW ARTIKEL : Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L .) dan Manfaatnya dalam Pengobatan, *Jurnal Farmaka*, 14 (1), 1–17.
- Saifudin A., 2014, *Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian*, Deepublish, Yogyakarta.
- Sobia K., Javaid M.A., Ahmad M.S., Rehmatullah Q., Hina G., Iram B., Pervaiz A., Farhana B., Nyla J. and Gulfray M., 2016, Assessments of Phytochemicals and Hypoglycemic Activity of Leaves Extracts of *Carica Papaya* in Diabetic Mice, *Interansional Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7 (9), 3658–3665.
- Solikhah T.I., Setiawan B. and Ismukada D.R., 2020, Antidiabetic Activity of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya* L .) Isolated with Maceration Method in Alloxan- Induces Diabetic Mice, , 11 (9), 774–778.
- Sukmawati S., Susilawati Y. and Milanda T., 2018, Review : Aktivitas Antihiperlikemik dan Hipolipidemik Ekstrak Pepaya (*Carica Papaya* Linn) Terhadap Tikus Diabetes yang Diinduksi Oleh Aloksan dan Glibenklamid, *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7 (2), 279.
- Tangkumahat F.G., Rorong J.A. and Ftimah F., 2017, Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang Hiperlikemik, *Jurnal Ilmiah Sains*, 17 (2), 143.
- Tiwari A. and Joshi M., 2019, Effect of methanolic extract of *Carica papaya* Linn . on hyperglycemia and oxidative stress parameters, , 21 (06), 1057–1068.
- Tjandrawinata R.R., 2016, Patogenesis Diabetes Tipe 2 : Resistensi Insulin dan Defisiensi Insulin, *Dibs*, (February), 1–4.
- Ukpabi C.F., N C.M., Onyemaechi, J N., Ibe P. and Onuh E.F, 2019, Antidiabetic and Antihyperlipidemic Effects of Aqueous Extract of *Carica papaya* Leaf on the Experimental Model against Single Alloxan Toxicity, *World Scientific Research*, 6 (1), 14–18.
- Upadhyay R.K., 2016, Antidiabetic potential of plant natural products: A review, *International Journal of Green Pharmacy*, 10 (3), S96–S113.
- Vigneswaran,; Muthu HS M.; and Sridhar, 2015, Comparative efficacy of the fruit extract of *Carica papaya* Linn. and root extract of *Andrographis paniculata* on the Streptozotocin (STZ) induced diabetic wistar albino rats, *Int J Curr Sci*, 15 (E), 77–85.
- Wahyuni, Y M.I. and Agusraeni R., 2018, Uji Potensi Antidiabetik Bunga Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Mencit Jantan Balb/C Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ), *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 1 (1), 131–144.