

## UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI ETIL ASETAT DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP TIKUS JANTAN WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Elfia Neswita<sup>1\*</sup>, Jefri Naldi<sup>1</sup>, Dara Kinanti<sup>1</sup>, Halimah Raina Nasution<sup>1</sup>, Rufina Pramudita<sup>1</sup>, Nurasni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia

<sup>2</sup>Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [elfianeswita@gmail.com](mailto:elfianeswita@gmail.com)

### Abstrak

Diabetes adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin, atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes adalah daun pepaya (*Carica papaya* L.). Kebaharuan dalam penelitian ini adalah daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas antidiabetes berupa fraksi etil asetat terhadap tikus jantan Wistar. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas antidiabetes fraksi etil asetat daun pepaya terhadap tikus jantan Wistar. Metode : Serbuk simplisia daun pepaya di ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Kemudian setelah didapat ekstrak kental etanol 70% dilakukan fraksinasi dengan menggunakan etanol-air, n-Heksan dan etil asetat. Pengujian antidiabetes menggunakan aloksan pada dosis 150 mg/kgBB. Pengecekan kadar gula darah tikus dilakukan pada hari sebelum diinduksi aloksan untuk mengetahui kadar gula darah awal tikus, dua hari setelah diinduksi aloksan untuk mengetahui peningkatan kadar gula darah dan setiap 7 hari selama 14 hari pemberian perlakuan untuk mengetahui penurunan dan peningkatan akibat perlakuan. Hasil : Hasil skrining fitokimia menunjukkan golongan senyawa kimia yang terdapat dalam fraksi etil asetat daun pepaya adalah alkaloid, flavonoid dan saponin. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun pepaya pada dosis 300 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes paling tinggi dengan persentase penurunan sebesar 64% dibandingkan dengan kontrol positif dengan persentase penurunan sebesar 63%. Kesimpulan : fraksi etil asetat daun pepaya pada dosis 300 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes paling tinggi dengan persentase penurunan sebesar 64% dibandingkan dengan kontrol positif dengan persentase penurunan sebesar 63%. Golongan senyawa kimia yang terdapat dalam fraksi etil asetat daun pepaya adalah alkaloid, flavonoid dan saponin.

**Kata kunci :** Antidiabetes; Aloksan; Fraksi Etil Asetat Daun Pepaya.

### Abstract

Diabetes is a serious chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin, or when the body cannot effectively use the insulin it produces. One of the plants that can be used as an antidiabetic is papaya leaves (*Carica papaya* L.). The novelty in this study is that papaya leaves (*Carica papaya* L.) have antidiabetic activity in the form of ethyl acetate fractions against male Wistar rats. The purpose of this study was to determine the antidiabetic activity of the ethyl acetate fraction of papaya leaves against male Wistar rats. Method: Papaya leaf simplicia powder was extracted by the maceration method using 70% ethanol solvent. Then after obtaining a thick 70% ethanol extract, fractionation was carried out using ethanol-water, n-Hexane and ethyl acetate. Antidiabetic testing used alloxan at a dose of 150 mg/kgBW. Blood sugar level checks of mice were carried out on the day before alloxan induction to determine the initial blood sugar level of mice, two days after alloxan induction to determine the increase in blood sugar levels and every 7 days for 14 days of treatment to determine the decrease and increase due to treatment. Results: The results of phytochemical screening showed that the chemical compound groups contained in the ethyl acetate fraction of papaya leaves were alkaloids, flavonoids and saponins. The results of this study indicate that the ethyl acetate fraction of papaya leaves at a dose of 300 mg/kgBW has the highest antidiabetic activity with a percentage decrease of 64% compared to the positive control with a percentage decrease of 63%. Conclusion: The conclusion of this study is that the ethyl acetate fraction of papaya leaves at a dose of 300 mg/kgBW had the highest antidiabetic activity with 64% reduction compared to the positive control with 63% reduction. The chemical compounds contained in the ethyl acetate fraction of apaya leaves are alkaloids, flavonoids, and saponins.

**Keywords:** Antidiabetic, Alloxan; Ethyl Acetate Fraction of Papaya Leaves.

## PENDAHULUAN

Angka kematian akibat penyakit diabetes melitus terus menunjukkan peningkatan, khususnya pada individu berusia antara 30 hingga 70 tahun, sehingga penyakit ini menjadi permasalahan kesehatan yang signifikan di tingkat global (Nopratilova et al., 2024). Prevalensi pasien diabetes di dunia pada tahun 2022 adalah diatas 59% (Kriswiastiny et al., 2024).

DM tipe 2 merupakan salah satu bentuk gangguan metabolik yang terjadi akibat kelainan dalam produksi insulin, gangguan respon tubuh terhadap insulin, atau kombinasi dari keduanya (Dewi et al., 2021). Kondisi ini menghambat metabolisme karbohidrat secara normal, sehingga insulin tidak mampu mengangkut glukosa ke dalam sel, dan glukosa pun menumpuk di dalam aliran darah (Syarifah et al., 2024). Asupan karbohidrat yang tinggi dan berlangsung dalam waktu lama dapat menyebabkan glukosa yang seharusnya diubah menjadi energi justru menimbun di pembuluh darah, sehingga kadar gula darah meningkat dan disebut diabetes (Joshi et al., 2024).

Salah satu kelompok obat antidiabetes yang dikonsumsi secara oral adalah sulfonilurea, yang mekanismenya meliputi stimulasi sekresi insulin dari pancreas (Tesfa & Bayeta, 2024). Penelitian oleh Cyntia, Henoch, dan Edward mengungkapkan bahwa ekstrak daun pepaya dapat merangsang pelepasan insulin dari sel beta pancreas (Senduk et al., 2016). Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus Wistar selama 12 jam setelah administrasi. Penelitian lain menunjukkan bahwa daun pepaya mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, saponin, flavonoid, dan lisozim (Candra et

al., 2024). Salah satu metabolit sekunder, yaitu flavonoid, diketahui dapat membantu regenerasi sel beta pankreas yang rusak, sehingga dapat mengatasi kekurangan insulin (Pratiwi et al., 2025).

Implikasi pada penelitian ini adalah menjadi bukti bahwa fraksi etil asetat mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi menurunkan kadar glukosa sehingga diharapkan penelitian selanjutnya mengisolasi senyawa aktif pada fraksi etil asetat tersebut.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk mengevaluasi aktivitas antidiabetes dari fraksi etil asetat daun pepaya terhadap tikus Wistar. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder dalam fraksi tersebut yang berpotensi menurunkan kadar gula darah.

## METODE PENELITIAN

### Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian eksperimental laboratorium, yang dilakukan dengan mengamati penurunan kadar glukosa darah pada tikus jantan jenis Wistar yang telah disuntikkan aloksan sebelum diberi fraksi etil asetat dari daun pepaya (Tayyib et al., 2024). Prosedur penelitian meliputi beberapa tahap, yaitu: pengumpulan sampel, pembuatan simplisia, ekstraksi, proses fraksinasi, skrining terhadap fraksi etil asetat daun pepaya, serta pemberian perlakuan kepada tikus (Susanti et al., 2024). Dalam penelitian ini menggunakan fraksi etil asetat karena pelarut tersebut merupakan pelarut semi polar, toksisitas minimal, mudah menguap sehingga residu yang ditinggalkan tidak ada dan mudah didapatkan.

## Waktu dan Tempat Penelitian

Kegiatan penelitian ini berlangsung selama empat bulan dan dilakukan di Laboratorium Pusat Pengembangan Hewan Penelitian, Institut Kesehatan Helvetia. Nomor rekomendasi persetujuan komisi etik adalah 00526/KEPH-FMIPA/2020.

## Sampel

Cara penentuan jumlah sampel untuk uji eksperimental dilakukan menggunakan rumus Federer, dengan pembagian ke dalam 5 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus, sehingga total tikus yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 25 ekor (Khoirunnisa et al., 2025). Sampel yang digunakan adalah *Rattus norvegicus galur wistar* (Barkenhout, 1769) dengan nomor hasil analisis laboratorium adalah 23/UN5.2.1.11/KRK/2018. Sampel yang digunakan berumur 8 minggu dengan berat badan 200 gram, didapatkan dari toko hewan peliharaan deli Serdang Sumatera Utara, dengan jenis kandang tipe kompleks, suhu kandang adalah 20<sup>0</sup>-26<sup>0</sup>C, kelembapan 45-50%, pakan yang digunakan pada hewan percobaan berupa konsentrat PARS 58,3%, tepung terigu 26% dan air 19,8%. Tikus diadaptasi dalam kandang ukuran 62 cm x 22 cm x 32 cm dan penutup dari kawat kasa yang diberi botol minuman.

## Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi blender (merek Philips), lemari pengering, gelas ukur, tabung reaksi, pipet tetes, mortir dan alu, erlenmeyer, corong, gelas beaker, kertas saring, aluminium foil, wadah plastik dan kaca, labu pisah, rotary evaporator, penangas air, botol kaca berwarna gelap, glukometer, strip uji glukosa, jarum suntik, neraca analitik, timbangan analitik, jarum oral sonde, serta spuit injeksi.

Penelitian ini menggunakan berbagai bahan, antara lain daun pepaya dengan nomor surat determinasi tumbuhan 4616/MEDA/2019 (Herbarium Medanense Universitas Sumatera Utara) dengan spesies *Carica Papaya* L yang diambil dari titik koordinat 3°31'40" Lintang Utara hingga 3°40'2" Lintang Utara dan 98°27'3" Bujur Timur hingga 98°32'32" Bujur Timur, aloksan monohidrat (dari Sigma), glibenklamid, etanol 70%, aquadest (air suling), n-heksan, etil asetat, asam klorida 2 N, serta beberapa pereaksi kimia seperti Mayer, Bouchardat, dan Dragendorff. Selain itu, digunakan juga magnesium, asam klorida pekat, amil alkohol, besi (III) klorida, dan eter sebagai pelarut.

## Ekstraksi (Marpaung et al., 2022)

Ekstraksi dalam penelitian ini dengan cara maserasi dan pelarut berupa etanol 70%. Serbuk simplisia daun pepaya yang digunakan Sebanyak 600 g serbuk simplisia daun pepaya direndam dengan 75 bagian pelarut selama lima hari. Setelah periode tersebut, ampas dan filtrat dipisahkan menggunakan saringan. Ampas yang diperoleh kemudian ditambahkan dengan 25 bagian etanol dan direndam selama 2 hari. Setelah itu, ampas dan filtrat kembali dipisahkan.

## Fraksinasi (Indrayudha et al., 2020)

Proses fraksinasi dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol:air sebagai pelarut polar, n-hexan sebagai pelarut non-polar, dan etil asetat sebagai pelarut semi-polar. Ekstrak etanol yang kental dilarutkan dalam labu pemisah dengan menambahkan pelarut etanol:air hingga terbentuk dua lapisan, yaitu lapisan atas dan bawah, Kemudian, pelarut ditambahkan ke lapisan bawah hingga larutan tampak jernih, dan prosedur serupa

dilakukan kembali menggunakan pelarut n-heksan dan etil asetat.

#### **Skrining Fitokimia (Tambe et al., 2021)**

a. Alkaloid didapatkan dari penambahan fraksi etil asetat daun pepaya 1 mL dengan dengan asam klorida 2 N dan aquadest 9 mL dan dipanaskan selama 2 menit di atas penangas. Setelah itu, larutan didinginkan dan disaring. Filtrat yang diperoleh dibagi ke dalam 3 tabung reaksi. Pada tabung reaksi pertama diberikan pereaksi Mayer sebanyak 1 tetes lalu terbentuk endapan putih kekuningan. Sedangkan pada tabung reaksi 2 diberikan pereaksi Bouchardat sebanyak 2 tetes dan terbentuk endapan berwarna coklat kehitaman. Pada tabung reaksi lainnya diberikan pereaksi Dragendorff (1-2 tetes) lalu terbentuk endapan merah.

b. Flavonoid: Fraksi etil asetat daun pepaya ditambahkan dengan 100 mL air panas, lalu direbus selama 5 menit dan disaring. Kemudian ditambahkan magnesium (0,1 g) dan amil alkohol (2 ml) lalu larutan ini disentrifus. Jika larutan ini terbentuk warna jingga maka larutan ini menunjukkan adanya flavonoid yang berupa lapisan amil alkohol.

c. Tanin: Fraksi etil asetat daun pepaya diencerkan dengan 10 mL aquadest. Setelah pemisahan filtrat, larutan tersebut kemudian diencerkan dengan aquadest hingga terlihat bening. Sebanyak 2 ml Larutan ini diambil dan ditambahkan 2 tetes besi (III) klorida dan jika berwarna biru maka positif adanya tannin.

d. Saponin: Fraksi dari etil asetat daun pepaya ini dimasukkan ditambahkan 10 mL air suling panas lalu didinginkan. Setelah dingin, larutan dikocok kuat-kuat selama 10 detik, sehingga terbentuk busa yang tetap bertahan selama tidak kurang dari 10

menit dengan ketinggian 1-10 cm. Penambahan larutan HCl 2 N tidak berpengaruh terhadap hilangnya buih dan hal ini menunjukkan positif adanya senyawa saponin.

#### **e. Persiapan Hewan Uji**

Persiapan hewan uji dilakukan dengan cara sebagai berikut :

1. Sebanyak 25 ekor tikus jantan Wistar diletakkan di dalam kandang yang dibagi menjadi 5 ekor tikus dalam satu kandang. Dasar kandang dilapisi dengan sekam agar tidak terjadi infeksi akibat kotoran dari tikus tersebut. Makan yang diberikan pada tikus adalah pelet komersial dan minuman yang diberikan yaitu air putih yang diletakkan dalam botol.
2. Tikus sejumlah 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I adalah kelompok positif kontrol yang diberikan glibenklamid. Kelompok II adalah kelompok kontrol negatif yang diberikan CMC-Na. Kelompok III adalah kelompok perlakuan yang diberikan dosis 75 mg/kgBB. Kelompok IV adalah kelompok perlakuan yang diberikan dosis 150 mg/kgBB. Kelompok V adalah kelompok perlakuan yang diberikan dosis 300 mg/kgBB.
3. Dilakukan pemeriksaan gula darah awal pada hari ke-0, kemudian tikus dipuasakan selama 18 jam.
4. Tikus diinduksi aloksan intra peritoneal dengan dosis 150 mg/kgBB pada hari ke-2, dan diperiksa kadar gula darah diabetes pada hari ke-4. Tikus dinyatakan hiperglikemia apabila kadar glukosa darah  $\leq 200$  mg/dL

## Penetapan Dosis (Adikila et al., 2024)

Dosis terapi glibenklamid untuk manusia adalah 5 mg per 70 kg berat badan. Menggunakan faktor konversi dari manusia ke tikus seberat 200 g, yaitu 0,018, maka dosis yang diberikan kepada tikus 200 g adalah sebesar 0,09 mg per 200 g berat badan. Pemberian aloksan dilakukan melalui injeksi intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg berat badan. Pada tikus dengan bobot 200 gram, aloksan diberikan dengan dosis 30 mg, yang setara dengan 30 mg per 200 gram berat badan. Pemeriksaan awal terhadap kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0, sebelum dilakukan induksi aloksan. Penyuntikan dilakukan secara intraperitoneal dua hari setelah pemeriksaan awal. Pemeriksaan ulang dilakukan dua hari pasca-induksi, yaitu pada hari ke-4. Tikus dikategorikan sebagai diabetes apabila kadar glukosa darahnya melebihi 200 mg/dL. Setelah itu, tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompok masing-masing. Pengukuran kadar gula darah dilakukan kembali pada hari ke-9 dan hari ke-16 setelah perlakuan. Data yang terkumpul dianalisis secara statistik menggunakan software SPSS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses identifikasi tanaman dilakukan di Herbarium Medanense (MEDA), Universitas Sumatera Utara. Berdasarkan hasil identifikasi, dipastikan bahwa spesimen yang digunakan dalam penelitian merupakan tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) yang tergolong dalam famili Caricaceae. Jenis senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun pepaya disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Pepaya

No.	Senyawa	Tanda	Hasil Uji
1.	Alkaloid	Endapan Kuning	+
2.	Flavonoid	Endapan Kuning Kecoklatan	+
3.	Saponin	Busa Stabil	+

Pada pembuatan ekstrak etanol 70% daun pepaya, daun yang digunakan adalah daun yang sudah dalam bentuk simplisia yang telah di haluskan. Metode yang digunakan dalam ekstraksi adalah metode maserasi. Metode maserasi dipilih karena metode maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi cara dingin yang mudah dilakukan karena alat / cara sederhana, dan memungkinkan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman tidak rusak terutama senyawa yang tidak tahan panas. Bila dibandingkan dengan metode cara dingin lainnya, contohnya perkolasi, metode maserasi dinilai lebih efisien, karena metode perkolasi membutuhkan waktu ekstraksi yang lebih lama dan pelarut yang digunakan lebih banyak.

Maserasi dilakukan dengan cara serbuk simplisia yang digunakan sebanyak 600 g kemudian direndam dalam 75 bagian pelarut (etanol 70%) selama 5 hari dan setelah 5 hari, ampas diambil dan direndam kembali dalam 25 bagian pelarut (etanol 70%) selama 2 hari. Pemilihan etanol 70% dikarenakan pelarut ini memiliki kemampuan untuk menarik senyawa metabolit sekunder lebih baik. Kemudian filtrat digabungkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sampai menghasilkan ekstrak kental daun pepaya. Hasil ekstrak kemudian ditimbang untuk mengetahui rendemen ekstrak. Rendemen adalah perbandingan antara ekstrak yang diperoleh dengan simplisia awal.

**Tabel 2.** Persentase Rendemen

% Rendemen Simplisia	14,286 %
% Rendemen Ekstrak	18,6 %
% Rendemen Fraksinasi	8,4%

Analisis fitokimia pada fraksi etil asetat mengindikasikan adanya senyawa alkaloid, flavonoid, dan saponin. Alkaloid dan saponin termasuk senyawa polar, sedangkan flavonoid bersifat semi polar. Senyawa polar seperti alkaloid dan saponin dapat larut dalam etil asetat karena adanya resonansi elektron pada struktur cincin benzen, yang menurunkan tingkat kepolarannya sehingga lebih (Subandrate et al., 2024). Flavonoid diketahui berperan dalam melindungi sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin serta meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin

(Sok Yen et al., 2021). Mekanisme kerja flavonoid melibatkan reaksi oksidasi, di mana senyawa ini berikatan dengan radikal bebas dan menstabilkannya (Simunkova et al., 2021). Sebaliknya, saponin berperan dalam menurunkan kadar gula darah dengan menghambat kecepatan pengosongan lambung (Leniseptaria et al., 2023).

### Pengukuran Kadar Gula Darah Tikus

Pengukuran kadar gula darah pada tikus dilakukan untuk memantau perubahan, baik penurunan maupun peningkatan, yang terjadi sebelum pemberian aloksan, setelah pemberian aloksan, serta setelah perlakuan diberikan (Permatasari et al., 2024). Hasil distribusi pengukuran kadar gula darah tikus disajikan dalam Tabel 2.

**Tabel 3.** Distribusi Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Pada Kelompok Perlakuan Saat H<sub>0</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>7</sub> dan H<sub>14</sub>

PERLAKUAN	Kadar Glukosa Darah Tikus (mg/dL)			
	H <sub>0</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>16</sub>
Kontrol Positif	97,2±11,41052	363,8±14,272351	239,6±14,90973	135,8±10,54514
Kontrol Negatif	87,6±6,14817	355,4±31,012901	472±22,13594	530,2±31,12395
Dosis 75 mg/kgBB	98,6±7,231874	258,5±20,549939	224±14,96663	164±15,92167
Dosis 150 mg/kgBB	93,2±3,63318	325,2±27,462702	233,8±28,47279	140±14,17745
Dosis 300 mg/kgBB	98,2±7,014271	307,4±11,171392	199,6±32,54689	109,2±7,628892

Data ditampilkan dalam bentuk Mean±Standar Deviasi (SD)

Ket : H<sub>0</sub> = KGD sebelum diinduksi aloksan

H<sub>2</sub> = KGD setelah diinduksi aloksan

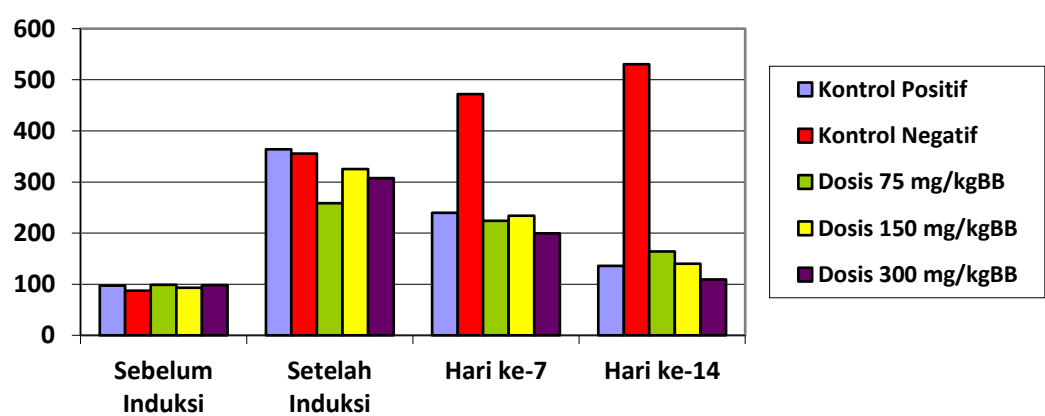
H<sub>9</sub> = KGD hari ke-7 setelah diberi perlakuan

H<sub>16</sub> = KGD hari ke-14

**Tabel 4.** Persentase perubahan (penurunan dan peningkatan) kadar glukosa darah tikus pada kelompok Kontrol Positif, Kontrol Negatif, dan kelompok dengan dosis yang berbeda selama berbagai waktu pengukuran

Perlakuan	Penurunan/Peningkatan	
	Hari ke-7	Hari ke-14
Kontrol Positif	↓ 34%	↓ 63%
Kontrol Negatif	↑ 33%	↑ 49%
Dosis 75 mg/kgBB	↓ 13%	↓ 37%
Dosis 150 mg/kgBB	↓ 28%	↓ 57%
Dosis 300 mg/kgBB	↓ 35%	↓ 64%

Ket : ↑ = Peningkatan KGD  
 ↓ = Penurunan KGD



**Gambar 1.** Diagram Kadar Gula Darah Tikus

Hasil pengukuran kadar gula darah pada Tabel 2 menunjukkan bahwa setelah induksi aloksan, seluruh kelompok mengalami peningkatan kadar gula darah. Aloksan monohidrat diberikan secara intraperitoneal dalam penelitian ini karena senyawa ini digunakan untuk menginduksi diabetes eksperimental (hiperglikemia) pada hewan uji dengan cepat(Arabnozari et al., 2024). Setelah tikus terpapar kondisi diabetes, setiap kelompok diberikan perlakuan yang sesuai dengan kelompoknya selama 14 hari, dan kadar gula darahnya diukur setiap 7 hari. Berdasarkan Tabel 2, setelah 7 hari perlakuan, seluruh kelompok menunjukkan penurunan kadar gula darah, kecuali kelompok kontrol negatif (CMC-Na) yang digunakan sebagai pembanding. Pada hari

ke-7, kelompok dengan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar gula darah yang paling signifikan dengan persentase penurunan sebesar 35%. Pada hari ke-14, setelah perlakuan, semua kelompok mengalami penurunan kadar gula darah, kecuali kelompok kontrol negatif (CMC-Na). Kelompok yang diberikan dosis 300 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar gula darah paling signifikan, yaitu sebesar 64%. Kelompok yang diberi dosis 75 mg/kgBB juga menunjukkan efek antidiabetes yang cukup baik, karena kadar gula darah rata-ratanya mendekati angka normal, dengan penurunan sebesar 37%. Penggunaan glibenklamid dan fraksi etil asetat daun pepaya terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah. Penurunan

kadar gula darah pada kelompok yang diberi glibenklamid disebabkan oleh mekanisme kerjanya sebagai golongan sulfonilurea, yang merangsang pelepasan insulin dari pancreas (El-Zahabi et al., 2022). Sementara itu, kandungan alkaloid, flavonoid, dan saponin dalam fraksi etil asetat daun pepaya yang telah diuji secara fitokimia, masing-masing memiliki mekanisme tersendiri dalam menurunkan kadar gula darah. Pengukuran kadar gula darah pada tikus memenuhi kriteria uji ANOVA dengan nilai  $p \geq 0,05$ . Berdasarkan hasil analisis One-Way ANOVA untuk hari ke-14, diperoleh  $F_{hitung} = 490,706$  yang lebih besar dari  $F_{tabel} = 2,87$ , sehingga hipotesis alternatif ( $H_a$ ) diterima, yang menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok. Hasil uji Post Hoc Tukey menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun pepaya pada dosis 300 mg/kgBB memiliki efektivitas terbaik dalam menurunkan kadar gula darah tikus jika dibandingkan dengan kontrol positif. Pada dosis 75 mg/kgBB, fraksi etil asetat daun pepaya sudah menunjukkan aktivitas antidiabetes yang baik, dengan kadar gula darah rata-rata pada hari ke-14 mendekati nilai normal. Tantangan pada penelitian ini adalah pada variabilitas kandungan fitokimia daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dipengaruhi oleh umur daun dan proses selama pengerjaan ekstraksi dan fraksinasi. Batasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang sedikit, durasi pengamatan jangka pendek, dan parameter penelitian yang terbatas. Rekomendasi penelitian selanjutnya adalah dilakukan isolasi senyawa aktif pada fraksi etil asetat dan diharapkan juga penelitian selanjutnya dilakukan pada jumlah sampel yang lebih banyak, durasi pengamatan yang lebih panjang dan parameter penelitian yang lebih kompleks. Kesimpulan pada penelitian ini adalah uji

aktivitas antidiabetes fraksi etil asetat daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap tikus jantan Wistar (*Rattus norvegicus*) adalah fraksi etil asetat daun pepaya pada dosis 300 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes paling tinggi dengan persentase penurunan sebesar 64% dibandingkan dengan kontrol positif dengan persentase penurunan sebesar 63%. Golongan senyawa kimia yang terdapat dalam fraksi etil asetat daun pepaya adalah alkaloid, flavonoid dan saponin.

## PENUTUP

Hasil penelitian ini menunjukkan fraksi etil asetat daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki beberapa senyawa metabolit sekunder yaitu saponin, flavonoid dan alkaloid. Fraksi etil asetat daun pepaya pada dosis 300 mg/kgBB menunjukkan efektivitas terbaik dalam menurunkan kadar gula darah tikus dengan penurunan sebesar 64%, sementara dosis 75 mg/kgBB sudah menunjukkan aktivitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adikila, G. G., Keintjem E. F. A., Dalengkade, S., Manus, M., Rasubala, M. K., & Siahaan, B. M. (2024). Analisis Fitokimia dan Farmakologi Limbah Tandan Pisang Goroho (*Musa acuminata* sp.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah secara In Vivo. *JURNAL MIPA*, 13(2): 57–61.
- Arabnozari, H, Shaki, F., Najjari, A., Sharifianjazi, F., Sarker, S. D., Habibi, E., & Nahar, L. (2024). The Effect of *Polygonum hyrcanicum* Rech. f. Hydroalcoholic Extract on Oxidative Stress and Nephropathy in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Scientific Reports*, 14(1).

- Candra, A., Fahrimal, Y., Yusni, Y., Azwar, A., & Santi, T. D. (2024). Phytochemistry and Antifatigue Activities of Carica Papaya Leaf from Geothermal, Coastal and Urban Areas, Indonesia. *Narra J*, 4(1).
- Dewi, N. H., Rustiawati, E., & Sulastri, T. (2024). Analisis Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Hiperglikemia Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD DR. DRADJAT Prawiranegara Serang. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 2(3).
- El-Zahabi, M. A., Bamanie, F. H., Ghareeb, S., Alshaeri, H. K., Alasmari, M. M., Moustafa, M., Al-Marzooki, Z., & Zayed, M. F. (2022). Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-Hyperglycemic Evaluation of Quinazoline-Sulfonylurea Hybrids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR $\gamma$ ) and Sulfonylurea Receptor (SUR) Agonists. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17).
- Indrayudha, P., Cahyani, G., Yani, J. A., & Pos, T. (2020). Cytotoxic Activity of Ethanol Extract Legundi Leaf (*Vitex trifolia* L.) and N-Hexan, Ethyl Acetate and Ethanol-Water Fraction Against MCF-7 Breast Cancer Cells. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11): 779–785.
- Joshi, S., Shi, R., & Patel, J. (2024). Risks of the ketogenic diet in CKD – The Con Part. *Clinical Kidney Journal*, 17(1): 1–6.
- Khoirunnisa, N., Makmun, A., Surdam, Z., Nur, M. J., Ardiansar, A. M., & Zulfahmidah, Z. (2025). The Effect of Nigella Sativa L. Extract on Blood Glucose Levels in Alloxan-Induced Hyperglycemic *Mus musculus*. *Journal La Medihealthico*, 6(3): 477–485.
- Kriswiastiny, R., Hidayat, A. N., Ladyani, M. F., & Hermawan, D. (2024). Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus Dan Kadar Gula Darah Dengan Kadar Kolesterol Total Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada Bandar Lampung Tahun'. *Jurnal ANDARA (Pengabdian Kepada Masyarakat)*, 1: 1–6.
- Leniseptaria, A. A., Saraswati, I., Annisaa, E., & Fatma, A. A. (2023). HIBISC RICE: Beras Analog Berbahan Umbi Garut (*Maranta Arundinacea* L.) dan Bunga Sepatu (*Hibiscus Rosa Sinensis* L.) Sebagai Inovasi Makanan Pokok Fungsional. *The Journalish*, 4(5): 54–72.
- Marpaung, J. K., Suryani, M., & Purba, I. E. (2022). Anti Bacterial Activity Test of Ethanol Extract of Papaya Leaves (*Carica papaya* L.) on The Growth of *Staphylococcus Epidermidis*. *Jurnal eduhealth*, 13(02).
- Nopratilova, N., Budiastuti, R. F., Raju, K., Dasperi, S., Yuwanda, A., & Budiatama, A. (2024). International SDG-Smartmed Pemeriksaan Tekanan Darah dan Glukosa Darah Gratis di Cipayung Depok. *Jurnal ANDARA (Pengabdian Kepada Masyarakat)*, 1(1): 1–6.
- Permatasari, R., Juliandi, M. D., Putra, F. V., Pratama, Y. E., & Angraini, D. S. (2024). Pemberian Ekstrak Asam Kandis terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 11(2): 149–158.

- Pratiwi, D. M. N., Yuliani, S. H., & Samirana, P. O. (2025). Studies on Anti-Inflammatory Activity and Wound-Healing Property of Secondary Metabolite of *Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis Leaves. *A review Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 15(2): 45–56.
- Senduk, C. C. C., Awaloei, H., & Nangoy, E. (2016). Uji Efek Ekstrak Daun Papaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 4(1).
- Simunkova, M., Barbierikova, Z., Jomova, K., Hudecova, L., Lauro, P., Alwasel, S. H., Alhazza, I., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2021). Antioxidant vs. Prooxidant Properties of The Flavonoid, Kaempferol, in The Presence of Cu(ii) Ions: A Ros-Scavenging Activity, Fenton Reaction and Dna Damage Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4): 1–17.
- Syarifah, S., Sasmiyanto, & Hamid, M. A. (2024). The Relationship between Physical Activity and Cholesterol Levels in the Community in the Kalibaru Kulon Health Center Working Area, Cleanliness. *Journal of Health Sciences and Medical Research*; 1(1): 1–19.
- Sok, Y. F., Shu, Q. C., Tan, S. X. S., Jia, Y. P., Yi, L. H., Darmarajan, T., Gunasekaran, B., & Salvamani, S. (2021). Hypoglycemic Effects of Plant Flavonoids; *A Review, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.
- Subandrate, S., Sinulingga, S., Adma, A. C., Monanda, M. D. A., Fatmawati, F., Safyudin, S., & Oswari, L. D. (2024). Effect of Solvent Polarity on Secondary Metabolite Content and  $\alpha$ -Glucosidase Enzyme IC50 of *Dendrophthoe pentandra* (L). Miq leaves extract. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 22(1): 1–7.
- Susanti, I., Pratiwi, R., Rosandi, Y., & Hasanah, A. N. (2024). Separation Methods of Phenolic Compounds from Plant Extract as Antioxidant Agents Candidate. *Plants*, 13(7).
- Tambe, V. S., Waichal, D. D., & Chanshetty, R. R. (2021). Bioactivity Enhanced Isolated Carpaine from *Carica papaya* Leaves for Platelet Stimulating Activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83: 723–731.
- Tayyib, H. M. U., Jabeen, A. S., Habiburrehman, K. H., Bajaber, M. A., Usman, M., & Zhang, X. (2024). Restoration of Gut Dysbiosis Through *Clostridium Butyricum* and Magnesium Possibly Balance Blood Glucose Levels. *an experimental study BMC Microbiology*, 24(105).
- Tesfa, K. H., & Bayeta, M. Z. (2024). Type 2 Diabetes Mellitus and the Structure of Available Medication. *A Review, Journal of Community Medicine and Public Health Reports*, 5(14).