

REVIEW OF ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY OF *Carica papaya* PLANTS

REVIEW AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI TANAMAN *Carica papaya*

Yermia Ademi Dedeo^{1)*}, Aulia Nurfazri Istiqomah¹⁾, Agus Sulaeman¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana
*11181232@bku.ac.id

ABSTRACT

Carica papaya is an Indonesian plant that has various secondary metabolites in the treatment of natural hypertension which is used empirically and has been scientifically proven in several studies. The purpose of this study was to determine the potential of *Carica papaya* in treating hypertension and the development of research on the potential of *Carica papaya*. This subject review is a national and international article indexed nationally and internationally in the last 10 years discussing the antihypertensive ability of *Carica Papaya* by classifying it based on the testing method used, the mechanism of action of chemical compounds that play an active role in hypotensive activity and the plant parts used in the test. In a literature study, it was found that *Carica Papaya* has minerals and secondary metabolites that are able to lower blood pressure through a mechanism similar to conventional drugs, saponins, alkaloids, flavonoids and potassium compounds are able to lower blood pressure by vasodilating mechanisms, ACE inhibitors and diuretics. *Carica papaya* has good antihypertensive ability in all parts of the plant, but it is necessary to study further specifically on the active compound and the mechanism of action that has not been studied.

Keywords: *Carica Papaya*, Alkaloids, Saponins, Flavonoids, Potassium

ABSTRAK

Carica papaya merupakan tumbuhan indonesia yang memiliki berbagai metabolit sekunder dalam penanganan terapi hipertensi obat alami yang digunakan secara empiris dan telah dibuktikan secara ilmiah dalam beberapa penelitian. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui potensi *Carica papaya* dalam penanganan hipertensi dan perkembangan penelitian terhadap potensi *Carica papaya*. Subjek review ini adalah artikel nasional dan internasional yang terindeks secara nasional dan internasional 10 tahun terakhir yang membahas kemampuan antihipertensi pada *Carica Papaya* dengan melakukan klasifikasi berdasarkan metode pengujian yang digunakan, mekanisme kerja senyawa kimia yang berperan aktif dalam aktivitas hipotensi dan bagian tumbuhan yang digunakan dalam pengujian. Pada studi literatur didapatkan bahwa *Carica papaya* memiliki mineral dan metabolit sekunder yang mampu menurunkan tekanan darah melalui mekanisme yang mirip dengan obat konvensional, senyawa saponin, alkaloid, flavonoid dan kalium yang mampu menurunkan tekanan darah dengan mekanisme vasodilatasi, ACE Inhibitor dan diuretik. *Carica papaya* memiliki kemampuan antihipertensi yang baik pada seluruh bagian tumbuhan namun perlunya studi lebih lanjut secara spesifik pada senyawa aktif dan mekanisme kerja yang belum diteliti.

Kata kunci: *Carica papaya*, Alkaloid, Saponin, Flavonoid, Kalium

PENDAHULUAN

Carica papaya merupakan spesies pada famili *Caricaceae* yang memiliki kemampuan antihipertensi dan sudah dibuktikan secara empiris di masyarakat dan dalam beberapa penelitian menunjukkan hasil positif (Carvalho & Renner, 2014). *Carica Pppaya* adalah tumbuhan tropis Indonesia dengan tingkat pertumbuhan yang tinggi, Indonesia merupakan negara dengan penghasil pepaya terbesar ke 4 di dunia dengan produksi 840.121 ton pada tahun 2014 (Nafiu *et al.*, 2018).

Carica papaya berasal dari Amerika Tengah dan Timur yang beriklim tropis dengan ketinggian mencapai 10 meter, tumbuhan ini begitu populer dan dikonsumsi buah yang matang namun pada buah *Carica Papaya* mentah memiliki kemampuan memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh yang lebih baik.

Klasifikasi *Carica Papaya*

Kingdom : *Plantae*
Sub Kigdom : *Tracheobionta*
Class : *Magnoliopsida*
Subclass : *Dilleniidae*
Superdivision : *Spermatophyta*
Phyllum : *Steptophyta*
Order : *Brassicales*
Family : *Caricaceae*
Genus : *Carica*
Spesies : *Carica Papaya* (Yogiraj *et al.*, 2014).



Gambar 1. Tumbuhan *Carica Papaya*

Carica papaya merupakan spesies yang memiliki potensi pengembangan yang paling diminati para peneliti dikarenakan begitu besar potensi yang dimiliki oleh spesies ini, berdasarkan penelitian Gadge pada tahun 2020 *Carica papaya* memiliki kemampuan antifungi yang diujikan kepada *Candida albicans* efektif melakukan degradasi dinding sel, selain itu *Carica papaya*

memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antibakteri, antihipertensi, antifertilitas, antimalaria, antiamuba, antikanker, antioksidan, meningkatkan jumlah trombosit, anti-sickling, mencerahkan kulit, mencegah kebotakan dan melembutkan rambut (Gadge, 2020).

Fitokimia *Carica Papaya* memiliki berbagai macam senyawa metabolit sekunder yang telah dilakukan dengan screening menggunakan pereaksi tertentu dan menggunakan teknologi LCSM Spektrum, dari hasil penelitian dilakukan pada *Carica papaya*, tumbuhan tersebut memiliki metabolit sekunder seperti alkaloid, fenolid dan flavonoid (Akhila & Vijayalakshmi, 2015). Dalam penelitian yang berbeda didapatkan berbagai mineral seperti kalsium, kalium, magnesium, besi, tembaga dan zinc. Pada jurnal yang sama didapatkan berbagai macam senyawa kimia yang ada dalam *Carica papaya*:

1. Enzim: Papain, chymopapain A dan B, endopeptidase papain III dan IV glutamine siklotransferase, peptidase A dan B dan lisozim.
2. Karotenoid: Karoten, crytoxanthin, violaxanthin dan zeaxanthin.
3. Alkaloid: Carpinine, carpaine, pseudocarpine, kolin dan carposide.
4. Glukosinolat: Benzil isotiosinat, benzylthiourea, sitosterol, minyak pepaya, caricin dan enzim myrosin.
5. Mineral: Kalsium, kalium, magnesium, besi, tembaga dan seng
6. Monoterpenoid: 4-terpineol, linalool dan linalool oksida.
7. Flavonoid: Quercetin, myricetin dan kaempferol.
8. Vitamin: Tiamin, riboflavin, niasin, asam askorbat dan tokoferol.
9. Karbohidrat: Glukosa, sukrosa dan fruktosa.

Dari hasil tersebut diketahui begitu banyaknya potensi dimiliki oleh *Carica Papaya* (Karunamoorthi *et al.*, 2014).

Penggunaan obat-obatan konvensional dalam pengobatan hipertensi memiliki risiko dan efek samping serta interaksi obat yang mampu membahayakan pasien. Berdasarkan artikel yang diterbitkan oleh *The Eighth Joint National Committee* (JNC 8) menyebutkan bahwa dalam penggunaan obat hipertensi disarankan dosis tunggal dan pada pasien dengan komorbid harus

diperhatikan penyakit komorbid yang di alami oleh pasien usia diatas 50 tahun (rentan komorbid), pada penggunaan obat kombinasi direkomendasikan tidak memberikan kombinasi *ACE Inhibitor* dan ARB (James *et al.*, 2014). Interaksi antara obat hipertensi menjadi penting untuk diperhatikan dalam penggunaan serta perlunya kontrol yang ketat dalam penggunaannya. Sebagian besar penderita hipertensi mengeluhkan biaya pengobatan mahal sehingga penggunaan obat generik menjadi solusi terbaik namun dalam pelaksanaannya sebanyak 2% fasyankes di Indonesia tidak memiliki obat yang memadai sehingga pengobatan hipertensi bagi masyarakat menjadi lebih sulit. Diperlukannya alternatif lain dengan memanfaatkan potensi alam Indonesia menjadi pengembangan terapi obat alam yang memiliki nilai efektivitas baik dan tidak memberatkan serta lebih aman bagi masyarakat Indonesia yang jauh dengan fasilitas kesehatan (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Pada review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan antihipertensi dari *Carica Papaya* dengan melihat dari mekanisme kerja, pengujian yang dilakukan dan bagian tumbuhan yang digunakan sebagai bahan uji dalam penelitian untuk pengembangan pengobatan komplementer bagi masyarakat dan perluasan ilmu bagi pengembangan penelitian. Penelitian ini memiliki potensi untuk mendalami kemampuan antihipertensi dari *Carica Papaya* untuk menjadi peluang pendalaman ilmu pengetahuan dari artikel terbaru.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2021 sampai Januari 2022 di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Penelitian ini merupakan *Review Journal*. Subjek *review* ini adalah artikel nasional dan internasional yang terindeks secara nasional dan internasional 10 tahun terakhir yang membahas terkait kemampuan antihipertensi pada *Carica papaya* dengan melakukan klasifikasi berdasarkan metode pengujian yang digunakan secara *in vivo* dan *ex vivo*, mekanisme kerja senyawa kimia yang berperan aktif dalam aktivitas vasodilatasi, *ACE Inhibitor*, diuretik dan bagian tumbuhan yang digunakan dalam pengujian seperti duan, buah, batang, akar, kulit, biji dan herba. Pencarian artikel berdasarkan kata kunci antihipertensi, flavonoid, saponin, alkaloid, kalium, *ex vivo*, *in vivo*.

Alat dan Bahan

Alat : Mesin pencarian artikel Google Scholar, Crossref, PubMed, Scopus, ScienceDirect dan Elsevier.

Bahan : Artikel internasional dan nasional yang terindeks pada situs SINTA (Science and Technology Index) dan Scimago JR (Scimago Journal Ranking).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Klasifikasi Antihipertensi Tanaman *Carica papaya* Berdasarkan Mekanisme Kerja Bahan Aktif.

Mekanisme	Bentuk Sediaan	Bahan Aktif	Referensi
Angiotensin Converting Enzyme	Ekstrak Metanol	Kuersetin	(Brasil <i>et al.</i> , 2014)
	Ekstrak Etanol	Flavonoid	(Ravikant <i>et al.</i> , 2012)
Diuretik	Suplemen	Saponin	(Hasimun, Sulaeman and Maharani, 2020)
	Ekstrak Etanol	Alkaloid	(Isnania, Fatimawali and Frenly Wehantouw, 2014)
	Ekstrak Air	Kalium, Flavonoid	(Rustiani and Umi Sa, 2020)
	Ekstrak Air	Kalium	(Y.Adam <i>et al.</i> , 2013)
	Potongan Buah	Kalium	(Wahdi <i>et al.</i> , 2020)
Vasodilator	Ekstrak Air	Flavonoid	(Ojo <i>et al.</i> , 2017)

Tabel 2. Klasifikasi Antihipertensi Tanaman *Carica papaya* Berdasarkan Bagian Tumbuhan Yang Digunakan.

Bagian Tumbuhan	Bentuk Sediaan	Bahan Aktif	Referensi
Daun	Suplemen	Saponin	(Hasimun, Sulaeman and Maharani, 2020)
	Ekstrak Air	Kalium, flavonoid	(Rustiani and Umi Sa, 2020)
Biji	Ekstrak Etanol	Alkaloid	(Isnania, Fatimawali and Frenly Wehantouw, 2014)
Buah	Potongan Buah	Kalium	(Wahdi <i>et al.</i> , 2020)
Akar	Ekstrak Air	Flavonoid	(Ojo <i>et al.</i> , 2017)
	Ekstrak Air	Kalium	(Y.Adam <i>et al.</i> , 2013)

Kulit	Ekstrak Etanol	Flavonoid	(Ravikant <i>et al.</i> , 2012)
Herba	Ekstrak Metanol	Kuersetin	(Brasil <i>et al.</i> , 2014)

Tabel 3. Klasifikasi Antihipertensi Tanaman *Carica papaya* Berdasarkan Metode Pengujian Yang Digunakan

Metode	Induksi	Pemberian	Perlakuan	Referensi
In Vivo	Angiotensin I	Ekstrak Metanol	Induksi Angiotensin 1 IV (0,3, 3 dan 300 g/kg) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak 100 mg/kg IV dan pembanding kaptopril 30 mg/kg IV dan dilakukan selama 30 hari dengan pemberian secara intravena (IV) pada tikus wistar jantan dengan pemantauan MAP (<i>Mean Arterial pressure</i>).	(Brasil <i>et al.</i> , 2014)
	Diet Tinggi Fruktosa	Suplemen	Diet tinggi fruktosa 66% pada pakan dalam 21 hari dan pemberian nori <i>Carica Papaya</i> dalam makanan dengan kadar 5%, 10%, 20% dengan pemantauan tekanan darah diastolik dan sistolik dan kecepatan gelombang nadi pada hari 0, 7, 14 dan 21	(Hasimun, Sulaeman and Maharani, 2020)
	-	Ekstrak Etanol	Hewan uji di adaptasi bersama selama 7 hari dan pemberian ekstrak dengan dosis 0,03, 0,061 dan 0,122 g/KgBB tanpa induksi hipertensi kemudian dilakukan pengamatan pengeluaran volume urine dengan pemantauan setiap jam selama 6 jam.	(Isnania, Fatimawali and Frenly Wehantouw, 2014)
	1K1C (Goldblatt)	Ekstrak Etanol	Aklimatisasi selama 7 hari, pada awal pemberian 3 dosis yaitu 250,500,1000 mg/kg oral selama 6 minggu. Pada akhir dilakukan perlakuan dalam waktu 4 jam 1K1C (Goldblatt) setelah itu diberikan ekstrak 25,50 dan 100 mg/kg IV dan melakukan pemantauan tekanan darah arteri (5, 15 ,30, 60 menit)	(Ravikant <i>et al.</i> , 2012)
	NaCl 5%	Ekstrak Air	Aklamasi 7 hari, induksi NaCl 5% 1ml/hari selama 10 hari dan perlakuan selama 18 hari dengan cairan herba 2 dosis berbeda yaitu 0,22 dan 0,54 ml/200g BB dengan pengukuran tekanan darah pada hari 0, 5, 10, 15 dan 18	(Rustiani and Umi Sa, 2020)

Ex Vivo	Arsenik	Ekstrak Air	Perlakuan selama 21 hari induksi arsenik bersama dengan 2 dosis berbeda ekstrak yaitu 100 dan 150 mg/kg BB setiap hari dan pada akhir mengambil sampel darah melalui tusukan pada jantung dan ginjal. Pengamatan pada estimasi plasma 8-OHdG, estimasi adenosin deaminase, kuantifikasi nitrit oksida, aktivitas iNOS, pemantauan arsenik dan penentuan penandaan Pro-antioksidan	(Ojo <i>et al.</i> , 2017)
	Garam Bikarbonat	Ekstrak Air	Perlakuan 7 hari aklamasi, pemberian garam bikarbonat 30 menit sebelum percobaan, satu malam dipuasakan dan di berikan secara oral 7 perlakuan dan 2 dosis carica pepaya 5 dan 10mg/kg BB dengan pemantauan volume urine setiap jam selama 4 jam, mengukur jumlah elektrolit dalam urine dan pengamatan terhadap serum darah intrakardiak untuk pengamatan analisis serum darah	(Y.Adam <i>et al.</i> , 2013)
	Angiotensin I	Ekstrak Metanol	Induksi Angiotensin 1 IV (0,3, 3 dan 300 g/kg) sebelum dan sesudah pemberian ekstrak 100 mg/kg IV dan pembanding <i>captopril</i> 30 mg/kg IV dan dilakukan selama 30 hari dengan pemberian secara intravena (IV) pada tikus wistar jantan dan mengambil serum darah dengan pemenggalan kepala untuk mengamati evaluasi ACE Inhibitor	(Brasil <i>et al.</i> , 2014)
Quasi Experiment	-	Potongan Buah	Melakukan pre-post test dengan 34 pasien dengan 17 pasien di berikan buah pepaya 200 gram perhari dan 17 sebagai kontrol dalam 7 hari dengan melakukan pengukuran tekanan darah sebelum dan sesudah mengkonsumsi buah pepaya.	(Wahdi <i>et al.</i> , 2020)

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah sistolik dan diastolik melebihi tekanan normal yakni 130-139 mmHg dan 85-89 mmHg (batas normal meningkat) (Unger *et al.*, 2020). Hipertensi di luar batas normal secara konstan pada manusia dapat memperparah kondisi penderita, sebagian besar penderita hipertensi tidak menyadari sedang mengalami hipertensi sehingga dapat meningkatkan tekanan darah menjadi lebih tinggi dan menetap. Penderita dengan tekanan darah di atas 140/90 mmHg dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan kerusakan pada organ lain, seperti otak, jantung, pembuluh darah, ginjal, retina dan rahim (Suneja and Sanders, 2017).

Penderita hipertensi memiliki potensi lebih besar mengalami kerusakan pada ginjal, hal ini disebabkan oleh kebutuhan nutrisi dan oksigen yang berkurang menyebabkan ginjal rusak dan penderita hipertensi pada umumnya tidak menyadari mengalami gagal ginjal karena gejala yang ditimbulkan tidak spesifik. Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama dan tidak terkontrol menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan penyempitan pada pembuluh darah sehingga penderita berpotensi besar mengalami gagal ginjal dan kerusakan pada sel endotel pembuluh darah (Arifa *et al.*, 2017).

Hipertensi disebut sebagai *silent killer* karena membunuh secara diam dan sering tidak menimbulkan gejala yang mengkhawatirkan sehingga diremehkan oleh penderita (Unger *et al.*, 2020). Secara teori hipertensi disebabkan oleh faktor eksternal yakni pola hidup dan gaya hidup sedangkan faktor internal disebabkan oleh penyakit tertentu yakni:

- a. Renovascular: renal artery stenosis, polyarteritis nodosa, renal artery aneurysm, renal artery malformation;
- b. Renoparenchymal: glomerulonephritis, polycystic kidney disease, analgesic nephropathy, renal tumor as Wilms' tumor, dan penyakit parenchymal lainnya.

Penyakit tersebut menyebabkan penurunan fungsi glomerulus dan peningkatan resistensi peredaran darah pada ginjal sehingga terjadi iskemia pada ginjal yang merangsang pengeluaran renin pada glomerular, produksi renin akan meningkatkan angiotensin I dan angiotensin II yang mempunyai efek vasokonstriksi dan mengeluarkan aldosteron yang mengakibatkan *hemodynamics* dan *sodium retention (pressure natriuresis)*. Angiotensin II mengaktifkan AT1 reseptor sehingga terjadi vasokonstriksi pada

pembuluh darah yang dapat meningkatkan risiko terjadi aterosklerosis akibat inflamasi, rangsangan aldosteron menyebabkan retensi NA dan air, meningkatkan inflamasi, menurunkan kadar NO dan meningkatkan fibrosis yang pada akhirnya efek keseluruhannya akan menyebabkan tekanan darah meningkat atau hipertensi (Akmarawita Kadir 2016).

Carica Papaya adalah tumbuhan daerah tropis yang memiliki banyak manfaat dalam dunia medis, *Carica Papaya* memiliki kandungan metabolit sekunder dan mineral yang mampu mengobati berbagai penyakit, misalnya penyakit sindrom metabolit (Kardiovaskular, dislipidemia, diabetes dan lainnya). Berdasarkan penelitian 10 tahun terakhir dapat diketahui bahwa *Carica Papaya* memiliki potensi pengobatan komplementer dari akar sampai daun. Senyawa aktif yang berperan dalam pengobatan hanya di temukan pada bagian tumbuhan tertentu. Pada bagian akar terdapat senyawa carposide, enzim myrosin, fenol, glikosida jantung, saponin, tanin dan alkaloid. Pada kulit batang pohon terdapat senyawa alkaloid, tanin, saponin, glikosida jantung, fenol, flavonoid dan steroid. Pada bagian biji terdapat asam lemak serat kasar, minyak pepaya, carpaine, caricin, glukoteopacolin, enzim myosin, alkaloid, tanin, femol, antrakuinon, flavonoid, kalium, phosphorous, magnesium, besi, kalsium, vitamin (C, B3, B2, B1) dan glikosida jantung. Pada bagian buah terdapat protein, lemak, serat, karbohidrat, kalsium, kalium, magnesium, sodium, phosphorous, zat besi, vitamin (C, B9, B6, B3, B2, B1 dan A), tiamin, riboflavin, niasin, karoten, asam amino, asam sitrat dan asam malat, volatil: benzyl isothiocynate, cis dan trans 2, 6-dimethyl-3,6 epoxy-7 oktan -2-ol, alkaloid, carpaine, benzyl tanin, glikosida jantung. Pada daun terdapat Alkaloid carpain, p dehydrocarpaine I dan II, Flavonoid, kalium, phosphorous, magnesium, besi, kalsium, vitamin (C, B3, B2, B1, E) choline, carposide, tannin, glikosida jantung, antrakuinon, gula reduksi, steroid, flavonoid, saponin (Santana *et al.*, 2019; Tita Khosima Hidayati, Yasmiwar Susilawati and Ahmad Muhtad, 2020).

Senyawa aktif yang ada pada *Carica papaya* memiliki potensi besar dalam pengobatan komplementer pada penyakit kanker, HIV, fertilisasi, diabetes, malaria, pencernaan, aterosklerosis dan hipertensi (Tita Khosima Hidayati, Yasmiwar Susilawati and Ahmad Muhtad, 2020). Antihipertensi dari *Carica papaya* paling banyak dikenal pada masyarakat umum dan sering digunakan dalam pengobatan secara empiris dari waktu ke waktu, sehingga perlu diuji lebih dalam potensi dan kemampuan dari *Carica papaya* menjadi pengobatan komplementer.

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya pada *Carica papaya* diketahui memiliki aktivitas sebagai *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* pada penelitian Ravikant 2012 hewan uji mengalami iskemia ginjal akibat perlakuan *Goldblatt* yakni menjepit ginjal kiri (*okultasi arteri renalis*) selama 4 jam sehingga terjadi aktivasi sistem renin-angiotensin, setelah penjepit dilepaskan maka renin akan terakumulasi sehingga menstimulasi pelepasan *decapeptida angiotensin I*, *ACE* akan mengubah *decapeptida angiotensin I* menjadi *angiotensin II* aktif yang merupakan vasokonstriktor kuat. Senyawa flavonoid pada *Carica papaya* memiliki aktivitas *ACE Inhibitor*, senyawa flavonoid yaitu kuersetin. Senyawa ini ditemukan pada herba pepaya yang memiliki aktivitas antihipertensi dan membantu menyeimbangkan tekanan darah pada penelitian sebelumnya (Brasil *et al.*, 2014)

Diketahui bahwa *kuersetin* memiliki mekanisme kerja yang baik pada penghambat *ACE (Angiotensin Converting Enzyme)*, pada penelitian lain efek *ACE Inhibitor* ini menghambat perubahan *angiotensin I* menjadi *Angiotensin II* sehingga terjadi vasodilatasi, penghambatan ini akan mempengaruhi sekresi aldosteron sehingga ginjal akan melepaskan elektrolit melalui urine yang akhirnya volume darah menurun dan tekanan darah menurun (Elisa, Anggoro and Indriyanti, 2021).

Selain itu, *Carica papaya* memiliki aktivitas vasodilator yang baik, Flavonoid memiliki kemampuan antioksidan yang dapat meningkatkan sintesis nitrit oksida pada sel endotel pembuluh darah, pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa nitrit oksida melaksanakan tugas sebagai vasodilator, nitrit oksida ini diproduksi oleh sel endotel, pada penderita hipertensi menunjukkan bahwa sel endotel rusak karena tekanan darah yang tinggi dalam jangka waktu lama sehingga seorang dengan hipertensi tidak dapat menghasilkan nitrit oksida yang cukup untuk melakukan vasodilatasi. Kuersetin memberikan

aksi sintesis dan bioavailabilitas meningkatkan dan menurunkan nitrit oksida, kuersetin menghasilkan NO melalui sifat pro oksidan dengan meningkatkan superoksida, namun dalam kondisi stres oksidatif, flavonoid juga dapat melindungi NO dari superoksida-driven inaktivasi. Flavonoid juga memiliki kemampuan untuk mengganggu kaskade pensinyalan peradangan dan mencegah produksi NO yang berlebihan serta kondisi merugikan pada syok dan cedera iskemia-reperfusion. Dengan penggunaan papaya, pasien hipertensi akan menerima kadar flavonoid yang cukup, mampu meningkatkan produksi nitrit oksida pada sel endotel sehingga dapat terjadinya vasodilatasi yang akhirnya tekanan darah menurun dan mengontrol agar tidak menghasilkan NO yang berlebihan (Astutik *et al.*, 2013). Senyawa flavonoid terdapat pada daun, biji, kulit, akar dan herba (Tita Khosima Hidayati, Yasmiwar Susilawati and Ahmad Muhtad, 2020) (Duarte, Francisco and Perez-Vizcaino, 2014).

Pada penelitian Hasimun 2020, aterosklerosis dapat mengakibatkan tekanan darah tinggi dengan melihat kekakuan arteri akibat plak pada tikus diabetes melitus. Hewan uji diberikan pakan tinggi fruktosa sehingga tikus mengalami diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan komplikasi kerusakan ginjal dan dapat disertai dengan hiperlipidemia yang akan memperparah tekanan darah pada tikus sehingga dilakukan terapi dengan pakan *Nori Carica papaya* yang mampu menurunkan kadar glukosa dan lemak dalam darah. Senyawa yang peran dalam aktivitas ini adalah saponin, tekanan darah tinggi dalam waktu yang lama dapat mengakibatkan aterosklerosis hal ini dapat diperparah dengan resistensi insulin dan tinggi kadar lemak dalam darah yang dialami tikus, dengan menggunakan *Carica Papaya* mengobati aterosklerosis dan menurunkan tekanan darah pada penderitanya (Puspitasari and Nadhirah, 2020).

Pada penelitian lain mengenai kemampuan antioksidan pada tikus dislipidemia, saponin terbukti efektif membantu menurunkan kadar lipid yang terkandung dalam darah sehingga menurunkan kecepatan gelombang pulsa yang dihasilkan oleh pembuluh darah (Elekofehinti *et al.*, 2013). Selain saponin senyawa yang mampu menurunkan risiko aterosklerosis adalah alkaloid,

senyawa ini bekerja sebagai antioksidan dengan mekanisme kerja donor ion hidrogen dan menghambat aktivitas enzim lipase pada pankreas sehingga sekresi lemak pada fezes meningkat dan penyerapan lemak oleh hati terganggu yang akhirnya tidak dapat diubah menjadi kolesterol sehingga tidak terjadinya penumpukan lemak pada pembuluh darah (Artha, Mustika and Sulistyawati, 2017). Pada penelitian lain diketahui bahwa saponin memiliki peran menghambat produksi renin yang dikeluarkan oleh sel granular. Saponin pada sampel ginjal menunjukkan efek renoprotektif melalui penghambat renin-angiotensin-aldosteron system intrarenal, paparan saponin dalam jangka waktu yang lama menghasilkan akumulasi saponin pada dinding pembuluh darah yang memiliki potensi masuk dalam sel granular arteriol aferen sebagai tempat produksi renin (Chen *et al.*, 2013).

Pada penelitian lain diketahui bahwa secara spesifik saponin memiliki aktivitas diuresis, ini berkaitan dengan saponin dapat merangsang vasodilatasi dan menghambat penyerapan kembali cairan dan elektrolit pada tubulus ginjal. Saponin memiliki sifat hemolitik, mempengaruhi permeabilitas membran dan memodulasi sekresi natrium pada ginjal (Hakim, Sivak and Kaukhova, 2021). Senyawa saponin banyak ditemukan pada bagian akar, daun dan kulit tumbuhan *Carica papaya* (Tita Khosima Hidayati, Yasmiwar Susilawati and Ahmad Muhtad, 2020). Senyawa yang memiliki peranan yang sama adalah alkaloid dan kalium, alkaloid bekerja pada tubulus dengan meningkatkan sekresi natrium dan klorida melalui urine sehingga volume darah tidak bertambah dan tekanan darah menurun (Anas and Naimi Hatimah Amalia, 2018). Mekanisme ini didapatkan pada biji pepaya seperti yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya (Isnania, Fatimawali and Frenly Wehantouw, 2014). Senyawa alkaloid terdapat pada akar, kulit, daun dan biji tumbuhan *Carica papaya* (Tita Khosima Hidayati, Yasmiwar Susilawati and Ahmad Muhtad, 2020).

Senyawa kalium sudah dikenal secara umum sebagai mineral yang sangat efektif menurunkan tekanan darah dengan mekanisme diuresis. Kadar kalium pada daun adalah mineral terbanyak yang dimiliki oleh *Carica papaya*, pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kadar kalium pada daun sebesar 534 mg dan lebih banyak di bandingkan buah dan biji (Santana *et al.*, 2019). Kalium memiliki peran menurunkan kadar natrium, klorida, kalsium dan air dalam ekstraseluler dengan mengeluarkan melalui urine sehingga tekanan darah menurun. Bila kadar

natrium, klorida, Kalsium dan air meningkat pada cairan ekstraseluler maka akan di edarkan kembali dalam pembuluh darah (Tubulus ginjal), Ca+ masuk dalam intraseluler jantung akan mengaktifkan myosin dan akan berikatan dengan aktin sehingga mengakibatkan kontraksi otot polos (jantung) dan tekanan darah meningkat, apabila Natrium di dalam ekstraseluler meningkat maka kelenjar hipofisis akan mensekresikan ADH/bersifat antidiuretik sehingga ginjal tetap mempertahankan cairan untuk diserap kembali yang akhirnya cairan ekstraseluler meningkat dan volume darah meningkat, hal ini menyebabkan jantung memompa lebih keras volume darah melalui pembuluh darah dan tekanan darah meningkat (Puspita Anggraini, Rusdi and Ermita Ibrahim Ilyas, 2016).

Mekanisme kerja kalium sama dengan mekanisme kerja obat diuretik yakni membantu ginjal mengeluarkan cairan dalam urine, selain itu kalium bekerja dengan menghambat pelepasan renin dan mengatur saraf pusat dan perifer untuk menurunkan tekanan darah, kalium bekerja dengan menurunkan pelepasan tromboksan yang dilepaskan oleh pembuluh darah yang rusak akibat tekanan darah tinggi sehingga terjadi pelebaran pembuluh darah dengan demikian tekanan darah menurun (Mulyasari and Septiar Pontang, 2017). Senyawa kalium terdapat pada akar, daun dan buah tumbuhan *Carica papaya* (Roni, Maesaroh, and Marliani 2019).

KESIMPULAN

Carica papaya memiliki aktivitas yang baik dalam pengobatan komplementer hipertensi dan memiliki kemampuan dalam pengobatan aterosklerosis yang dapat mengakibatkan hipertensi berkepanjangan hingga stroke yang dapat membahayakan hidup seseorang.

Antihipertensi dari *Carica papaya* memiliki senyawa aktif seperti Saponin, alkaloid, flavonoid, kuersetin dan kalium yang berperan sebagai *ACE Inhibitor*, diuretik dan vasodilatasi dengan pengujian secara *In vivo*, *Ex vivo* dan *quasi experiment* pada bagian tumbuhan tertentu maupun secara herba. Penelitian lebih dalam dan spesifik diperlukan terkait senyawa aktif secara khusus agar pendalaman potensi dari *Carica papaya* menjadi potensi besar pengobatan komplementer yang baik.

SARAN

Perlunya penelitian lebih dalam terkait kemampuan antihipertensi pada *Carica papaya* dengan penelitan secara *ex vivo* menggunakan fraksi-fraksi dari metabolit sekunder yang ada agar memastikan kemampuan tersebut secara ilmiah dan pengembangan pada bidang farmasetik untuk mendapatkan produk yang murah dan mudah diakses bagi seluruh masyarakat Indonesia. Perlunya penelitian lebih lanjut mengenai kemampuan dengan mekanisme *Calcium Channel Bloker* dan *Angiotensi Receptor Bloker* untuk mengetahui lebih lanjut kemampuan *Carica papaya* untuk pengobatan komplamenter hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhila, S. and Vijayalakshmi, N.G. (2015) "Phytochemical Studies On Carica Papaya Leaf Juice," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), p. 880. Available at: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(2\).880-83](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(2).880-83).
- Akmarawita Kadir (2016) "Hubungan Patofisiologi Hipertensi Dan Hipertensi Renal," *Imiah Kedokteran*, 5(1), pp. 15–23.
- Anas, Y. and Naimi Hatimah Amalia (2018) "Efek Antihipertensi Ekstrak Etanol Kombinasi Rambut dan Biji Jagung (*Zea mays* L.) pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Monosodium Glutamat," *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*, 15(1), pp. 29–36. Available at: www.unwahas.ac.id/publikasiilmiah/index.php/ilmufarmasidanfarmasiklinik.
- Artha, C., Mustika, A. and Sulistyawati, S.W. (2017) "Pengaruh Ekstrak Daun Singawalang Terhadap Kadar LDL Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia," *eJurnal Kedokteran Indonesia*, 5(2), pp. 105–109. Available at: <https://doi.org/10.23886/ejki.5.7151>.
- Astutik, P., Wirjatmadi, B. and Adriani, M. (2013) "Peranan kadar nitrit oksida (NO) darah dan asupan lemak pada pasien hipertensi dan tidak hipertensi The role levels of blood nitric oxide (NO) and fat intake in patients with hypertension and non hypertension," *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 10(2).
- Brasil, G.A. lexandre *et al.* (2014) "Antihypertensive effect of Carica papaya via a reduction in ACE activity and improved baroreflex," *Planta medica*, 80(17), pp. 1580–1587. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383122>.
- Carvalho, F.A. and Renner, S.S. (2014) "The phylogeny of the Caricaceae," *Genetics and Genomics of Papaya*, pp. 81–92. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8087-7_5.
- Chen, M. *et al.* (2013) "Protective effects of saponin on a hypertension target organ in spontaneously hypertensive rats," *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5(2), pp. 429–432. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2012.856>.
- Duarte, J., Francisco, V. and Perez-Vizcaino, F. (2014) "Modulation of nitric oxide by flavonoids," *Food and Function*. Royal Society of Chemistry, pp. 1653–1668. Available at: <https://doi.org/10.1039/c4fo00144c>.
- Elekofehinti, O.O. *et al.* (2013) "Hypoglycemic, antioxidative and antihyperlipidemic effects of saponins from Solanum anguivi Lam. fruits in alloxan-induced diabetic rats," *South African Journal of Botany*, 88, pp. 56–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2013.04.010>.
- Elisa, N., Anggoro, A.B. and Indriyanti, E. (2021) "Aktivitas Antihipertensi Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Daun Avokad (*Persea americana* Mill) pada Tikus Jantan dengan Parameter Sistolik dan Diastolik," *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(2), p. 145. Available at: <https://doi.org/10.35799/jis.v21i2.35625>.
- Hakim, E.M., Sivak, K. v. and Kaukhova, I.E. (2021) "Evaluation of the diuretic effect of crude ethanol and saponin-rich extracts of *Herniaria glabra* L. in rats," *Journal of Ethnopharmacology*, 273. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113942>.
- Hasimun, P., Sulaeman, A. and Maharani, I.D.P. (2020) "Supplementation of Carica papaya Leaves (*Carica papaya* L.) in Nori preparation Reduced Blood Pressure and Arterial Stiffness on Hypertensive Animal Model," *Journal of Young Pharmacists*, 12(1), pp. 63–66. Available at: <https://doi.org/10.5530/jyp.2020.12.12>.
- Ilma Arifa, S. *et al.* (2017) "Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Ginjal Kronik Pada Penderita Hipertensi Di Indonesia Factors Associated with Chronic Kidney Disease Incidence among Patients with Hypertension in Indonesia," *Jurnal MKMI*, 13(4).

- Isnania, Fatimawali and Frenly Wehantouw (2014) “Aktivitas Diuretik Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*),” *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 3(3).
- James, P.A. *et al.* (2014) “2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8),” *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 507–520. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.
- Karunamoorthi, K. *et al.* (2014) “Papaya: A gifted nutraceutical plant - a critical review of recent human health research,” *TANG [HUMANITAS MEDICINE]*, 4(1), pp. 2.1-2.17. Available at: <https://doi.org/10.5667/tang.2013.0028>.
- Kementerian Kesehatan RI (2018) *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta. Available at: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf (Accessed: February 20, 2022).
- Mulyasari, I. and Septiar Pontang, G. (2017) “The Correlation Between Fat Intake, Fiber, Potassium, Sodium, And The Frequency Of Consuming Fried Food With Hypertension In Men Aged 40-50 Years Old In Gedanganak Village East Ungaran Semarang Regency,” *Jurnal Gizi Dan Kesehatan*, 9(Vol 9 No 22 (2017): Jurnal Gizi Dan Kesehatan), pp. 166–177. Available at: <http://jurnalgizi.unw.ac.id/index.php/JGK/article/view/204/160> (Accessed: February 22, 2022).
- Nafiu, A.B. *et al.* (2018) “Papaya (*Carica papaya L.*, Pawpaw),” *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, pp. 335–359. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00048-5>.
- Ojo, O A *et al.* (2017) “Aqueous Extract Of *Carica Papaya Linn* Roots Halts Sodium Arsenite-Induced Renal Inflammation Through Inhibiting Adenosine Deaminase, 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, C-Reactive Protein And Inducible Nitric Oxide Synthase Activity,” / *Ser J Exp Clin Res*, 46(4), pp. 323–330. Available at: <https://doi.org/10.1515/SJECR-2017-0029>.
- Puspita Anggraini, Rusdi and Ermita Ibrahim Ilyas (2016) “Kadar Na⁺, K⁺, Cl⁻, Dan Kalsium Total Serum Darah Serta Hubungannya Dengan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Puspita Anggraini, Rusdi & Ermita Ibrahim Ilyas,” *BIOMA*, 12(1), pp. 50–66. Available at: <https://doi.org/10.21009/Bioma>.
- Puspitasari and Puti Nadhirah (2020) “Hubungan Hipertensi Terhadap Kejadian Stroke Association Between Hypertension and Stroke Artikel info Artikel history,” *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12, pp. 922–926. Available at: <https://doi.org/10.35816/jjiskh.v10i2.435>.
- Ravikant, T. *et al.* (2012) “Antihypertensive effect of Ethanolic Extract of Indian *Carica papaya* l. Root bark (*caricaceae*) in Renal Artery Occluded Hypertensive Rats,” *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(3), pp. 20–23. Available at: www.ijpcr.com.
- Roni, A., Maesaroh, M. and Marliani, L. (2019) “Aktivitas Antibakteri Biji, Kulit Dan Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Aureus*,” *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(1), p. 29. Available at: <https://doi.org/10.26874/kjif.v6i1.134>.
- Rustiani, E. and Umi Sa, P. (2020) “Efektivitas Herbal Cair Kombinasi Daun Pepaya dan Kelopak Bunga Rosella Sebagai Antihipertensi Effectiveness of Herbal Liquid Combination of Papaya Leaves Extract and Rosella Flower Petals as Antihypertensive,” *Acta Veterinaria Indonesiana*, 8(1), pp. 10–17. Available at: http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/acta_vetindones.
- S Gadge, M.G.V.S. (2020) “Marvelous plant *Carica papaya Linn*: A herbal therapeutic option,” *Phytopathology*, 9(4), pp. 629–633. Available at: <https://doi.org/10.22271/PHYTO.2020.V9.I4.I.11771>.
- Santana, L.F. *et al.* (2019) “Nutraceutical potential of *carica papaya* in metabolic syndrome,” *Nutrients*, 11(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11071608>.
- Suneja, M. and Sanders, M.L. (2017) “Hypertensive Emergency,” *Medical Clinics of North America*, 101(3), pp. 465–478. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.007>.
- Tita Khosima Hidayati, Yasmiwar Susilawati and Ahmad Muhtad (2020) “Kegiatan Farmakologis Dari Berbagai Bagian *Carica*

- Papaya Linn. Ekstrak: Buah, Daun, Benih, Uap, Kulit Dan Akar,” *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2(3), pp. 211–2026.
- Unger, T. *et al.* (2020) “2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines,” *Hypertension*, 75(6), pp. 1334–1357. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.HA.120.15026>.
- Wahdi, A. *et al.* (2020) “The Effectiveness of Giving Papaya Fruit (*Carica Papaya*) Toward Blood Pressure on Elderly Hypertension Patients,” *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 519(1). Available at: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/519/1/012007>.
- Y.Adam *et al.* (2013) “Diuretic Activity of Roots from *Carica papaya* L. and *Ananas comosus* L.,” *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Res., 23(1),(n^o 32), pp. 163–167. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Zuraini-Ahmad/publication/258566298_Diuretic_Activity_of_Roots_from_Carica_papaya_L_and_Ananas_comosus_L/links/00b7d528ab8b0e4842000000/Diuretic-Activity-of-Roots-from-Carica-papaya-L-and-Ananas-comosus-L.pdf (Accessed: February 20, 2022).
- Yogiraj, V. *et al.* (2014) “*Carica papaya* Linn: An Overview,” *International Journal of Herbal Medicine*, 2(5), pp. 1–8.