

Stigmasterol from Papaya Seeds (*Carica papaya*) Inhibits Dipeptidyl Peptidase-4 for the Treatment of Diabetes: An In Silico Study

Davin Ezra Arkan Al Faisal*, Fahri Dejan Sahrandi, Liviananda Fasyanora, Indri Widuri Yani, Nur Shelly Ester Claudiana, Michelle Natasha Colin, Rina Fajri Nuwarda

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jawa Barat, Indonesia

Submitted 05 November 2025; Revised 12 December 2025; Accepted 24 December 2025 ; Published 31 December 2025

*Corresponding author: shfaisal788@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus requires effective therapies such as dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, and papaya seeds (*Carica papaya*) are known to contain bioactive compounds with potential antidiabetic activity. This study aimed to evaluate the potential of papaya seed compounds as DPP-4 inhibitors using an in silico approach, which included Lipinski's Rule of Five prediction, ADMET profiling, pharmacophore screening, and molecular docking against the DPP-4 receptor (PDB ID: 2I78). Molecular docking results revealed that stigmasterol exhibited the highest binding affinity among the tested compounds, with a free binding energy of -8.37 kcal/mol and an inhibition constant of 0.73 μ M. The stability of the stigmasterol interaction was supported by hydrophobic bonds at key amino acid residues Tyr662 and Phe357 within the enzyme's active site. Despite challenges regarding lipophilicity ($\text{LogP} > 5$), stigmasterol demonstrated a predicted intestinal absorption (HIA) of 100%. In conclusion, stigmasterol was identified as the most promising DPP-4 inhibitor candidate from papaya seeds for further antidiabetic drug development.

Keywords: Antidiabetic, DPP-4, In silico, Papaya seeds, Stigmasterol.

Stigmasterol dari Biji Pepaya (*Carica papaya*) sebagai Inhibitor Dipeptidil Peptidase-4 untuk Terapi Diabetes: Studi In Silico

Abstrak

Diabetes mellitus memerlukan terapi efektif seperti inhibitor enzim dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), dan biji pepaya (*Carica papaya*) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai agen antidiabetes alami. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa dari biji pepaya sebagai inhibitor DPP-4 melalui pendekatan in silico yang meliputi prediksi Lipinski's Rule of Five, profil ADMET, penapisan farmakofor, dan penambatan molekuler terhadap reseptor DPP-4 (PDB ID: 2I78). Hasil penambatan molekuler menunjukkan bahwa stigmasterol memiliki afinitas pengikatan terbaik dibandingkan senyawa uji lainnya, dengan nilai energi ikatan bebas sebesar -8,37 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0,73 μ M. Stabilitas interaksi stigmasterol didukung oleh ikatan hidrofobik pada residu asam amino kunci Tyr662 dan Phe357 pada sisi aktif enzim. Meskipun memiliki tantangan pada parameter lipofilisitas ($\text{LogP} > 5$), stigmasterol menunjukkan prediksi absorpsi usus (HIA) mencapai 100%. Berdasarkan hasil tersebut, stigmasterol diidentifikasi sebagai kandidat inhibitor DPP-4 yang paling potensial dari biji pepaya untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi antidiabetes.

Kata Kunci: Antidiabetes, Biji Pepaya, DPP-4, In silico, Stigmasterol.

1. Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan metabolisme lemak dan protein. Kondisi ini terjadi karena ketidakmampuan sel tubuh dalam merespons insulin, sebagaimana pada diabetes mellitus tipe 2, atau akibat gangguan pada pankreas yang menyebabkan penurunan produksi insulin, seperti pada diabetes mellitus tipe 1. Akibatnya, glukosa tidak dapat dimetabolisme secara optimal oleh sel, sehingga terakumulasi di dalam darah dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.¹⁻³

Berdasarkan data *International Diabetes Federation*, prevalensi diabetes mellitus di Indonesia mengalami peningkatan dari 7,3 juta pada tahun 2011 menjadi 20,4 juta pada tahun 2024. Tren ini diperkirakan pada 2050 akan mencapai 28,5 juta penderita.⁴ Sementara itu, prevalensi diabetes secara global pada kelompok usia 20–79 tahun pada tahun 2021 mencapai 10,5% dengan estimasi jumlah penderita sebanyak 536,6 juta orang, dan diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 783,2 juta penderita pada tahun 2045.^{4,5} Peningkatan prevalensi tersebut menunjukkan bahwa diabetes mellitus masih menjadi permasalahan kesehatan yang memerlukan pengembangan terapi yang efektif dan berkelanjutan.

Salah satu target terapi dalam pengelolaan diabetes mellitus adalah enzim dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Enzim ini berperan dalam metabolisme glukosa dengan mendegradasi hormon inkretin, yaitu glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucagon-like peptide-2 (GLP-2), serta glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). Inkretin berfungsi merangsang sekresi insulin oleh sel beta pankreas, sehingga inhibisi terhadap DPP-4 dapat mencegah degradasi inkretin dan mempertahankan efek hipoglikemiknya.^{6,7} Berdasarkan mekanisme tersebut, inhibitor DPP-4 telah dikembangkan sebagai terapi diabetes, dengan contoh obat yang telah digunakan antara lain adalah linagliptin, vildagliptin, sitagliptin, dan saxagliptin.⁸ DPP-4 sebagai target terapi memiliki keuntungan,

yakni risiko hipoglikemia yang lebih rendah dan tidak menyebabkan kenaikan berat badan yang signifikan.⁹

Namun, pengobatan menggunakan inhibitor DPP-4 sintetik masih memiliki efek samping apabila digunakan secara jangka panjang. Selain itu, obat inhibitor DPP-4 juga membutuhkan dana yang tinggi. Keterbatasan ini mendorong urgensi pencarian inhibitor DPP-4 alternatif yang bersumber dari bahan alam (herbal), yang dinilai lebih terjangkau dan berpotensi memiliki profil keamanan yang lebih baik.⁹

Pepaya merupakan tanaman yang mudah ditemukan di Indonesia. Salah satu bagian pepaya yang masih jarang dimanfaatkan adalah biji pepaya dan sering dianggap hanya sebagai limbah, padahal biji pepaya diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif.¹⁰ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa biji pepaya berpotensi dalam membantu pengendalian diabetes mellitus, hipertensi, dan hiperkolesterolemia. Selain itu, rebusan biji pepaya dilaporkan bermanfaat untuk gangguan hati dan ginjal. Beberapa senyawa yang diketahui terkandung dalam biji pepaya antara lain hentriakontan, karpain, benzil isothiosinat, benzil glukosinolat, glukotropeolin, benzil tiourea, asam oleat, β -sitosterol, stigmasterol, dan campesterol.^{11,12} Senyawa tersebut merupakan komponen bioaktif biji pepaya yang dilaporkan memiliki aktivitas metabolik dan antioksidan, sehingga secara teoritis berpotensi berinteraksi dengan target enzim DPP-4. Mengingat banyaknya senyawa bioaktif yang terkandung dalam biji pepaya, pendekatan *in silico* diperlukan sebagai metode skrining awal untuk mengidentifikasi senyawa yang berpotensi berinteraksi dengan enzim DPP-4 secara efektif dan selektif. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi senyawa alami dari biji pepaya sebagai dasar dalam pencarian kandidat obat antidiabetes baru.

2. Metode

2.1. Alat

Penelitian ini dilakukan menggunakan sistem operasi Windows 11 64-bit dengan

spesifikasi perangkat keras berupa prosesor Intel Core i5-1135G7 dan memori 8 GB DDR4. Perangkat lunak yang digunakan meliputi ChemDraw dan Chem3D untuk pembuatan serta minimisasi struktur ligan, LigandScout untuk analisis farmakofor, AutoDock 4.2.6 dan AutoDock Tools 1.5.7 untuk penambatan molekuler, serta BIOVIA Discovery Studio Visualizer V21.1.0.20298 untuk visualisasi struktur tiga dimensi dan analisis interaksi ligan–reseptor.

2.2. Prosedur Rinci

2.2.1. Prediksi *Lipinski's Rule Of 5*

Struktur senyawa hentriakontan, karpain, benzil isotiosianat, benzil glukosinolat, glukotropeolin, benzil tiourea, asam oleat, β -sitosterol, stigmasterol, dan kampesterol diperoleh dalam bentuk canonical SMILES melalui basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), kemudian dianalisis menggunakan SwissADME. Parameter yang dievaluasi meliputi berat molekul (≤ 500 Da), nilai logP (≤ 5), jumlah donor hidrogen (≤ 5) dan jumlah akseptor ikatan hidrogen (≤ 10).

2.2.2. Prediksi ADMET

Prediksi ADMET dilakukan menggunakan situs PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) dengan memanfaatkan modul ADME Prediction dan Toxicity Prediction. Struktur senyawa diunggah ke dalam sistem untuk memperoleh parameter absorpsi (*Human Intestinal Absorption* [HIA]) dan permeabilitas Caco-2), distribusi (*plasma protein binding* [PPB] dan *blood–brain barrier* [BBB]), dan toksisitas (Uji Ames dan potensi karsinogenitas).

2.3.3. Penapisan Farmakofor

a. Preparasi Basis Data

Basis data senyawa aktif (*active*), senyawa pembanding tidak aktif (*decoy*), dan senyawa uji. Basis data *active* dan *decoy* diperoleh dari *Database of Useful Decoys–Enhanced* (DUD-E) dengan ID 2178.

b. Pemodelan Farmakofor

Basis data senyawa *active* dan *decoy* dimuat ke dalam perangkat lunak

LigandScout dan ditetapkan sebagai training set. Seluruh senyawa melalui proses minimisasi energi, kemudian dilakukan pengelompokan menggunakan metode *clustering*. Satu senyawa dari setiap kluster dipilih sebagai training compound, sementara senyawa lainnya diabaikan. Model farmakofor dibangun menggunakan fitur *Create Pharmacophore*, sehingga diperoleh sepuluh model farmakofor.

c. Validasi Farmakofor

Validasi model farmakofor dilakukan melalui proses skrining terhadap basis data *active* dan *decoy* dengan pendekatan ligand-based. Kinerja model dievaluasi menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan nilai *Area Under the Curve* (AUC). Model farmakofor dengan nilai AUC tertinggi dan memenuhi kriteria dipilih sebagai model terbaik.

d. Skrining Senyawa Uji

Model farmakofor terbaik digunakan untuk menapis basis data senyawa uji. Senyawa yang memenuhi kriteria farmakofor diidentifikasi sebagai *hit compounds* dan selanjutnya digunakan pada tahap penambatan molekuler.

2.2.4. Penambatan Molekuler

a. Preparasi Reseptor dan Ligan

Struktur kristal human dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) dengan kode akses PDB 2I78 diunduh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Preparasi reseptor dilakukan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio yang meliputi penghapusan molekul air dan ligan ko-kristal, kemudian struktur disimpan dalam format .pdb. Sementara itu, struktur ligan uji digambar menggunakan ChemDraw, dikonversi menjadi bentuk tiga dimensi, serta diminimisasi energinya menggunakan metode MM2 pada perangkat lunak Chem3D. Preparasi ligan dan reseptor dilakukan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7 dengan penambahan muatan Gasteiger pada ligan, muatan Kollman pada reseptor, serta penambahan hidrogen polar.

b. Penentuan Grid dan Simulasi

Penambatan

Parameter grid ditentukan dengan memusatkan grid box pada posisi ligan alami. Proses penambatan molekuler dilakukan menggunakan AutoDock 4.2.6 dan AutoDock Tools 1.5.7 dengan algoritma *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) dan jumlah *genetic algorithm runs* sebanyak 100. Simulasi penambatan dijalankan menggunakan AutoGrid4 dan AutoDock4 melalui command prompt. Koordinat gridbox yang digunakan adalah X: -18,401; Y: -5,122; Z: 59,474.

c. Interpretasi Hasil Docking

Hasil penambatan molekuler dianalisis menggunakan AutoDockTools. Konformasi terbaik dipilih berdasarkan nilai energi ikatan terendah. Analisis interaksi ligan–reseptor serta visualisasi diagram interaksi dua dimensi dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

3. Hasil

3.1. Prediksi Lipinski RO5

Hasil prediksi Lipinski dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam biji pepaya dapat dilihat di Tabel 1. Prediksi *Lipinski's Rule of Five* digunakan untuk mengevaluasi kesesuaian sifat fisikokimia senyawa uji sebagai kandidat obat oral. Parameter-parameter tersebut yaitu berat molekul ≤ 500 Da, nilai $\log P \leq 5$, jumlah donor ikatan

hidrogen ≤ 5 , dan jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 . Suatu senyawa dianggap lolos prediksi Lipinski apabila pelanggaran dari parameter-parameter tersebut tidak lebih dari 1.¹³

Dari sepuluh senyawa yang diujikan, sebanyak enam senyawa menunjukkan nilai $\log P$ di atas batas keberterimaan ($\log P > 5$). Hal ini menunjukkan bahwa kelarutan dan bioavailabilitas dari karpain, beta-sitosterol, asam oleat, hentriakontan, kampesterol, dan stigmasterol tidak ideal sebagai obat oral. Meskipun demikian, keenam senyawa tersebut tetap memenuhi parameter Lipinski lainnya, yaitu berat molekul yang berada di bawah 500 Da serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang masih berada dalam batas keberterimaan. Visualisasi berat molekul tiap senyawa dapat di lihat di Gambar 1. Parameter-parameter tersebut menunjukkan bahwa secara struktural, kebutuhan energi untuk proses absorpsi tidak terlalu tinggi dan permeabilitas membran secara teoritis masih memungkinkan.¹³

Pemenuhan kriteria tersebut menunjukkan bahwa secara teoritis senyawa-senyawa uji dalam biji pepaya memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung kemampuan absorpsi dan permeabilitas membran. Oleh karena itu, hasil prediksi Lipinski pada penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji layak untuk dilanjutkan ke tahap

Tabel 1. Hasil Prediksi Lipinski dari Senyawa-Senyawa Dalam Biji Pepaya

No.	Nama Senyawa	Berat Molekul (Da)	Log P	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor	Akseptor	
1.	Karpain	478,7069	6,2236*	2	6	Memenuhi
2.	Benzil glukosinolat	408,4284	-0,3667	4	10	Memenuhi
3.	Benzil isotiosianat	149,2150	2,2894	0	1	Memenuhi
4.	Benzil tiourea	166,2458	2,1110	2	2	Memenuhi
5.	Beta-sitosterol	414,7056	8,0248*	1	1	Memenuhi
6.	Glukotropaeolin	409,4364	-0,0241	5	10	Memenuhi
7.	Asam oleat	282,4608	6,1085*	1	2	Memenuhi
8.	Hentriakontan	436,8390	12,3391*	0	0	Memenuhi
9.	Kampesterol	400,6790	7,6347*	1	1	Memenuhi
10.	Stigmasterol	412,6896	7,8008*	1	1	Memenuhi

evaluasi berikutnya secara *in silico*.¹³

3.2. Prediksi ADMET

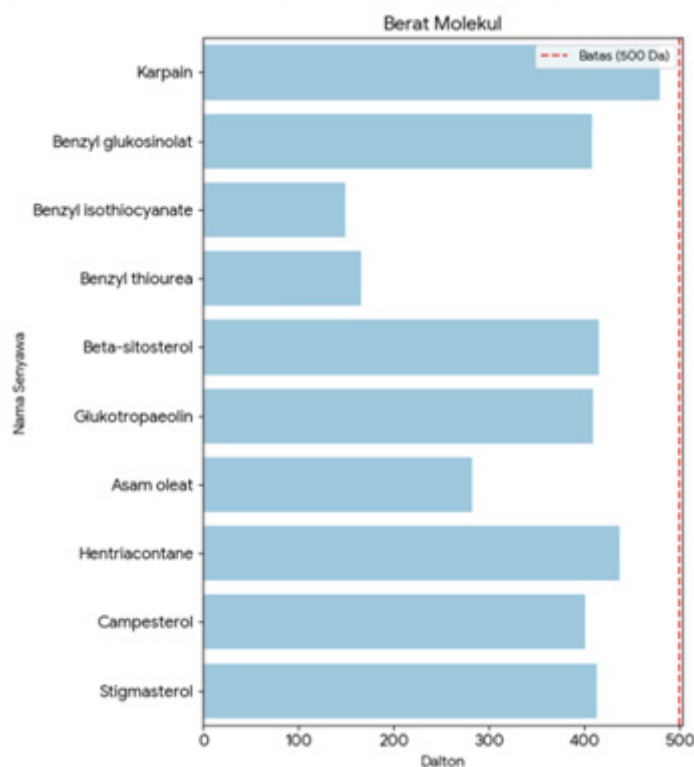
Prediksi ADMET dilakukan untuk mengevaluasi profil absorpsi, distribusi, dan toksisitas senyawa uji sebagai tahap penapisan awal sebelum pengujian eksperimental. Parameter absorpsi yang dianalisis meliputi HIA dan permeabilitas Caco-2. Nilai HIA digunakan untuk memprediksi persentase senyawa yang dapat diserap melalui saluran cerna, di mana nilai HIA >70% dikategorikan sebagai absorpsi tinggi, 20–70% sebagai absorpsi sedang, dan <20% sebagai absorpsi rendah. Berdasarkan data pada Tabel 2, sebagian besar senyawa uji menunjukkan nilai HIA pada rentang 70–100%, yang mengindikasikan potensi absorpsi usus yang tinggi. Sebaliknya, benzil glukosinolat dan glukotropaeolin memiliki nilai HIA sekitar 30%, sehingga dapat disimpulkan ke dua senyawa tersebut memiliki kemampuan absorpsi usus sedang.¹⁴

Pada aspek distribusi, parameter PPB dan penetrasi BBB dianalisis. Beta-sitosterol, asam oleat, hentriakontan, kampesterol, dan

stigmasterol memiliki nilai PBB di atas 90%. Nilai PPB di atas 90% menunjukkan ikatan kuat senyawa dengan protein plasma.¹⁵ Di sisi lain, karpain, benzil glukosinolat, benzil isotiosianat, benzil tiourea, dan glukotropaeolin memiliki PPB di bawah 90%, yang mana menunjukkan tendensi pengikatan terhadap protein plasma yang lebih rendah.¹⁵

Nilai BBB digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa menembus sawar darah otak. Nilai BBB yang kurang dari 0,1 menunjukkan senyawa sulit diabsorpsi sistem saraf pusat (SSP). Nilai BBB pada rentang 0,1 - 2,0 menunjukkan senyawa memiliki tingkat absorpsi sedang oleh SSP. Nilai BBB yang lebih dari 2 menunjukkan senyawa memiliki tingkat absorpsi yang tinggi oleh SSP.¹⁶ Berdasarkan hasil pada Tabel 2, benzil glukosinolat, benzil tiourea, dan glukotropaeolin memiliki nilai BBB yang rendah. Hal ini mengindikasikan keterbatasan kemampuan senyawa-senyawa tersebut untuk menembus SSP.¹⁶

Sedangkan, benzil isotiosianat menunjukkan nilai BBB sedang, yang berarti senyawa masih bisa menembus ke BBB. Senyawa lainnya menunjukkan nilai BBB yang



Gambar 1. Parameter Berat Molekul Senyawa-Senyawa dalam Pengujian *Lipinski Rule of 5*

Tabel 2. Hasil Prediksi ADMET dari Senyawa-Senyawa Dalam Biji Pepaya

No.	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksistas		
		HIA (%)	Caco-2 (nm/s)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen	
							M	T
1.	Karpain	94,63	48,33	80,02	5,56	-	-	+
2.	Benzil glukosinolat	30,92	0,361	61,11	0,06	+	-	+
3.	Benzil isotiosianat	97,9	34,06	26,68	2,03	+	-	+
4.	Benzil tiourea	93,81	21,02	39,93	0,6	+	-	-
5.	Beta-sitosterol	100,00	52,37	100,00	19,88	-	+	-
6.	Glukotropaeolin	30,83	0,366	68,15	0,07	+	-	+
7.	Asam oleat	98,44	28,19	100,00	7,49	+	-	+
8.	Hentriakontan	100,00	22,19	100,00	26,45	-	+	+
9.	Kampesterol	100,00	51,4	100,00	19,7	-	+	-
10.	Stigmasterol	100,00	52,34	100,00	19,9	-	+	+

Karsinogen M: karsinogenik terhadap mencit

Karsinogen T: karsinogenik terhadap tikus

tinggi (>2). Hal ini menandakan kemampuan penetrasi ke SSP yang lebih besar.¹⁶

Aspek toksistas dianalisis melalui uji Ames dan prediksi karsinogenisitas. Hasil uji Ames menunjukkan adanya perbedaan sifat mutagenik antar senyawa, sedangkan prediksi karsinogenisitas menunjukkan variasi respons antara model tikus dan mencit. Berdasarkan hasil uji Ames pada Tabel 2, benzil glukosinolat, benzil isotiosianat, benzil tiourea, glukotropaeolin, dan asam oleat diprediksi memiliki potensi mutagenik, sedangkan karpain, beta-sitosterol, hentriakontan, kampesterol, dan stigmasterol tidak menunjukkan potensi mutagenik.

Prediksi karsinogenisitas menunjukkan adanya variasi respons antara model mencit dan tikus. Benzil glukosinolat, benzil isotiosianat, glukotropaeolin, asam oleat, hentriakontan, dan stigmasterol diprediksi bersifat karsinogenik pada setidaknya salah satu model hewan uji. Sebaliknya, benzil tiourea dan kampesterol tidak menunjukkan potensi karsinogenik baik pada model mencit maupun tikus, sementara karpain dan β -sitosterol hanya menunjukkan potensi karsinogenik pada salah satu model uji.

3.3. Penapisan Farmakofor

Penapisan farmakofor dilakukan

untuk mengidentifikasi senyawa yang memiliki kesesuaian fitur struktural dengan model farmakofor reseptor DPP-4. Model farmakofor divalidasi menggunakan basis data senyawa *active* dan *decoy* dengan parameter *Area Under the Curve* (AUC) dan *Goodness of Hit* (GH). Nilai AUC digunakan untuk mengevaluasi kemampuan model dalam membedakan senyawa aktif dan tidak aktif, sedangkan nilai GH digunakan untuk menilai kualitas hasil skrining secara keseluruhan. Berdasarkan hasil validasi yang ditampilkan pada Tabel 3, sebagian besar model farmakofor menunjukkan nilai AUC yang relatif seragam, yaitu sekitar 0,80, yang mengindikasikan kemampuan diskriminasi yang baik.¹⁷ Model farmakofor ke-5 digunakan untuk penapisan senyawa uji. Dari 10 senyawa yang diuji, hanya karpain yang lolos uji penapisan farmakofor yang dapat dilihat pada Tabel 4.

3.4. Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler dilakukan untuk mengevaluasi kekuatan dan pola interaksi antara senyawa uji dengan reseptor DPP-4. Validasi metode penambatan dilakukan dengan penambatan ulang ligan alami ABT-341 terhadap reseptornya. Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh tidak

Tabel 3. Hasil Receiving Operating Characteristis (ROC)

Model	Area Under the Curve (AUC)	Goodness of Hit (GH)
1	0,80	0,755
2	0,80	0,755
3	0,80	0,610
4	0,80	0,659
5	0,80	0,700
6	0,80	0,611
7	0,80	0,540
8	0,80	0,489
9	0,80	0,495
10	0,79	0,495

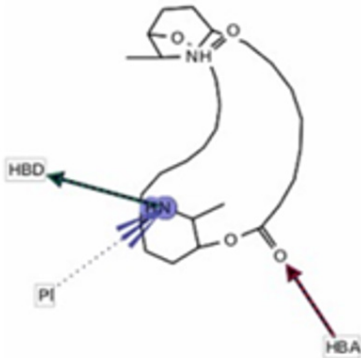
melebihi 2,0 Å, sehingga metode docking yang digunakan dinyatakan valid.¹⁸

Hasil penambatan molekuler menunjukkan bahwa tidak ada senyawa uji yang memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih rendah dibandingkan ligan alami ABT-341 maupun obat inhibitor DPP-4 linagliptin. Meskipun demikian, beberapa senyawa menunjukkan afinitas pengikatan yang relatif baik terhadap reseptor. Berdasarkan data pada Tabel 5, senyawa stigmasterol memiliki energi ikatan terendah dan konstanta inhibisi paling kecil di antara

senyawa-senyawa uji, yang menunjukkan afinitas pengikatan yang paling kuat terhadap reseptor DPP-4 karena rendahnya energi dan konsentrasi yang dibutuhkan untuk berikatan.

Parameter ketiga adalah kesamaan interaksi asam amino antara senyawa uji dan reseptor dibandingkan dengan interaksi asam amino antara ligan alami dan reseptor. Semakin mirip kedua interaksi tersebut, maka interaksinya semakin baik.¹⁹ Evaluasi tersebut menunjukkan bahwa beta-sitosterol, kampesterol, dan stigmasterol memiliki kemiripan pola interaksi, meskipun

Tabel 3. Hasil Receiving Operating Characteristis (ROC)

Senyawa	Model Farmakofor	Pharmacophore fit Score
Karpain		36,99

Tabel 5. Hasil Penambatan Molekuler Senyawa-Senyawa pada Biji Pepaya.

No	Senyawa	Energi ikatan (kcal/mol)	Konstanta Inhibitsi (μM)	Interaksi Lain
1	Karpain	-2,28	20.980	Pi-alkil: TYR B:666, TYR B:662, PHE B:357 Pi-Pi stacked: TYR B:662, TYR B:666
2	Benzil glukosinolat	-4,00	11.700	Attractive charge: ARG B:669, GLU B:205, GLU B:206
3	Benzil isotiosianat	-4,63	279,26	Pi-sulfur: TYR B:662
4	Benzil tiourea	-5,20	154,77	Pi-Pi stacked: TYR B:666
5	Beta-sitosterol	-8,31	0,8	Pi-sigma: PHE B:352 Pi-alkil: TYR B:666 TYR B:662 TYR B:547 TYR B:585
6	Glukotropaeolin	-3,98	1.200	Salt bridge: GLU B:206 Pi-lone pair: TYR B:547
7	Asam oleat	-2,39	17.680	Alkyl: HIS B:740, TYR B:662 VAL B:771
8	Hentriakontan	-2,28	21.170	Alkil: VAL B:656, TYR B:662, TYR B:666
9	Kampesterol	-8,11	1,14	Pi-alkil: TYR B:656, PHE B:357
10	Stigmasterol	-8,37	0,73	Pi-sigma: PHE B:357 Alkil: TYR B:547, TYR B:662, VAL B:565
11	Lignaliptin	-12,23	0,00108	-
12	ABT-341	-10,34	0,026	-

kampesterol tidak menunjukkan kesamaan interaksi residu yang signifikan. Berdasarkan nilai energi ikatan, konstanta inhibisi, dan kesamaan interaksi residu asam amino, stigmasterol menunjukkan performa terbaik di antara ketiga senyawa tersebut.

4. Pembahasan

Meskipun penelitian ini berfokus pada biji pepaya, bukti aktivitas antidiabetik dari bagian lain tanaman pepaya dapat digunakan sebagai dukungan tidak langsung terhadap potensi farmakologis genus *Carica*. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun *C. papaya* mampu menghambat aktivitas DPP-4 secara *in vitro*, yang mengindikasikan bahwa tanaman pepaya mengandung senyawa bioaktif yang mampu menargetkan jalur inkretin.²⁰ Sementara itu,

penelitian lain melaporkan bahwa ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antidiabetik melalui mekanisme penghambatan α -glukosidase dan α -amilase, serta mampu menurunkan hiperglikemia postprandial pada model hewan, dengan fraksi non-polar (heksana dan etil asetat) menunjukkan potensi penghambatan enzim yang relatif lebih kuat.²¹

Temuan tersebut mengindikasikan bahwa biji pepaya memiliki aktivitas antidiabetik melalui mekanisme yang berbeda, yaitu dengan memperlambat pencernaan dan absorpsi karbohidrat di saluran cerna, sedangkan hasil *in silico* pada penelitian ini menunjukkan potensi tambahan melalui jalur peningkatan efek inkretin, yakni melalui inhibisi DPP-4. Dengan demikian, biji pepaya berpotensi memberikan efek antidiabetik multi-target, meskipun masih diperlukan

validasi lanjutan melalui uji *in vitro* DPP-4 dan uji *in vivo* untuk mengonfirmasi relevansi biologis dari temuan *in silico* ini.

Hasil prediksi Lipinski's Rule of Five menunjukkan bahwa sebagian senyawa uji tidak memenuhi kriteria penerimaan pada parameter logP, terutama senyawa-senyawa yang bersifat sangat lipofilik seperti fitosterol dan asam lemak. Namun demikian, seluruh senyawa uji masih memenuhi parameter Lipinski lainnya, yaitu berat molekul, jumlah donor, dan akseptor ikatan hidrogen. Kondisi ini menunjukkan bahwa tidak terpenuhinya satu parameter Lipinski tidak secara otomatis menggugurkan potensi senyawa sebagai kandidat obat, melainkan mengindikasikan perlunya evaluasi lanjutan terhadap profil farmakokinetiknya, sebagaimana juga dilaporkan pada berbagai studi drug discovery berbasis senyawa 22–24. Analisis obat FDA pasca-Lipinski menunjukkan hanya ~66% obat oral sepenuhnya mengikuti RO5; aturan logP dan berat molekul justru paling sering dilanggar, sementara aturan ikatan hidrogen paling konsisten diikuti.²⁵

Nilai permeabilitas Caco-2 pada Tabel 2 menunjukkan variasi kemampuan senyawa dalam menembus epitel usus. Senyawa dengan nilai Caco-2 pada rentang 4–70 nm/s dikategorikan memiliki permeabilitas sedang, sedangkan nilai di bawah 4 nm/s menunjukkan permeabilitas rendah²⁶. Berdasarkan parameter tersebut, benzil glukosinolat dan glukotropaeolin memiliki nilai permeabilitas Caco-2 di bawah 1 nm/s, yang mengindikasikan permeabilitas epitel usus yang rendah.

Secara keseluruhan, hasil prediksi absorpsi menunjukkan bahwa benzil glukosinolat dan glukotropaeolin memiliki profil absorpsi yang kurang optimal dibandingkan senyawa lainnya, ditinjau dari nilai HIA yang sedang serta permeabilitas Caco-2 yang rendah. Kondisi ini mengindikasikan keterbatasan kemampuan kedua senyawa tersebut untuk diserap secara efektif melalui saluran cerna apabila dikembangkan sebagai kandidat obat oral.

Beta-sitosterol, asam oleat, hentriakontan, kampesterol, dan stigmasterol

memiliki nilai PBB di atas 90%. Hal tersebut berpotensi mengurangi distribusi awal senyawa ke jaringan target, meski dalam keadaan setimbang fraksi bebas tetap yang menentukan paparan di jaringan.¹⁵ Namun demikian, ikatan protein plasma yang tinggi juga dapat berperan sebagai reservoir obat, yang memungkinkan pelepasan senyawa secara bertahap dan meningkatkan stabilitas senyawa dalam plasma.¹⁵ Hal ini juga menunjukkan bahwa ke-5 senyawa tersebut akan lebih stabil di plasma dan pelepasannya ke jaringan terjadi secara perlahan. Sedangkan, karpain, benzil glukosinolat, benzil isotiosianat, benzil tiourea, dan glukotropaeolin memiliki nilai PPB di bawah 90%. Hal ini mengindikasikan bahwa ke-5 senyawa tersebut lebih banyak tersirkulasi dalam bentuk fraksi bebas di plasma sehingga berpotensi memiliki distribusi jaringan yang lebih cepat dan onset aktivitas farmakologis yang lebih awal.¹⁵

Nilai BBB benzil glukosinolat, benzil tiourea, dan glukotropaeolin termasuk rendah. Hal tersebut memberikan keuntungan, karena target enzim DPP-4 bersifat perifer sehingga penetrasi ke SSP tidak diperlukan untuk menghasilkan efek farmakologis. Senyawa karpain, beta-sitosterol, glukotropaeolin, asam oleat, hentriakontan, kampesterol, stigmasterol memiliki nilai BBB yang termasuk tinggi. Hal tersebut berpotensi meningkatkan risiko efek samping terkait sistem saraf pusat apabila senyawa tersebut dikembangkan sebagai kandidat obat, sehingga perlu menjadi perhatian dalam tahap pengembangan selanjutnya.¹⁶

Sebagai kesimpulan dari hasil prediksi ADMET, glukotropaeolin dan benzil glukosinolat memiliki kemampuan absorpsi usus yang kurang optimal berdasarkan nilai HIA dan permeabilitas Caco-2, namun menunjukkan selektivitas perifer yang baik karena nilai BBB yang rendah. Benzil tiourea memperlihatkan profil absorpsi yang baik dan penetrasi BBB yang rendah hingga sedang, meskipun memiliki nilai PPB yang relatif rendah yang dapat memengaruhi stabilitas distribusi sistemiknya. Sementara itu, sebagian besar senyawa lainnya menunjukkan absorpsi usus

yang tinggi, tetapi disertai potensi penetrasi ke sistem saraf pusat yang lebih besar, yang perlu dipertimbangkan lebih lanjut mengingat target DPP-4 bersifat perifer.

Dalam aspek penapisan farmakofor, model farmakofor ke-5 dipilih sebagai model terbaik karena memiliki nilai AUC tertinggi, yakni 0,80, serta nilai GH sebesar 0,70 yang memenuhi kriteria penerimaan model farmakofor yang baik. Meskipun beberapa model lain memiliki nilai GH yang lebih tinggi, model ke-5 dipilih karena menunjukkan keseimbangan yang baik antara kemampuan diskriminasi (AUC) dan kualitas hasil skrining (GH), sehingga dinilai paling representatif untuk digunakan pada tahap penapisan senyawa uji.¹⁷

Model farmakofor terbaik tersebut kemudian dipakai untuk menyaring 10 senyawa uji. Senyawa dikatakan lolos bila mampu mengisi fitur-fitur penting model (misalnya kombinasi donor/akseptor H dan daerah hidrofobik/ aromatik) pada posisi spasial yang tepat, sehingga fit score melewati batas yang ditetapkan.²⁷ Pada tahap penapisan farmakofor, hanya satu senyawa, yaitu karpain, yang memenuhi kecocokan fitur struktural dengan model farmakofor DPP-4 yang tervalidasi. Hal ini menunjukkan bahwa model farmakofor bersifat selektif terhadap pola struktur tertentu, khususnya keberadaan gugus aromatik serta donor dan akseptor ikatan hidrogen pada posisi spasial yang sesuai.^{17,27} Mayoritas senyawa biji pepaya yang bersifat lipofilik dan miskin gugus polar tidak sepenuhnya memenuhi kebutuhan fitur tersebut, yang mengindikasikan bahwa tidak semua senyawa bioaktif biji pepaya memiliki kesesuaian struktural optimal sebagai inhibitor DPP-4 berdasarkan pendekatan farmakofor. Temuan ini sejalan dengan studi-studi sebelumnya yang melaporkan bahwa inhibitor DPP-4 umumnya memiliki kombinasi fitur aromatik dan polar yang terdistribusi secara spesifik dalam ruang aktif enzim.^{28,29}

Penambatan molekuler menunjukkan bahwa semua senyawa uji tidak ada yang memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah dibanding ligan alaminya, ABT-341, maupun obat inhibitor DPP-4 yang sudah ada di

pasaran, yakni lignaliptin. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukan energi yang lebih tinggi untuk senyawa-senyawa uji berikatan dengan DPP-4 dibandingkan dengan ligan alami maupun lignaliptin. Oleh karena itu, senyawa-senyawa uji tidak ideal untuk berkompetisi afinitas DPP-4 dengan lignaliptin maupun ligan alami ABT-341. Hal ini dapat menjadi masalah, sehingga diperlukan evaluasi lebih lanjut untuk meningkatkan afinitas senyawa-senyawa uji.

Konstanta inhibisi dari senyawa-senyawa uji menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan nilai lignaliptin maupun ABT-341. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi senyawa-senyawa uji yang dibutuhkan untuk menginhibisi DPP-4 lebih tinggi dibandingkan konsentrasi ABT-341 maupun linagliptin yang dibutuhkan. Di antara senyawa uji, stigmasterol memperlihatkan energi ikatan terendah dan konstanta inhibisi paling kecil, yang mengindikasikan afinitas pengikatan paling baik. Interaksi ini kemungkinan didorong oleh dominasi kontak hidrofobik antara kerangka sterol dan kantong aktif reseptor. Namun, karakter interaksi yang lebih bersifat non-spesifik ini juga mengisyaratkan bahwa meskipun afinitasnya cukup baik, selektivitas dan efikasi biologis stigmasterol masih perlu dievaluasi lebih lanjut melalui pendekatan eksperimental dan dinamika molekuler.

Secara biologis, telah dilaporkan bahwa ekstrak biji pepaya mampu menurunkan kadar glukosa darah secara *in vivo*.³⁰ Oleh karena itu, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa salah satu senyawa aktif yang berkontribusi terhadap efek tersebut berpotensi adalah stigmasterol, mengingat performanya yang paling baik pada tahap penambatan molekuler dibandingkan sembilan senyawa lainnya. Namun demikian, kandungan stigmasterol dalam biji pepaya dilaporkan lebih rendah dibandingkan kandungan karpain, sehingga kondisi ini dapat menjadi kendala apabila dikembangkan secara langsung sebagai pengobatan herbal antidiabetes.³ Keterbatasan kadar senyawa aktif tersebut perlu dipertimbangkan dalam konteks ketersediaan bahan baku, efisiensi ekstraksi, serta konsistensi dosis apabila akan

dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi berbasis bahan alam.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* memberikan gambaran awal yang penting mengenai potensi sekaligus keterbatasan senyawa biji pepaya sebagai kandidat inhibitor DPP-4. Hasil yang diperoleh menegaskan perlunya validasi eksperimental lanjutan untuk mengonfirmasi aktivitas biologis, selektivitas, serta aspek keamanan dari senyawa-senyawa uji.

5. Simpulan

Berdasarkan hasil simulasi *in silico*, stigmasterol diidentifikasi sebagai senyawa kandidat inhibitor DPP-4 yang paling potensial dari biji *Carica papaya*. Hal ini dibuktikan dengan afinitas pengikatan terkuat yang ditunjukkan oleh nilai energi ikatan terendah sebesar -8,37 kkal/mol dan konstanta inhibisi terkecil (0,73247 μM) dibandingkan senyawa uji lainnya. Stabilitas kompleks stigmasterol-DPP-4 didukung oleh interaksi hidrofobik spesifik (Pi-Sigma dan Alkyl) pada residu asam amino kunci, termasuk Tyr662 dan Phe357. Meskipun prediksi farmakokinetik menunjukkan tantangan pada parameter lipofilisitas ($\text{LogP} > 5$), profil absorpsi usus (HIA) yang mencapai 100% menjadikan stigmasterol kandidat utama untuk pengembangan inhibitor DPP-4, meskipun masih diperlukan optimasi struktur serta pengujian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo*.

Daftar Pustaka

- Roglic, G. WHO Global Report on Diabetes: A Summary. *Int J Non-Commun Dis* 2016, 1 (1), 3. <https://doi.org/10.4103/2468-8827.184853>.
- Piero, M. N. Diabetes Mellitus – a Devastating Metabolic Disorder. *AJBPS* 2015, 4 (40), 1–7. <https://doi.org/10.15272/ajbps.v4i40.645>.
- Gupta, A.; Sharma, M.; Sharma, J. A Role of Insulin in Different Types of Diabetes. *International Journal of Current Microbiology and Applied Science* 2015, 4 (1), 58–77.
- Sun, H.; Saeedi, P.; Karuranga, S.; Pinkepank, M.; Ogurtsova, K.; Duncan, B. B.; Stein, C.; Basit, A.; Chan, J. C. N.; Mbanya, J. C.; Pavkov, M. E.; Ramachandaran, A.; Wild, S. H.; James, S.; Herman, W. H.; Zhang, P.; Bommer, C.; Kuo, S.; Boyko, E. J.; Magliano, D. J. IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2022, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. LAPORAN NASIONAL RISKESDAS 2018, 2018. https://dinkes.babelprov.go.id/sites/default/files/dokumen/bank_data/20181228%20-%20Laporan%20Riskesdas%202018%20Nasional-1.pdf.
- Kreymann, B.; Ghatei, M. A.; Williams, G.; Bloom, S. R. GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 7-36: A PHYSIOLOGICAL INCRETIN IN MAN. *The Lancet* 1987, 330 (8571), 1300–1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91194-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91194-9).
- Deacon, C. F.; Johnsen, A. H.; Holst, J. J. Degradation of Glucagon-like Peptide-1 by Human Plasma *In Vitro* Yields an N-Terminally Truncated Peptide That Is a Major Endogenous Metabolite *In Vivo*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995, 80 (3), 952–957. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.3.7883856>.
- Aschner, P.; Kipnes, M. S.; Lunceford, J. K.; Sanchez, M.; Mickel, C.; Williams-Herman, D. E.; for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29 (12), 2632–2637. <https://doi.org/10.2337/dc06-0703>.
- Huang, T.; Bosi, A.; Faucon, A.-L.; Grams, M. E.; Sjölander, A.; Fu, E. L.; Xu, Y.; Carrero, J. J. GLP-1RA vs DPP-4i Use and Rates of Hyperkalemia and RAS Blockade Discontinuation in Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 2024, 184 (10), 1195. <https://doi.org/10.1001/>

- jamainternmed.2024.3806.
10. Oktofani, L. A.; Suwandi, J. F. Potensi Tanaman Pepaya (*Carica papaya*) sebagai Antihelmintik. *Majority* 2019, 8 (1), 246–250.
 11. Karinah, M. MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP ENZIM HMG-CoA REDUCTASE SEBAGAI ANTIHIPERKOLESTEROLEMIA, UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA, 2018.
 12. Singh, O.; Ali, M. Phytochemical and Antifungal Profiles of the Seeds of *Carica Papaya* L. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011, 447–451.
 13. Lipinski, C. A. Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies* 2004, 1 (4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
 14. Zhao, Y. H.; Le, J.; Abraham, M. H.; Hersey, A.; Eddershaw, P. J.; Luscombe, C. N.; Boutina, D.; Beck, G.; Sherborne, B.; Cooper, I.; Platts, J. A. Evaluation of Human Intestinal Absorption Data and Subsequent Derivation of a Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) with the Abraham Descriptors. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001, 90 (6), 749–784. <https://doi.org/10.1002/jps.1031>.
 15. Qiu, F.; Dziegielewska, K. M.; Huang, Y.; Habgood, M. D.; Fitzpatrick, G.; Saunders, N. R. Developmental Changes in the Extent of Drug Binding to Rat Plasma Proteins. *Sci Rep* 2023, 13 (1), 1266. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28434-1>.
 16. Ma, X.; Chen, C.; Yang, J. Predictive Model of Blood-Brain Barrier Penetration of Organic Compounds. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005, 26 (4), 500–512. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00068.x>.
 17. Zhou, Y.; Di, B.; Niu, M.-M. Structure-Based Pharmacophore Design and Virtual Screening for Novel Tubulin Inhibitors with Potential Anticancer Activity. *Molecules* 2019, 24 (17), 3181. <https://doi.org/10.3390/molecules24173181>.
 18. Ramírez, D.; Caballero, J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules* 2018, 23 (5), 1038. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>.
 19. Pratama, M. R. F.; Poerwono, H.; Siswodihardjo, S. Introducing a Two-dimensional Graph of Docking Score Difference vs. Similarity of Ligand-receptor Interactions. *Indones. J. Biotechnol.* 2021, 26 (1), 54. <https://doi.org/10.22146/ijbiotech.62194>.
 20. Purnomo, Y.; W Soeatmadji, D.; B Sumitro, S.; Widodo, M. A. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitory Activity of Indonesian Anti-Diabetic Herbs: *Carica Papaya*, *Tithonia Diversifolia*, *Urena Lobata*. *RJPT* 2023, 273–277. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2023.00050>.
 21. Agada, R.; Usman, W. A.; Shehu, S.; Thagariki, D. In Vitro and in Vivo Inhibitory Effects of *Carica Papaya* Seed on α -Amylase and α -Glucosidase Enzymes. *Heliyon* 2020, 6 (3), e03618. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03618>.
 22. (22) University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry; Ivanovic, V.; Rancic, M.; University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry; Arsic, B.; University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry; Pavlovic, A.; University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry. Lipinski's Rule of Five, Famous Extensions and Famous Exceptions. *ChemN* 2020, 3 (1), 171–181. <https://doi.org/10.46793/ChemN3.1.1711>.
 23. Zhang, M.-Q.; Wilkinson, B. Drug Discovery beyond the 'Rule-of-Five.' *Current Opinion in Biotechnology* 2007, 18 (6), 478–488. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.10.005>.
 24. Pollastri, M. P. Overview on the Rule of Five. *CP Pharmacology* 2010, 49 (1). <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0912s49>.

25. Caminero Gomes Soares, A.; Marques Sousa, G. H.; Calil, R. L.; Goulart Trossini, G. H. Absorption Matters: A Closer Look at Popular Oral Bioavailability Rules for Drug Approvals. *Molecular Informatics* 2023, 42 (11), e202300115. <https://doi.org/10.1002/minf.202300115>.
26. Yamashita, S.; Furubayashi, T.; Kataoka, M.; Sakane, T.; Sezaki, H.; Tokuda, H. Optimized Conditions for Prediction of Intestinal Drug Permeability Using Caco-2 Cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000, 10 (3), 195–204. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00076-2](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00076-2).
27. Farkhani, A.; Sauriasari, R.; Yanuar, A. IN SILICO APPROACH FOR SCREENING OF THE INDONESIAN MEDICINAL PLANTS DATABASE TO DISCOVER POTENTIAL DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS. *Int J App Pharm* 2020, 60–68. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF008>.
28. (28) Rahman, S. U.; Ali, H. S.; Jafari, B.; Zaib, S.; Hameed, A.; Al-Kahraman, Y. M. S. A.; Langer, P.; Iqbal, J. Structure-Based Virtual Screening of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Their in Vitro Analysis. *Computational Biology and Chemistry* 2021, 91, 107326. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107326>.
29. Ruslin; Al-Febriana, K.; Usman, I.; Arba, M. The Search for Dipeptidyl Peptidase Iv (DPP4) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: An in-Silico Study. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021, 1899 (1), 012051. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1899/1/012051>.
30. Puspawati, L. EFEK EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica Papaya L.*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus Novergicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN, UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA, 2019.
31. Lam, T. Q.; Tran, A. T. Q.; Le Anh Phan, T.; Zitzmann, F.; Van Ho Phan, N.; Nguyen, K. T. Enhancing Extraction Efficiency of Carpaine in *Carica Papaya L.* Leaves: Coupling Acid-Base Extraction with Surfactant-Assisted Micro-Flotation. *RSC Adv.* 2024, 14 (39), 28768–28778 <https://doi.org/10.1039/D4RA05132G>