

## Turnitin Originality Report

Processed on: 28-Aug-2024 10:50 PM WIB  
 ID: 2439776049  
 Word Count: 4061  
 Submitted: 2

B.5.pdf By syakira mumtaz

Similarity Index

14%

Similarity by Source

Internet Sources: 10%  
 Publications: 9%  
 Student Papers: 2%

1% match (Fauzia Nilam Orienty, Citra Lestari. "PENGARUH EKSTRAK KULIT PISANG AMBON (MUSA PARADISIACA L) TERHADAP JUMLAH SEL INFLAMASI PADA TIKUS PERIODONTITIS", B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah, 2024)

[Fauzia Nilam Orienty, Citra Lestari. "PENGARUH EKSTRAK KULIT PISANG AMBON \(MUSA PARADISIACA L\) TERHADAP JUMLAH SEL INFLAMASI PADA TIKUS PERIODONTITIS", B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah, 2024](#)

1% match (Internet from 21-Jun-2023)

<https://jurnalagrin.net/index.php/agrin/article/download/728/pdf>

1% match (Saurabh Pandey, Carina Walpole, Paul N. Shaw, Peter J. Cabot, Amitha K. Hewavitharana, Jyotsna Batra. "Bio-Guided Fractionation of Papaya Leaf Juice for Delineating the Components Responsible for the Selective Anti-proliferative Effects on Prostate Cancer Cells", *Frontiers in Pharmacology*, 2018)

[Saurabh Pandey, Carina Walpole, Paul N. Shaw, Peter J. Cabot, Amitha K. Hewavitharana, Jyotsna Batra. "Bio-Guided Fractionation of Papaya Leaf Juice for Delineating the Components Responsible for the Selective Anti-proliferative Effects on Prostate Cancer Cells", \*Frontiers in Pharmacology\*, 2018](#)

1% match (Internet from 24-Sep-2022)

<https://ir.vanderbilt.edu/bitstream/handle/1803/17361/STEENWYK-DISSERTATION-2022.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

1% match (Misgiati - Misgiati. "POTENSI EKSTRAK N-HEKSAN, DIKLOROMETANA, ETIL ASETAT, DAN ETANOL 70% JAMUR DEWA (Agaricus blazei Murill) TERHADAP SEL MCF-7", *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2022)

[Misgiati - Misgiati. "POTENSI EKSTRAK N-HEKSAN, DIKLOROMETANA, ETIL ASETAT, DAN ETANOL 70% JAMUR DEWA \(Agaricus blazei Murill\) TERHADAP SEL MCF-7", \*Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia\*, 2022](#)

1% match (Internet from 01-Nov-2021)

<https://jateng.tribunnews.com/2021/02/08/hartopo-antusias-divaksin-tahap-kedua>

< 1% match (Internet from 22-Jul-2024)

<https://phcogj.com/sites/default/files/PharmacognJ-16-3-545.pdf>

< 1% match (Internet from 25-Jan-2022)

<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/11112/1/44684.pdf>

< 1% match (Internet from 13-Oct-2023)

<https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/106801/1/Loukas-I-2023-PhD-Thesis.pdf>

< 1% match (publications)

[Muthmainah, Hanik Badriyah Hidayati, Budi Yanti. "Improving Health for Better Future Life: Strengthening from Basic Science to Clinical Research", CRC Press, 2023](#)

< 1% match (Rusita Fitriani, Rini Widiati, Tri Anggraeni Kusumastuti. "Penilaian Ekonomi Integrasi Sumberdaya Lokal Tanaman dan Kambing Peranakan Ettawa di Jawa Tengah", *JURNAL TRITON*, 2023)

[Rusita Fitriani, Rini Widiati, Tri Anggraeni Kusumastuti. "Penilaian Ekonomi Integrasi Sumberdaya Lokal Tanaman dan Kambing Peranakan Ettawa di Jawa Tengah", \*JURNAL TRITON\*, 2023](#)

< 1% match (Internet from 04-Nov-2021)

<https://ojs.unm.ac.id/pir/article/download/21539/11220>

< 1% match (publications)

[Dilip Ghosh, Prasad Thakurdesai. "Fenugreek - Traditional and Modern Medicinal Uses", CRC Press, 2022](#)

< 1% match (Internet from 01-May-2024)

<http://bddt-dev.sc.usp.br/server7.6/api/core/bitstreams/324e9c5e-c0ce-461b-b0d2-69c908d17f9a/content>

< 1% match (Internet from 09-May-2024)

<https://iris.unicampania.it/handle/11591/373233>

< 1% match (Internet from 15-Jun-2020)

<http://selahukh.blogspot.com/2013/11/pola-hidup-sehat-cegah-ancaman-kanker.html>

< 1% match (Silvia Nuruddani. "Pengalaman Keluarga Sebagai Caregiver Pasien Skizofrenia : Systematic Review", *Jurnal Kesehatan*, 2021)

[Silvia Nuruddani. "Pengalaman Keluarga Sebagai Caregiver Pasien Skizofrenia : Systematic Review", \*Jurnal Kesehatan\*, 2021](#)

< 1% match (Internet from 07-Jan-2024)

<https://ebin.pub/natural-products-in-vector-borne-disease-management-0323919421-9780323919425.html>

< 1% match (Internet from 03-Apr-2024)

<https://eeite2023.hmu.gr/wp-content/uploads/EEITE2023-Proceedings.pdf>

< 1% match (Internet from 29-Jun-2018)

<https://media.neliti.com/media/publications/153897-ID-pengaruh-stres-kerja-disiplin-kerja-dan.pdf>

< 1% match (Internet from 29-Jul-2023)

<http://repositori.usu.ac.id:8080/handle/123456789/26463?show=full>

< 1% match (Internet from 06-Oct-2022)

[http://repository.ub.ac.id/id/eprint/151263/1/CITRA\\_AULIA\\_E.-SKRIPSI.pdf](http://repository.ub.ac.id/id/eprint/151263/1/CITRA_AULIA_E.-SKRIPSI.pdf)

< 1% match (Internet from 20-Sep-2021)

<https://123dok.com/document/q5n3jv7q-bab-tinjauan-pustaka-tumor-paru-berasal-dimana-kelainan.html>

< 1% match (Diah Andriana. "PENGARUH FRAKSI AIR EKSTRAK RIMPANG TEMU MANGGA TERHADAP EKSPRESI Ki67 PADA GALUR SEL KARSINOMA KOLON HT-29", Jurnal Ilmiah Kesehatan Media Husada, 2015)

[Diah Andriana. "PENGARUH FRAKSI AIR EKSTRAK RIMPANG TEMU MANGGA TERHADAP EKSPRESI Ki67 PADA GALUR SEL KARSINOMA KOLON HT-29", Jurnal Ilmiah Kesehatan Media Husada, 2015](#)

< 1% match (Mohamad Gazali, Nurjanah, Nabila Ukhty, Muhammad Nurdin, Zuriat. "Skrining Senyawa Bioaktif Daun Perepat (Sonneratia alba J.E. Smith) sebagai Antioksidan asal Pesisir Kuala Bubon Aceh Barat", Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia, 2020)

[Mohamad Gazali, Nurjanah, Nabila Ukhty, Muhammad Nurdin, Zuriat. "Skrining Senyawa Bioaktif Daun Perepat \(Sonneratia alba J.E. Smith\) sebagai Antioksidan asal Pesisir Kuala Bubon Aceh Barat", Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia, 2020](#)

< 1% match (Timothy Omara, Mark Peter Odero, Samuel Baker Obakiro. "Medicinal plants used for treating cancer in Kenya: an ethnopharmacological overview", Bulletin of the National Research Centre, 2022)

[Timothy Omara, Mark Peter Odero, Samuel Baker Obakiro. "Medicinal plants used for treating cancer in Kenya: an ethnopharmacological overview", Bulletin of the National Research Centre, 2022](#)

< 1% match (Internet from 06-Aug-2024)

<https://hellosehat.com/nutrisi/fakta-gizi/manfaat-daun-pepaya-kesehatan/>

< 1% match ( )

[Budi Setiadi Daryono, Ganies Riza Aristya Aisha Rizky Rahmawati. "Deteksi Gen Ketahanan Terhadap Gsb-4 \(Gummy Stem Blight\) pada Tanaman Melon \(Cucumis Melo L.\)", Universitas Atma Jaya Yogyakarta, 2017](#)

< 1% match (Internet from 04-Feb-2021)

[https://www.researchgate.net/publication/325224432\\_Penentuan\\_Total\\_Kadar\\_Fenol\\_dari\\_Daun\\_Kersen\\_Segar\\_Kering\\_dan\\_Rontok\\_Muntingia](https://www.researchgate.net/publication/325224432_Penentuan_Total_Kadar_Fenol_dari_Daun_Kersen_Segar_Kering_dan_Rontok_Muntingia)

< 1% match (Rebecca A. Haber, Reicelle D. Garcia, Jamie N. Hernandez, Sarah Jamieson, Arijit Mondal, Anupam Bishayee. "Papaya (L.) for cancer prevention: Progress and promise", Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022)

[Rebecca A. Haber, Reicelle D. Garcia, Jamie N. Hernandez, Sarah Jamieson, Arijit Mondal, Anupam Bishayee. "Papaya \(L.\) for cancer prevention: Progress and promise", Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022](#)

< 1% match ( )

[Amalia, Putri Khilda, Dr. Haryoto, M.Sc. "Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus \(Typonium flagelliforme L.\), Kemangi \(Ocimum sanctum L.\), Dan Pepaya \(Carica papaya L.\) Terhadap Sel MCF-7", 2017](#)

Submitted Revised Accepted Published : 19 Januari 2023 : 21 Maret 2023 Generics : Journal of Research in Pharmacy : 3 April 2023 Vol 3, Edisi 1, Tahun 2023 : 14 April 2023 e-ISSN : 2774-9967 [REVIEW ARTIKEL : POTENSI DAUN PEPAYA \(Carica papaya L.\) SEBAGAI ANTIKANKER](#) Article Review : Potential of Papaya Leaves (Carica papaya L.) as Anticancer Aisyah Muthiah Rahmawati1, Khairul Anam1\*, Widyandani Sasikiran1 1Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro \*Corresponding author : [k.anam@live.undip.ac.id](mailto:k.anam@live.undip.ac.id) ABSTRAK Pada tahun 2020, kanker menjadi penyebab kematian utama di dunia dan dalam kurung 5 tahun prevalensi kanker mengalami peningkatan di Indonesia. Kekurangan dari terapi kanker yaitu kurangnya selektif dalam mematikan sel kanker, sehingga dapat mematikan sel sehat maka dari itu pasien dapat merasakan efek samping yang cukup signifikan. Oleh karena itu, telah diteliti pencarian terapi alternatif dari daun pepaya. Tujuan dari artikel ini adalah mengetahui potensi daun pepaya sebagai antikanker. Artikel ilmiah yang dipublikasi 2010 – 2021 dari 2 database (Scopus dan PubMed) ditelaah dan didapatkan 38 artikel. Daun pepaya diketahui mengandung kandungan senyawa flavonoid, fenolat, steroid, alkaloid, terpenoid, fenolat, karotenoid, tannin, saponin, asam lemak, glikosida, glikosinolat, dan klorofil. Daun pepaya juga diketahui memiliki aktivitas antikanker terhadap kanker kulit, payudara, hepar, paru, pankreas, serviks, prostat, ovarium, mesothelioma, dan darah. Aktivitas antikanker daun pepaya dipengaruhi oleh karakteristik sel dan sampel uji. Pemilihan sel uji memengaruhi pengujian antiproliferasi, yaitu dengan doubling time yang singkat maka potensi antiproliferasi lebih tinggi. Kandungan senyawa pada daun pepaya memengaruhi aktivitas antikanker, dan perolehannya sangat berhubungan dengan pemilihan pelarut dan teknik ekstraksi yang tepat. Sistem penghantaran sampel dengan nanopartikel yang diformulasikan dengan daun pepaya juga membantu meningkatkan bioavailabilitas dari ekstrak daun pepaya, sehingga potensi antikanker meningkat. Kata Kunci: antiproliferasi, nanopartikel, doubling time, skrining fitokimia ABSTRACT In 2020, cancer is the main cause of death in the world and within 5 years the prevalence has increased in Indonesia. The disadvantage of cancer therapy is less selective on killing cancer cells, so that it can kill healthy cells hence patients can experience significant side effects. Therefore, the search for alternative therapies from papaya leaves has been investigated. The purpose of this article is to determine the potential of papaya leaves as anticancer. Scientific articles published from 2010 to 2021 from 2 databases (Scopus and PubMed) were reviewed and 38 articles were obtained in this article. Papaya leaves are known to contain flavonoid compounds, phenolics, steroids, alkaloids, terpenoids, phenolics, carotenoids, tannins, saponins, fatty acids, glycosides, glycosinates, and chlorophyll. Papaya leaves also known to have anticancer activity against skin, breast, liver, lung, pancreatic, cervical, prostate, ovarian, mesothelioma, and blood cancers. Anticancer activity from papaya leaves was affected by cell characteristics and test samples. The selection of test cells affects the antiproliferative test, the shorter the doubling time, the higher the antiproliferative potential. The content of compounds in papaya leaves affects anticancer activity, also the recovery is closely related to the proper selection of solvent and extraction technique. The sample delivery system with nanoparticles formulated with papaya leaves also helps increase the bioavailability, thereby increasing its anticancer potential. Keywords: antiproliferative, nanoparticle, doubling time, phytochemical screening PENDAHULUAN Pada tahun 2020, angka insiden baru kanker mencapai 19.292.789 dan angka kematiannya mencapai 9.958.133 di dunia (Sung et al., 2021). Dalam kurun 5 tahun terjadi peningkatan prevalensi kanker dari 1,4% menjadi 1,49% di Indonesia. Pada tahun 2018, kejadian kanker payudara di Indonesia menduduki peringkat pertama pada perempuan, sedangkan kanker paru-paru pada laki-laki (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh tidak terkendalinya pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal ke bagian organ tubuh lain. Kanker dapat disebabkan oleh pola makan, gaya hidup, konsumsi alkohol berlebihan dan paparan

karsinogenik yang berlebihan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Patogenesis dari semua jenis kanker umumnya sama, yaitu dimediasi [oleh aktivitas onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor](#) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Terapi kanker sudah banyak yang diterapkan dan salah satunya adalah kemoterapi yaitu membunuh sel kanker dengan cara menghambat proliferasi sel, akan tetapi terapi tersebut kurang selektif dalam mematakannya maka pasien [merasakan efek samping yang signifikan. Oleh karena itu](#), terciptanya minat dalam mengembangkan terapi alternatif dari tanaman yang [salah satunya adalah daun pepaya. Carica papaya L. adalah](#) anggota keluarga Caricaceae. Sejak dahulu, tanaman pepaya sudah dikenal akan kandungan dan khasiatnya (Morton, 1987). Bagian tanaman pepaya yang paling sering dan mudah digunakan yaitu daunnya. Daun pepaya diketahui akan kandungannya seperti alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, triterpenoid dan beberapa senyawa volatil (Alara [et al., 2020](#) ; Princely [et al., 2020](#)). Selain itu, daun pepaya dimanfaatkan sebagai antikanker terhadap kanker payudara, pankreas, prostat, kulit, paru, serviks (Otsuki [et al., 2010](#); Nguyen [et al., 2015](#); Pandey [et al., 2017](#), 2018; Khaw [et al., 2020](#); Xavier [et al., 2020](#); Singh [et al., 2021](#)). Aktivitas antikanker dari daun pepaya juga dipengaruhi oleh karakteristik sel dan sampel uji. Studi yang telah dipublikasi mengenai kandungan kimia, mekanisme kerja antikanker daun pepaya, dan faktor yang mempengaruhi efek antikanker dikumpulkan dan disajikan sebagai topik yang dibahas dalam article review ini. METODE PENELITIAN Data yang digunakan pada penulisan artikel ini yaitu pengumpulan dari tahun 2010 – 2021 pada database Scopus dan PubMed. Penelusuran artikel menggunakan kata kunci "anticancer AND carica papaya leaf", "antiproliferative AND carica papaya leaf", "cytotoxic AND carica papaya leaf", "phytochemical screening AND carica papaya leaf". Kriteria inklusi dari article review ini adalah jurnal berbahasa Inggris, jurnal yang dipublikasi adalah pada tahun 2010 – 2021, sampel yang digunakan adalah daun pepaya. Artikel yang membahas kandungan kimia, dan artikel yang membahas aktivitas dan mekanisme antikanker daun pepaya, serta artikel tersedia dalam bentuk full text. Kriteria eksklusi dari article review ini yaitu sampel yang digunakan adalah kombinasi dengan daun tanaman lain serta artikel dalam bentuk skripsi dan review artikel. Artikel yang teridentifikasi melalui pencarian di database (n = 120) Artikel yang sama dikeluarkan (n = 93) [Artikel yang dikeluarkan \(n = 25\) Artikel](#) setelah diskrining (n = 68) [Artikel yang terpilih \(n = 38\) Artikel yang dikeluarkan \(n = 30\)](#), dengan alasan: ? review artikel: 10 ? kombinasi sampel: 1 ? dipublikasikan < tahun 2020: 2 ? tidak tersedia full text: 12 ? sampel selain daun pepaya : 5 Gambar 1. Diagram Alir Seleksi Artikel [HASIL DAN PEMBAHASAN Berdasarkan Gambar 1, diketahui bahwa](#) hasil pencarian artikel awal dari database (Scopus dan PubMed) yaitu sebanyak 120 artikel. Total hasil artikel setelah melalui beberapa tahap skrining artikel adalah sebanyak 38 [artikel. Potensi Daun Pepaya \(Carica papaya L.\) sebagai Antikanker](#). Senyawa [metabolit sekunder yang ditemukan pada](#) daun pepaya adalah [senyawa golongan](#) flavonoid, fenolat, steroid, [alkaloid](#), terpenoid, fenolat, karotenoid, tanin, saponin, asam lemak, glikosida, glikosinolat, dan klorofil. Golongan senyawa yang diprediksi bertanggung jawab dalam mekanisme antikanker adalah fenolat, flavonoid (Nguyen [et al., 2015](#)), fitosterol (Khaw [et al., 2020](#)), karoten, asam askorbat (Maisarah, Asmah and Fauziah, 2014), alkaloid, tannin (Xavier [et al., 2020](#)), saponin (Vuong [et al., 2015](#)), dan pheophirbide A (Nguyen [et al., 2016](#)). Daun pepaya memiliki aktivitas sitotoksik ((Otsuki [et al., 2010](#); Nguyen [et al., 2015](#), 2016; Vuong [et al., 2015](#); Muthukumar [et al., 2016](#); Puspitasari and Peristiowati, 2016; Pandey [et al., 2017](#); Khaw [et al., 2020](#)), menginduksi apoptosis sel kanker (Otsuki [et al., 2010](#); Puspitasari and Peristiowati, 2016; Zuhrotun Nisa [et al., 2017](#); Khaw [et al., 2020](#); Xavier [et al., 2020](#); Devanesan [et al., 2021](#); Singh [et al., 2021](#)), menghambat proliferasi (Nguyen, Bos and Massague, 2009; Otsuki [et al., 2010](#); Nguyen [et al., 2015](#), 2016; Puspitasari and Peristiowati, 2016; Zuhrotun Nisa [et al., 2017](#); Pandey [et al., 2017](#), 2018; Xavier [et al., 2020](#); Devanesan [et al., 2021](#); Singh [et al., 2021](#)) dan migrasi sel kanker (Pandey [et al., 2017](#); Xavier [et al., 2020](#)). Mekanisme antikanker dari daun pepaya yaitu menginduksi cell cycle arrest, apoptosis, menghambat migrasi dan adhesi sel kanker. Mekanisme antikanker daun pepaya yaitu melalui intervensi proses siklus sel kanker. Terdapat 4 fase pada siklus sel, yaitu fase G1, S, G2, dan M, kemudian pada masing-masing fase terdapat checkpoint yaitu sebagai gerbang penentuan kelayakan sel untuk lanjut ke fase berikutnya (Pucci, Kasten and Giordano, 2000; Bradford and Atif, 2007). Checkpoint diatur oleh 2 protein yaitu cyclin dan cdk (cyclin-dependant kinase), protein tersebut akan berikatan sehingga menghasilkan sinyal untuk sel lolos ke fase berikutnya. Apabila terjadi kerusakan sel, maka siklus sel akan terhenti sementara untuk memperbaikinya yang biasa disebut cell cycle arrest. Induksi cell cycle arrest dapat mencegah terjadinya proliferasi sel abnormal, dan hal ini digunakan sebagai mekanisme antikanker dari daun pepaya. Daun pepaya menginduksi cell cycle arrest di fase G1, S, G2/M pada sel kanker prostat (sel PC-3 dan LNCaP) (Pandey [et al., 2017](#)), dan hepar (sel HepG2). Daun pepaya dapat meningkatkan jumlah p21 dan p27 (CDK inhibitor) dan penurunan jumlah cyclin D1, sehingga mengurangi adanya ikatan cyclin/CDK, maka dapat menghambat sel kanker untuk lolos ke fase berikutnya (Pucci, Kasten and Giordano, 2000; Singh [et al., 2021](#)). Akan tetapi apabila sel terlalu rusak untuk memperbaiki maka sel akan menginisiasi melakukan bunuh diri (apoptosis) (Barnum and O'Connell, 2014). Kematian sel adalah proses untuk mematikan sel yang rusak. Salah satu jenis kematian sel yaitu apoptosis. Apoptosis adalah kematian sel terprogram dan dapat bekerja sebagai homeostasis dan pertahanan sistem imun (Elmore, 2007). Mekanisme apoptosis dapat melalui 2 jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik. Kedua mekanisme tersebut diinisiasi oleh protein caspase. Pengaturan terjadinya apoptosis pada jalur intrinsik dilakukan oleh famili protein Bcl-2 yang bersifat anti-apoptosis serta pro-apoptosis (Elmore, 2007). Penginduksian apoptosis ini dimanfaatkan dalam mekanisme antikanker dari daun pepaya. Daun pepaya memiliki aktivitas induksi apoptosis terhadap sel kanker darah (sel Jurkat) (Otsuki [et al., 2010](#)), kanker prostat (sel DU145) (Singh [et al., 2021](#)), payudara (MCF-7) (Zuhrotun Nisa [et al., 2017](#); Xavier [et al., 2020](#); Devanesan [et al., 2021](#)) dan hepar (sel HepG2) (Devanesan [et al., 2021](#)) melalui jalur intrinsik. Induksi apoptosis oleh daun pepaya dilakukan dengan cara meningkatkan protein caspase (Pro-caspase 9, caspase 3), dan protein pro-apoptotik (PARP, Bax), serta menurunkan jumlah protein anti-apoptotik BCL-2 (Devanesan [et al., 2021](#)). Namun, apabila perbaikan sel dan kerja apoptosis belum berhasil, maka kemungkinan sel kanker akan bermigrasi ke jaringan sekitarnya (Nguyen, Bos and Massague, 2009). Interaksi sel-sel dan sel-ECM (extracellular matrix) atau disebut adhesi sel berfungsi sebagai pertahanan struktur jaringan serta memberi pensinyalan sel untuk melakukan migrasi sel. Migrasi sel berperan dalam proses homeostasis, seperti meningkatkan respon imun dan perbaikan jaringan yang cedera, selain itu juga berkontribusi pada beberapa proses patologis, termasuk pembentukan tumor dan metastasis (Horwitz and Webb, 2003). Penghambatan adhesi dan migrasi sel menjadi mekanisme antikanker dari daun pepaya. [Daun pepaya berpotensi untuk menghambat migrasi sel](#) MCF-7 (kanker payudara) dan PC-3 (hepar) serta terdapat efek anti-adhesi terhadap sel PC-3 (kanker hepar) dengan konsentrasi non-toksik. Daun pepaya menunjukkan potensi menghambat migrasi sel dengan hasil rekolonisasi kurang dari 100% (Pandey [et al., 2017](#); Xavier [et al., 2020](#)). Daun pepaya juga dapat menghambat terjadinya adhesi sel PC-3 (kanker hepar) dengan mengurangi jumlah ECM (kolagen tipe I dan fibronectin) (Pandey [et al., 2017](#)). Tabel 1. Aktivitas Antikanker Daun Pepaya Berdasarkan Faktor Pemilihan Sel Uji Target Sel Hasil Referensi Sel SCC25 Viabilitas sel : 2% Khaw, [et al., 2020](#) Sel A431 Viabilitas sel : 64% Singh, [et al., 2021](#) Sel A549 Viabilitas sel : 71% Singh, [et al., 2021](#) Sel DU145 Viabilitas sel : 26% Singh, [et al., 2021](#) Sel MCF-7 Viabilitas sel : 30% Muthukumar, [et al., 2016](#) Sel HepG2 Viabilitas sel : 30% Muthukumar, [et al., 2016](#) Sel SCC25 IC50 : 40,14 [µg/mL Nguyen, et al., 2015 Sel MCF-7 IC50 : 120 µg/mL Xavier, et al., 2020 Sel MCF-7 IC50 : 1319,25 µg/mL Nisa, et al., 2017 Sel MCF-7 IC50 : > 200 µg/mL Maisarah, et al., 2014 sel MDA-MB-231 IC50 : 194,3 µg/mL Maisarah, et al., 2014](#) Faktor yang Mempengaruhi Efek Antikanker Faktor yang mempengaruhi efek antikanker daun pepaya adalah pemilihan sel target dan sampel uji yang digunakan. Karakteristik Sel Uji Tipe kanker dikategorikan berdasarkan dari tempat awal mula munculnya kanker. Tiap sel kanker juga memiliki mutasi gen, faktor epigenetik, serta growth rate yang berbeda-beda (Hoffman, 1999). Pemilihan sel uji merupakan langkah penting untuk uji antiproliferasi karena tidak semua sel memiliki growth rate yang sama. Hal ini bisa menjadi faktor yang membedakan hasil antikanker dari daun pepaya terhadap beberapa lini sel kanker. Berdasarkan Tabel 1, daun pepaya menghambat proliferasi sel kanker terbesar pada sel SCC25 (Khaw [et al., 2020](#)) dibandingkan dengan sel A431, A549, DU145 (Singh [et al., 2021](#)), MCF-7, dan HepG2 (Muthukumar [et al., 2016](#)). Berdasarkan nilai IC50, daun pepaya menghambat proliferasi sel kanker terbesar juga pada sel SCC25 (Nguyen [et al., 2015](#); Khaw [et al., 2020](#)) dibandingkan dengan sel MCF-7 (Maisarah, Asmah and Fauziah, 2014; Zuhrotun Nisa [et al., 2017](#); Xavier [et al., 2020](#)), dan sel MDA-MB-231 (Maisarah, Asmah and Fauziah, 2014). Hal ini diprediksi bahwa sel SCC25 baik untuk uji antiproliferasi karena menunjukkan adanya tingkat ekspresi focal adhesion kinase (FAK) yang tinggi. Akan tetapi pada

penelitian lain menyatakan bahwa potensi antiproliferasi dipengaruhi oleh doubling time lini sel (Mertens et al., 2016). Potensi antiproliferasi lebih tinggi pada lini sel yang memiliki doubling time singkat (Mertens et al., 2016). Hal ini dikarenakan dengan semakin singkat doubling time, maka semakin banyak sel yang dihambat proliferasinya. Sel SCC25 menghasilkan doubling time lebih lama yaitu  $\pm 50$  jam (Hollingshead et al., 1995) dibandingkan dengan sel A431 (25 – 31 jam) (Bonner et al., 2009), A549 ( $\pm 22$  jam) (Zunjar et al., 2011), DU145 ( $\pm 34$  jam) (Nugrahaningsih and Yuniastuti, 2014), MCF- 7 ( $\pm 32$  jam) (Baskaran et al., 2012), dan sel HepG2 ( $\pm 25$  jam) (Vuong et al., 2015) dan MDA-MB-231 ( $\pm 25$  jam) (Maisarah, Asmah and Fauziah, 2014). Oleh karena itu, masih terdapat faktor lain yang mempengaruhi efek antikanker seperti karakteristik sampel uji, selain itu perlunya penelitian lebih lanjut dengan melakukan perbandingan langsung terhadap beberapa lini sel kanker.

Tabel 2. Aktivitas Antikanker Daun Pepaya Berdasarkan Faktor Pemilihan Pelarut Ekstrak Target Sel (IC50) Referensi Ekstrak semi-polar BPH-1 & PC-3 ( $< 0,02$  mg/mL), LNCaP [Pandey, et al., 2017](#) (0,07 mg/mL) Ekstrak semi-polar BPH-1 ([0,011 mg/mL](#)), [PC-3 \(0,02 Pandey, et al., 2018 mg/mL\)](#), LNCaP ([0,07 mg/mL](#)) Ekstrak polar BPH-1 ([0,77 mg/mL](#)), [PC-3 \(0,76 mg/mL\)](#), Pandey, et al., 2018 LNCaP (0,8 mg/mL). Ekstrak non-polar BPH-1 (0,02 mg/mL), [PC-3 \(0,02 mg/mL\)](#), Pandey, et al., 2018 LNCaP (0,06 mg/mL) Tabel 3. Aktivitas Antikanker Daun Pepaya Berdasarkan Faktor Pemilihan Teknik Ekstraksi Teknik Ekstraksi Target Sel (Viabilitas Sel) Referensi Jus daun pepaya Asam-basa Dekokta Super-critical liquid Sel SCC25 (2%) Sel SCC25 (60%) Sel SCC25 (50%) Khaw [et al., 2020](#) Nguyen [et al., 2015](#) Nguyen [et al., 2016](#) Khaw [et al., 2019](#) Karakteristik Ekstrak Sampel Uji Aktivitas antikanker dari daun pepaya sangat dipengaruhi oleh kandungan senyawa di dalamnya dan untuk memperolehnya sangat dipengaruhi oleh pemilihan pelarut ekstrak, dan teknik ekstraksinya (Pandey, Shaw and Hewavitharana, 2015; Pandey et al., 2017). Berdasarkan Tabel 2, pemilihan pelarut semi polar mampu mengekstraksi kandungan senyawa dari daun pepaya secara optimal dibandingkan dengan pelarut polar dan non-polar karena memiliki respon antikanker terbaik terhadap kanker prostat. Dapat dikatakan bahwa ekstrak semi polar daun pepaya sebagai terapi kanker yang menjanjikan karena menghasilkan nilai IC50  $< 0,02$  mg/mL (Pandey et al., 2017). Hal ini karena pelarut semi- polar dapat menginduksi polaritas pada senyawa non-polar dan juga pada senyawa polar menjadi lebih non-polar, sehingga dapat melarutkan senyawa polar maupun non-polar (Racca and Cauda, 2021). Selain itu, teknik ekstraksi juga dapat mempengaruhi respon antikanker dari daun pepaya. Teknik ekstraksi juga memiliki peran penting dalam perolehan kandungan senyawa dari daun pepaya. Berdasarkan dari Tabel 3, ekstrak berupa jus daun pepaya menunjukkan respon antikanker terbaik terhadap kanker kulit (sel SCC25) (Khaw et al., 2020) dibandingkan dengan ekstrak yang diperoleh dengan teknik ekstraksi asam-basa, dekokta, dan super- critical liquid (Nguyen et al., 2015, 2016; Khaw et al., 2020). Keuntungan ekstrak berupa jus daun pepaya yaitu ekstraksi tanpa menggunakan pelarut dan pemanasan, sehingga kandungan senyawa tidak ada yang hilang. Jus daun pepaya dikeringkan dengan cara liofilisasi (freeze-dryer) untuk menghilangkan air yang terkandung dalam jus (Pandey et al., 2018). Tabel 4. Aktivitas Antikanker Daun Pepaya Berdasarkan Sistem Penghantaran Sampel Jenis Sampel Target Sel (IC50) Referensi Jus daun pepaya Sel MCF-7 ( $> 200$   $\mu$ g/mL) Maisarah, et al., 2014 Ekstrak air daun pepaya Sel MCF-7 (1319,25  $\mu$ g/mL) Nisa, et al., 2016 Bimetalik nanopartikel daun pepaya Sel MCF-7 (120  $\mu$ g/mL) Xavier, et al., 2020 Berdasarkan Tabel 4, penggunaan formulasi nanopartikel daun pepaya memiliki efek antikanker lebih baik dibandingkan dengan sampel dalam bentuk ekstrak. Nilai IC50 dari bimetalik nanopartikel daun pepaya lebih kecil dibandingkan dengan ekstrak air dan jus daun pepaya. Semakin kecil nilai IC50 maka respon antikanker semakin baik (Pandey et al., 2017; Zuhrotun Nisa et al., 2017). Keuntungan dari menggunakan nanopartikel yaitu meningkatkan permeabilitas dan efek retensi terhadap sel kanker, sehingga sampel uji bisa mudah melintasi pembuluh darah tumor dan mengganggu pertumbuhan sel kanker (Racca and Cauda, 2021). Akan tetapi, masih perlu diteliti lebih lanjut yaitu perbandingan efek antikanker secara langsung antara sampel dalam bentuk ekstrak dengan nanopartikel. Terdapat berbagai macam sampel nanopartikel logam lain seperti silver, emas dan platinum nanopartikel yang diformulasikan dengan daun pepaya. Formulasi nanopartikel tersebut menghasilkan efek antikanker yang cukup baik ([Muthukumar et al., 2016](#); [Xavier et al., 2020](#); [Devanesan et al., 2021](#); [Singh et al., 2021](#)). Akan tetapi, masih terdapat limitasi data dan perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui berbagai macam nanopartikel daun pepaya terhadap lini sel kanker yang sama.

SIMPULAN Daun pepaya mengandung senyawa golongan flavonoid, fenolat, steroid, alkaloid, terpenoid, fenolat, karotenoid, tannin, saponin, asam lemak, glikosida, dan klorofil. Mekanisme antikanker dari daun pepaya yaitu menginduksi cell cycle arrest pada fase G1, S, G2/M dengan cara meningkatkan jumlah ekspresi p21 dan p27, menginduksi apoptosis dengan cara penurunan jumlah protein anti-apoptotik, meningkatkan protein pro- apoptosis, dan menghambat migrasi serta adhesi sel kanker. Faktor yang dapat mempengaruhi efek antikanker adalah karakteristik target sel dan sampel uji daun pepaya yang digunakan. DAFTAR PUSTAKA Barnum, K. J. and O'Connell, M. J. (2014) 'Cell cycle regulation by checkpoints', *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1170, pp. 29–40. doi: 10.1007/978-1-4939-0888-2\_2 Baskaran, C. et al. (2012) 'The efficacy of Carica papaya leaf extract on some bacterial and a fungal strain by well diffusion method', *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2, pp. S658-662. doi: 10.1016/S2222-1808(12)60239-4 Bonner, J. A. et al. (2009) 'Inhibition of STAT-3 results in radiosensitization of human squamous cell carcinoma', *Radiotherapy & Oncology*, 92(3), pp. 339–344. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.022 Bradford, P. G. and Atif, B. A. (2007) 'Phytosterols as anticancer compounds', *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(2), pp. 161– 170. doi: 10.1002/mnfr.200600164 Devanesan, S. et al. (2021) 'Antimicrobial and anticancer properties of Carica papaya leaves derived di-methyl flubendazole mediated silver nanoparticles', *Journal of Infection and Public Health*, 14(5), pp. 577– 587. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.004 Elmore, S. (2007) 'Apoptosis: a review of programmed cell death', *Toxicologic pathology*, 35(4), pp. 495–516. doi: 10.1080/01926230701320337 Hoffman, R. M. (1999) 'Orthotopic metastatic mouse models for anticancer drug discovery and evaluation: a bridge to the clinic', *Investigational new drugs*, 17(4), pp. 343– 359. doi: 10.1023/a:1006326203858 Hollingshead, M. G. et al. (1995) 'In vivo cultivation of tumor cells in hollow fibers', *Life sciences*, 57(2), pp. 131–141. doi: 10.1016/0024-3205(95)00254-4 Horwitz, R. and Webb, D. (2003) 'Cell migration', *Current biology*, 13(19), pp. R756-759. doi: 10.1016/j.cub.2003.09.014 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2015) Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Kanker Paru. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2019) Info DATIN Pusat Data dan Informasi Kesehatan: Beban Kanker di Indonesia. Jakarta. Khaw, K.-Y. et al. (2020) 'Compound Identification and In Vitro Cytotoxicity of the Supercritical Carbon Dioxide Extract of Papaya Freeze-Dried Leaf Juice', *Processes*, 8(5), p. 610. doi: 10.3390/pr8050610 Maisarah, A. M., Asmah, R. and Fauziah, O. (2014) 'Proximate Analysis, Antioxidant and Antiproliferative Activities of Different Parts of Carica Papaya', *Journal of Nutrition and Food Sciences*, 4(2), p. 267. doi: 10.4172/2155-9600.1000267 Mertens, B. et al. (2016) 'Cidofovir is active against human papillomavirus positive and negative head and neck and cervical tumor cells by causing DNA damage as one of its working mechanisms', *Oncotarget*, 7(30), pp. 47302–47318. doi: 10.18632/oncotarget.10100 Morton, J. (1987) 'Papaya', in *Fruits of warm climates*. Miami: J. F. Morton, pp. 336–346. Muthukumar, T. et al. (2016) 'Green synthesis of gold nanoparticles and their enhanced synergistic antitumor activity using HepG2 and MCF7 cells and its antibacterial effects', *Process Biochemistry*, 51(3), pp. 384–391. doi: 10.1016/j.procbio.2015.12.017 Nguyen, D. X., Bos, P. D. and Massague, J. (2009) 'Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization', *Nature Reviews Cancer*, 9, pp. 274–284. doi: 10.1038/nrc2622 Nguyen, T. T. et al. (2015) 'Chemical Characterization and in Vitro Cytotoxicity on Squamous Cell Carcinoma Cells of Carica papaya Leaf Extracts', *Toxins*, 8(1), p. 7. doi: 10.3390/toxins8010007 Nguyen, T. T. et al. (2016) 'Traditional Aboriginal Preparation Alters the Chemical Profile of Carica papaya Leaves and Impacts on Cytotoxicity towards Human Squamous Cell Carcinoma', *PLoS one*, 11(2), pp. 1– 15. doi: 10.1371/journal.pone.0147956 Nugrahaningsih, N. and Yuniastuti, A. (2014) 'Identifikasi Apoptosis dengan Metode Tunel Pasca Pemberian Ekstrak Sambilot dan Pengaruhnya Terhadap Volume Tumor', *Saintekno: Jurnal Sains dan Teknologi*, 12(2), pp. 139–146. Otsuki, N. et al. (2010) 'Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects', *Journal of ethnopharmacology*, 127(3), pp. 760–767. doi: 10.1016/j.jep.2009.11.024 Pandey, S. et al. (2017) 'Selective anti-proliferative activities of Carica papaya leaf juice extracts against prostate cancer', *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 89, pp. 515–523. doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.050 Pandey, S. et al. (2018) 'Bio-Guided Fractionation of Papaya Leaf Juice for Delineating the Components Responsible for the Selective Anti-proliferative Effects on Prostate Cancer Cells', *Frontiers in pharmacology*, 9, p. 1319. doi: 10.3389/fphar.2018.01319 Pandey,

