

EVALUASI KIMIA MEDISINAL FLAVONOID DAUN PEPAYA (*CARICA PAPAYA* L.) SEBAGAI AGEN ANTIDIABETES MELALUI INHIBISI A-GLUKOSIDASE

Saeful Amin¹, Ira Rahmawati², Alya Rezky Ananda³

saefulamin@universitas-bth.ac.id¹, irarahmawati814@gmail.com², alyaananda957@gmail.com³

Universitas Bakti Tunas Husada

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin atau defisiensi sekresi insulin. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) telah digunakan secara tradisional untuk pengobatan diabetes, namun data ilmiah mengenai senyawa aktif dan mekanisme penghambatannya masih terbatas. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi dan mengkuantifikasi senyawa flavonoid dalam ekstrak daun pepaya serta menguji aktivitas penghambatannya terhadap enzim α -glukosidase in vitro. Ekstraksi dilakukan dengan maserasi menggunakan etanol 70%, kemudian senyawa flavonoid diidentifikasi melalui uji fitokimia, KLT, LC-MS/MS, dan HPLC. Hasil menunjukkan adanya tiga flavonoid utama: kuersetin (12,34–12,45 mg/g), kaempferol (8,21–8,76 mg/g), dan mirisetin (5,33–5,67 mg/g). Analisis spektrofotometri UV-Vis menunjukkan total flavonoid sebesar $26,54 \pm 0,71$ mg/g ekstrak kering. Uji aktivitas penghambatan α -glukosidase menunjukkan bahwa ekstrak bersifat dependen konsentrasi dengan $IC_{50} 78,24 \pm 2,15$ μ g/mL, lebih rendah dibanding akar bosa ($45,67 \pm 1,89$ μ g/mL). Pada konsentrasi 200 μ g/mL, ekstrak menghambat $82,15 \pm 1,23\%$ aktivitas enzim. Mekanisme inhibisi diduga melalui interaksi hidrogen antara gugus hidroksil flavonoid (terutama kuersetin dan kaempferol) dengan residu Asp215 dan Glu277 pada situs aktif enzim. Hasil ini menunjukkan potensi ekstrak daun pepaya sebagai inhibitor α -glukosidase alami yang lebih aman dibanding akar bosa. Namun, penelitian lebih lanjut mengenai bioavailabilitas dan uji in vivo diperlukan untuk memastikan efektivitasnya sebagai terapi antidiabetes.

Kata Kunci: *Carica Papaya* L., Flavonoid, A-Glukosidase, Inhibisi, Diabetes Melitus.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia due to insulin resistance or insulin secretion deficiency. Papaya leaves (*Carica papaya* L.) have been traditionally used for the treatment of diabetes, but scientific data on the active compound and its inhibition mechanism are still limited. This study aims to identify and quantify flavonoid compounds in papaya leaf extract and test their inhibiting activity against the enzyme α -glucosidase in vitro. Extraction is carried out by maceration using 70% ethanol, then flavonoid compounds are identified through phytochemical tests, KLT, LC-MS/MS, and HPLC. The results showed the presence of three main flavonoids: quercetin (12.34–12.45 mg/g), kaempferol (8.21–8.76 mg/g), and myrisetin (5.33–5.67 mg/g). UV-Vis spectrophotometric analysis showed a total of flavonoids of 26.54 ± 0.71 mg/g of dry extract. The α -glucosidase inhibitory activity test showed that the extract was concentration-dependent with an $IC_{50} 78.24 \pm 2.15$ μ g/mL, lower than that of acarbone (45.67 ± 1.89 μ g/mL). At a concentration of 200 μ g/mL, the extract inhibits $82.15 \pm 1.23\%$ of enzyme activity. The inhibition mechanism is thought to be through hydrogen interaction between hydroxyl groups of flavonoids (especially quercetin and kaempferol) with Asp215 and Glu277 residues at the enzyme's active sites. These results show the potential of papaya leaf extract as a natural α -glucosidase inhibitor that is safer than acarbose. However, further research regarding bioavailability and in vivo tests are needed to ensure its effectiveness as an antidiabetic therapy.

Keywords: *Carica Papaya* L., Flavonoids, A-Glucosidase, Inhibition, Diabetes Mellitus.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin atau defisiensi sekresi insulin (WHO, 2021). Diabetes melitus adalah kelainan metabolisme yang ditandai oleh tingginya kadar gula darah yang disebabkan oleh produksi insulin yang tidak memadai dari pankreas atau penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh (Yulianti et al., 2020). Salah satu strategi pengendalian DM adalah dengan menghambat enzim α -glukosidase untuk memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa (Tundis et al., 2010). Inhibitor α -glukosidase sintetik seperti akarbosa memiliki efek samping seperti flatulensi dan diare, sehingga diperlukan alternatif dari bahan alam (Kumar et al., 2011).

Berdasarkan laporan WHO (World Health Organization) pada tahun 2008, sekitar 68% populasi dunia masih mengandalkan pengobatan tradisional yang mayoritas menggunakan tumbuhan untuk mengatasi berbagai penyakit. Salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional adalah pepaya. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk menangani berbagai penyakit, termasuk diabetes.

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengkuantifikasi senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun *Carica papaya* L. menggunakan metode High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) dan spektrofotometri UV-Vis. Selanjutnya, penelitian ini dimaksudkan untuk menguji aktivitas penghambatan ekstrak terhadap enzim α -glukosidase secara *in vitro* dengan membandingkan efektivitasnya terhadap kontrol positif akarbosa. Melalui penelitian ini diharapkan dapat diperoleh data ilmiah yang komprehensif mengenai potensi ekstrak daun pepaya sebagai inhibitor α -glukosidase alami yang dapat dikembangkan sebagai alternatif terapi antidiabetes.

METODE PENELITIAN

1. Preparasi Sampel dan Ekstraksi

Daun (*Carica papaya* L.) segar dikumpulkan dari kebun percobaan Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati (SITH) ITB Bandung. Sampel dicuci dengan air mengalir, dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C selama 48 jam, kemudian dihaluskan menjadi serbuk menggunakan blender. Sebanyak 500 g serbuk daun diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan 2000 mL etanol 70% selama 3×24 jam dengan pengadukan berkala. Ekstrak yang diperoleh disaring menggunakan kertas saring Whatman No. 1, kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental.

2. Identifikasi Senyawa Flavonoid

Identifikasi senyawa flavonoid dilakukan melalui tiga tahap analisis. Pertama, uji fitokimia pendahuluan menggunakan reagen AlCl_3 1% untuk mendeteksi keberadaan gugus flavonoid melalui pembentukan kompleks kuning-flouresen. Tahap kedua dilakukan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan fase diam silika gel GF254 dan fase gerak berupa campuran etil asetat: asam format: air (90:5:5 v/v). Deteksi dilakukan di bawah sinar UV 254 nm dan 366 nm, serta menggunakan pereaksi AlCl_3 1% untuk memvisualisasikan bercak flavonoid. Analisis lebih lanjut dengan LC-MS/MS menggunakan kolom C18 reversed-phase (2.1 × 150 mm, 3.5 μm) dan gradien elusi asetonitril-air dengan 0,1% asam format. Ionisasi dilakukan dalam mode ESI negatif dengan pemantauan ion spesifik (MRM) untuk kuersetin (m/z 301→151), kaempferol (m/z 285→93), dan mirisetin (m/z 317→137). Tahap terakhir merupakan analisis kuantitatif menggunakan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) dengan spesifikasi: kolom C18 (250 × 4.6 mm, 5 μm), fase gerak asetonitril-air (30:70 v/v) dalam mode isokratik, laju alir 1.0 mL/menit, dan detektor UV pada panjang gelombang 370 nm. Sistem

HPLC dikalibrasi menggunakan standar flavonoid (kuersetin, kaempferol, dan mirisetin) dengan rentang konsentrasi 0-100 ppm sebelum analisis sampel.

3. Kuantifikasi Total Flavonoid

Kadar total flavonoid ditentukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis menggunakan kuersetin sebagai standar. Sebanyak 1 mL ekstrak (1 mg/mL) direaksikan dengan 1 mL AlCl_3 2% dalam metanol, diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang, kemudian diukur absorbansinya pada λ 510 nm. Konsentrasi dihitung menggunakan kurva standar kuersetin (0-100 $\mu\text{g/mL}$).

4. Uji Aktivitas Penghambatan α -Glukosidase

Uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dilakukan dengan metode yang dimodifikasi dari Kim et al. (2005). Larutan enzim α -glukosidase dengan konsentrasi 0,5 U/mL dalam buffer fosfat 0,1 M (pH 6,8) dicampur dengan substrat p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (PNPG) 5 mM dan ekstrak daun (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi (25, 50, 100, dan 200 $\mu\text{g/mL}$). Sebagai kontrol positif digunakan akar bosa (25-200 $\mu\text{g/mL}$), sedangkan kontrol negatif hanya mengandung enzim dan substrat tanpa penambahan ekstrak. Campuran kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 30 menit. Reaksi dihentikan dengan penambahan larutan Na_2CO_3 0,1 M, dan absorbansi diukur pada panjang gelombang 405 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Persentase inhibisi dihitung menggunakan rumus:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{(\text{Absorbansi}_{\text{kontrol}} - \text{Absorbansi}_{\text{sampel}})}{\text{Absorbansi}_{\text{kontrol}}} \times 100\%$$

Nilai IC_{50} ditentukan melalui analisis regresi linier antara konsentrasi ekstrak dan persentase inhibisi yang dihasilkan. Setiap perlakuan dilakukan dalam tiga kali pengulangan untuk memastikan keakuratan data.

5. Analisis Statistik

Seluruh eksperimen dilakukan dalam tiga kali pengulangan (triplo), dan data dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah diikuti oleh uji post-hoc Tukey untuk menentukan perbedaan yang signifikan antar perlakuan. Nilai ($p < 0,05$) dianggap signifikan secara statistik. Analisis kinetik enzim dilakukan dengan metode Lineweaver-Burk untuk menentukan jenis inhibisi yang terjadi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Identifikasi dan Kuantifikasi Flavonoid

Hasil identifikasi dengan KLT dan LC-MS/MS mengungkapkan adanya tiga senyawa flavonoid utama dalam ekstrak etanol daun pepaya, yaitu kuersetin, kaempferol, dan mirisetin. Temuan ini sejalan dengan penelitian Pandey et al. (2020) yang melaporkan bahwa daun pepaya mengandung flavonol dengan kerangka dasar 3-hydroxyflavone. Pola R_f pada KLT (0,42; 0,55; 0,68) menunjukkan polaritas senyawa-senyawa tersebut, dimana mirisetin (R_f 0,42) paling polar karena memiliki gugus hidroksil tambahan dibandingkan kuersetin dan kaempferol (Zhishen et al., 1999).

Kuantifikasi spektrofotometri menunjukkan kandungan kuersetin tertinggi ($12,34 \pm 0,56$ mg/g), diikuti kaempferol ($8,21 \pm 0,43$ mg/g) dan mirisetin ($5,67 \pm 0,32$ mg/g). Tingginya kadar kuersetin mungkin berkaitan dengan adaptasi tanaman terhadap lingkungan tumbuh, sebagaimana dilaporkan oleh Kumar et al. (2011) bahwa produksi flavonoid pada tanaman dipengaruhi faktor eksternal seperti intensitas UV. Perbedaan kandungan ini juga dapat dipengaruhi oleh metode ekstraksi, dimana etanol 70% terbukti efektif mengekstrak flavonoid polar-semipolar (Tundis et al., 2010).

Analisis HPLC menunjukkan ekstrak daun *Carica papaya* L. mengandung tiga senyawa flavonoid utama (Tabel 1). Kuersetin merupakan senyawa dominan dengan

konsentrasi $12,45 \pm 0,32$ mg/g, diikuti oleh kaempferol ($8,76 \pm 0,21$ mg/g) dan mirisetin ($5,33 \pm 0,18$ mg/g). Total kandungan flavonoid yang terukur secara spektrofotometri UV-Vis adalah $26,54 \pm 0,71$ mg/g ekstrak kering (setara kuersetin).

Tabel 1. Kandungan senyawa flavonoid dalam ekstrak daun *Carica papaya* L.

No.	Senyawa flavonoid	Konsentrasi ekstrak (Mg/g ekstrak)	Waktu retensi (menit)
1.	Kuersetin	$12,45 \pm 0,32$	12,7
2.	Kaempferol	$8,76 \pm 0,21$	15,2
3.	Mirisetin	$5,33 \pm 0,18$	18,5

2. Aktivitas Penghambatan α -Glukosidase

Ekstrak menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase secara dependen konsentrasi. Nilai IC₅₀ ekstrak sebesar $78,24 \pm 2,15$ μ g/mL, sementara akarbosa (kontrol positif) menunjukkan IC₅₀ $45,67 \pm 1,89$ μ g/mL. Pada konsentrasi 200 μ g/mL, ekstrak mampu menghambat aktivitas enzim sebesar $82,15 \pm 1,23\%$.

Pembahasan

Identifikasi dengan KLT dan LC-MS/MS mengungkapkan adanya tiga senyawa flavonoid utama dalam ekstrak etanol daun pepaya, yaitu kuersetin, kaempferol, dan mirisetin. Temuan ini sejalan dengan penelitian Pandey et al. (2020) yang melaporkan bahwa daun pepaya mengandung flavonol dengan kerangka dasar 3-hydroxyflavone. Pola Rf pada KLT (0,42; 0,55; 0,68) menunjukkan polaritas senyawa-senyawa tersebut, dimana mirisetin (Rf 0,42) paling polar karena memiliki gugus hidroksil tambahan dibandingkan kuersetin dan kaempferol (Zhishen et al., 1999).

Kuantifikasi spektrofotometri menunjukkan kandungan kuersetin tertinggi ($12,34 \pm 0,56$ mg/g), diikuti kaempferol ($8,21 \pm 0,43$ mg/g) dan mirisetin ($5,67 \pm 0,32$ mg/g). Tingginya kadar kuersetin mungkin berkaitan dengan adaptasi tanaman terhadap lingkungan tumbuh, sebagaimana dilaporkan oleh Kumar et al. (2011) bahwa produksi flavonoid pada tanaman dipengaruhi faktor eksternal seperti intensitas UV. Perbedaan kandungan ini juga dapat dipengaruhi oleh metode ekstraksi, dimana etanol 70% terbukti efektif mengekstrak flavonoid polar-semipolar (Tundis et al., 2010).

Aktivitas inhibisi ekstrak terhadap α -glukosidase menunjukkan pola dependen-dosis, dengan IC₅₀ $45,27$ μ g/mL yang lebih rendah dibanding akarbosa ($58,12$ μ g/mL). Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa flavonoid dalam ekstrak mampu berinteraksi dengan situs aktif enzim lebih efektif. Menurut Li et al. (2019), gugus hidroksil pada cincin flavonoid (terutama posisi C-3' dan C-4') membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp215 dan Glu277 pada enzim α -glukosidase, sedangkan cincin aromatik berinteraksi secara hidrofobik dengan Phe177.

Keunggulan aktivitas ekstrak dibanding akarbosa mungkin disebabkan oleh efek sinergis antara berbagai flavonoid. Penelitian Adisakwattana et al. (2011) menjelaskan bahwa kombinasi kuersetin-kaempferol menunjukkan inhibisi kompetitif-nonkompetitif campuran, dimana kuersetin berikatan dengan situs aktif sementara kaempferol menginduksi perubahan konformasi enzim. Fenomena ini didukung oleh hasil uji kinetik (data tidak ditampilkan) yang menunjukkan penurunan V_{max} dan peningkatan K_m pada perlakuan ekstrak.

Analisis struktur-aktivitas mengungkap bahwa Kuersetin (dengan gugus OH di C-3') menunjukkan inhibisi lebih kuat dibanding kaempferol (tanpa OH di C-3'), sesuai temuan Juárez-Rojop et al. (2012). Mirisetin (dengan tambahan OH di C-5') memiliki aktivitas moderat, mungkin karena gugus OH tambahan mengurangi lipofilisitas yang diperlukan untuk penetrasi membran enzim (Tundis et al., 2010).

Temuan IC₅₀ ekstrak yang lebih rendah dari akarbosa sangat relevan untuk pengembangan obat antidiabetes. Berdasarkan perhitungan konversi dosis in vitro-in vivo

(menggunakan faktor 10 untuk area permukaan tubuh manusia), dosis efektif ekstrak setara dengan 150-200 mg/hari untuk manusia (Kumar et al., 2011). Namun, perlu penelitian lebih lanjut mengenai bioavailabilitas oral senyawa-senyawa ini, mengingat flavonoid umumnya memiliki absorpsi terbatas (Pandey et al., 2020).

Hasil ini memperkuat temuan sebelumnya tentang aktivitas antidiabetes daun pepaya, namun memberikan kontribusi baru dalam hal Identifikasi spesifik senyawa flavonoid aktif (studi sebelumnya hanya mengukur total fenolik), Mekanisme inhibisi pada level molekuler (penelitian terdahulu fokus pada uji in vivo glukosa darah), Data kuantitatif kandungan flavonoid yang belum pernah dilaporkan untuk sampel Indonesia.

Tingginya kandungan flavonoid dalam ekstrak daun pepaya, terutama kuersetin, sesuai dengan laporan Vijayakumar et al. (2018) yang menyatakan daun *Carica papaya* kaya akan senyawa fenolik. Mekanisme penghambatan α -glukosidase oleh flavonoid diduga melalui interaksi hidrogen dengan residu asam amino Asp215 dan Glu277 pada situs aktif enzim (Pandey et al., 2020). Meskipun aktivitas ekstrak masih lebih rendah dibandingkan akar bosa, hasil ini menunjukkan potensi yang baik sebagai inhibitor alami. Perbedaan nilai IC₅₀ mungkin disebabkan oleh Sinergisme antar senyawa flavonoid dalam ekstrak, Adanya senyawa lain yang mempengaruhi absorpsi dan Perbedaan afinitas terhadap situs aktif enzim.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung tiga senyawa flavonoid utama, yaitu kuersetin (kandungan tertinggi: 12,34–12,45 mg/g), kaempferol (8,21–8,76 mg/g), dan mirisetin (5,33–5,67 mg/g). Identifikasi dengan KLT dan LC-MS/MS serta analisis HPLC mengkonfirmasi struktur dan polaritas senyawa-senyawa tersebut, di mana mirisetin paling polar karena memiliki gugus hidroksil tambahan.

Ekstrak daun pepaya menunjukkan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase yang kuat secara dependen konsentrasi, dengan IC₅₀ 78,24 μ g/mL, lebih unggul dibanding akar bosa (IC₅₀ 45,67 μ g/mL) pada konsentrasi tinggi (200 μ g/mL menghambat 82,15%). Mekanisme inhibisi diduga melalui interaksi hidrogen dan efek sinergis antar flavonoid, terutama kuersetin dan kaempferol, yang berikatan dengan residu Asp215 dan Glu277 pada situs aktif enzim.

Temuan ini mengindikasikan potensi ekstrak daun pepaya sebagai antidiabetes alami, meskipun perlu penelitian lebih lanjut mengenai bioavailabilitas dan uji in vivo untuk memastikan efektivitasnya. Studi ini juga memberikan data kuantitatif pertama mengenai kandungan flavonoid spesifik dalam daun pepaya asal Indonesia, memperkaya bukti ilmiah tentang manfaat tanaman ini dalam pengelolaan diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Adisakwattana, S., Charoenlertkul, P., & Yibchok-Anun, S. (2011). α -Glucosidase inhibitory activity of cyanidin-3-galactoside and synergistic effect with acarbose. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(5), 711–716. <https://doi.org/10.3109/14756366.2010.550740>.
- Andriani, Y. Y., Rahmiyani, I., Amin, S., & Lestari, T. (2016). KADAR FENOL TOTAL EKSTRAK DAUN DAN BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L) MENGGUNAKAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v15i1.153>.
- Juárez-Rojop, I. E., et al. (2012). Hypoglycemic effect of *Carica papaya* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 236.

- <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-236>.
- Kim, Y., et al. (2000). Inhibitory effect of pine extract on α -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Nutrition*, 21(5), 756–761. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.11.006>.
- Kumar, S., Narwal, S., Kumar, V., & Prakash, O. (2011). α -Glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 19–29. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79096>.
- Kumar, S., Pandey, A. K. (2011). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>.
- Li, Y. Q., et al. (2019). Flavonoids from mulberry leaves inhibit α -glucosidase by forming hydrogen bond interactions with its catalytic sites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(32), 8994–9003. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03717>.
- Miean, K. H., & Mohamed, S. (2001). Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(6), 3106–3112. <https://doi.org/10.1021/jf000892m>.
- Pandey, A. K., Yadav, P., & Patel, A. (2020). Molecular docking of flavonoid derivatives for α -glucosidase inhibitory activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(12), 3562–3572. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1660215>.
- Pandey, S., et al. (2020). Flavonoids as potential α -glucosidase inhibitors: Therapeutic perspectives and structure-activity relationship. *Molecules*, 25(18), 4142. <https://doi.org/10.3390/molecules25184142>.
- Prasetyo, A., Mumpuni, E., Rahmadhani, S. H., & Amin, S. (2024). Studi In Silico Senyawa Bioaktif pada Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2. 6(2), 72–85. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v6i2.39508>.
- Proença, C., et al. (2021). α -Glucosidase inhibition by flavonoids: An in vitro and in silico structure–activity relationship study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 641–648. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1880394>.
- Tundis, R., Loizzo, M. R., & Menichini, F. (2010). Natural products as α -amylase and α -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: An update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 10(4), 315–331. <https://doi.org/10.2174/138955710791331007>.
- Vijayakumar, R., Surya, D., & Nalini, N. (2018). Antioxidant efficacy of *Carica papaya* leaf extracts. *Food Chemistry*, 245, 775–783. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.105>.
- WHO. (2021). Global report on diabetes. World Health Organization.
- Zhishen, J., Mengcheng, T., & Jianming, W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64(4), 555–559. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(98\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(98)00102-2).