

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 Anam^{1*}, Widyandani Sasikirana¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

*Corresponding author : 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, glycosinolates, 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).

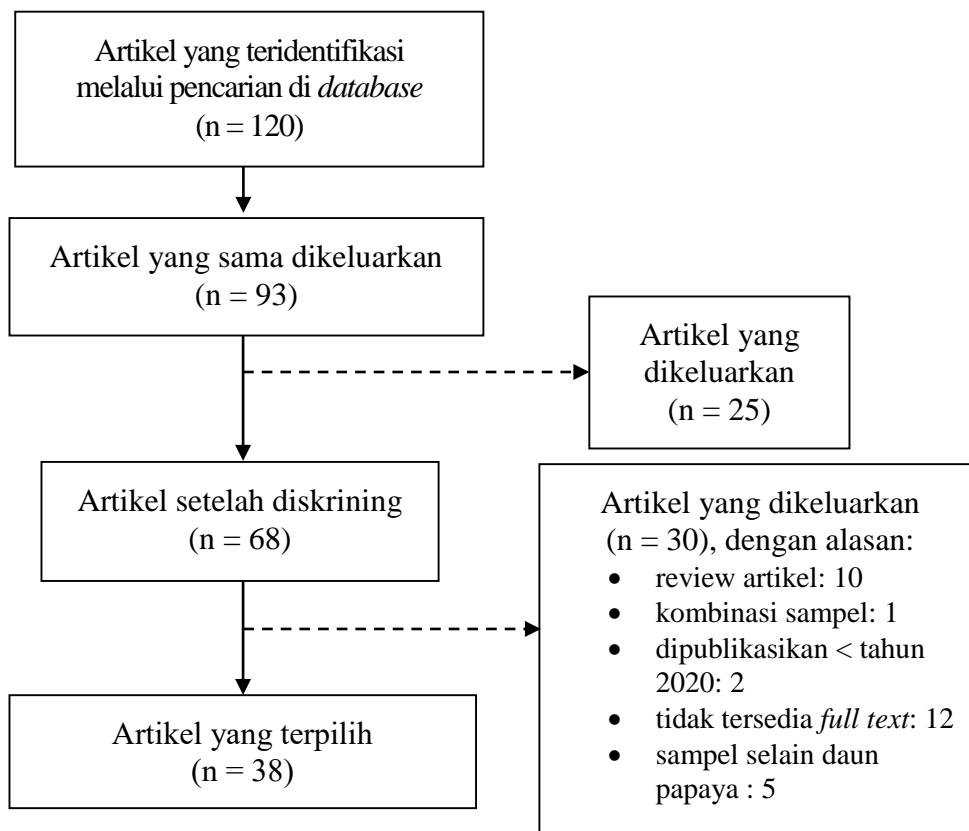
Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh tidak terkendalinya pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal ke bagian organ tubuh lain. Kanker dapat disebabkan oleh pola makan, gaya hidup, konsumsi alkohol berlebihan dan paparan karsinogenik yang berlebihan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). 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 mematikannya 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.



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, tannin, 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 pheophorbide 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 Peristiwati, 2016; Pandey *et al.*, 2017; Khaw *et al.*, 2020), menginduksi apoptosis sel kanker (Otsuki *et al.*, 2010; Puspitasari and Peristiwati, 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 Peristiwati, 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 (Procaspase 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, <i>et al.</i> , 2020
Sel A431	Viabilitas sel : 64%	Singh, <i>et al.</i> , 2021
Sel A549	Viabilitas sel : 71%	Singh, <i>et al.</i> , 2021
Sel DU145	Viabilitas sel : 26%	Singh, <i>et al.</i> , 2021
Sel MCF-7	Viabilitas sel : 30%	Muthukumar, <i>et al.</i> , 2016
Sel HepG2	Viabilitas sel : 30%	Muthukumar, <i>et al.</i> , 2016
Sel SCC25	IC ₅₀ : 40,14 µg/mL	Nguyen, <i>et al.</i> , 2015
Sel MCF-7	IC ₅₀ : 120 µg/mL	Xavier, <i>et al.</i> , 2020
Sel MCF-7	IC ₅₀ : 1319,25 µg/mL	Nisa, <i>et al.</i> , 2017
Sel MCF-7	IC ₅₀ : > 200 µg/mL	Maisarah, <i>et al.</i> , 2014
sel MDA-MB-231	IC ₅₀ : 194,3 µg/mL	Maisarah, <i>et al.</i> , 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 ± 50 jam (Hollingshead *et al.*, 1995) dibandingkan dengan sel A431 (25 – 31 jam) (Bonner *et al.*, 2009), A549 (± 22 jam) (Zunjar *et al.*, 2011), DU145 (± 34 jam) (Nugrahaningsih and Yuniastuti, 2014), MCF-7 (± 32 jam) (Baskaran *et al.*, 2012), dan sel HepG2 (± 25 jam) (Vuong *et al.*, 2015) dan MDA-MB-231 (± 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 (IC ₅₀)	Referensi
Ekstrak semi-polar	BPH-1 & PC-3 (< 0,02 mg/mL), LNCap (0,07 mg/mL)	Pandey, <i>et al.</i> , 2017
Ekstrak semi-polar	BPH-1 (0,011 mg/mL) PC-3 (0,02 mg/mL), LNCaP (0,07 mg/mL)	Pandey, <i>et al.</i> , 2018
Ekstrak polar	BPH-1 (0,77 mg/mL), PC-3 (0,76 mg/mL), LNCaP (0,8 mg/mL).	Pandey, <i>et al.</i> , 2018
Ekstrak non-polar	BPH-1 (0,02 mg/mL), PC-3 (0,02 mg/mL), LNCaP (0,06 mg/mL)	Pandey, <i>et al.</i> , 2018

Tabel 3. Aktivitas Antikanker Daun Pepaya Berdasarkan Faktor Pemilihan Teknik Ekstraksi

Teknik Ekstraksi	Target Sel (Viabilitas Sel)	Referensi
Jus daun pepaya	Sel SCC25 (2%)	Khaw <i>et al.</i> , 2020
Asam-basa	Sel SCC25 (60%)	Nguyen <i>et al.</i> , 2015
Dekokta	Sel SCC25 (60%)	Nguyen <i>et al.</i> , 2016
<i>Super-critical liquid</i>	Sel SCC25 (50%)	Khaw <i>et al.</i> , 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 (IC ₅₀)	Referensi
Jus daun pepaya	Sel MCF-7 (> 200 µg/mL)	Maisarah, <i>et al.</i> , 2014
Ekstrak air daun pepaya	Sel MCF-7 (1319,25 µg/mL)	Nisa, <i>et al.</i> , 2016
Bimetalik nanopartikel daun pepaya	Sel MCF-7 (120 µg/mL)	Xavier, <i>et al.</i> , 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, glikosinolat, 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 Sambiloto dan Pengaruhnya Terhadap Volume Tumor', *Sainteknologi: 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, S., Shaw, P. N. and Hewavitharana, A. K. (2015) 'Review of procedures used for the extraction of anti-cancer compounds from tropical plants', *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 15(3), pp. 314–326. doi: 10.2174/1871520614666141114202104
- Pucci, B., Kasten, M. and Giordano, A. (2000) 'Cell cycle and apoptosis', *Neoplasia (New York, N. Y.)*, 2(4), pp. 291–299. doi: 10.1038/sj.neo.7900101
- Puspitasari, Y. and Peristiowati, Y. (2016) 'Effect Of Papaya Leaf Extract On Cell Proliferation And Apoptosis Activities In Cervical Cancer Mice Model', *Journal of applied environmental and biological sciences*, 6(9), pp. 78–83.
- Racca, L. and Cauda, V. (2021) 'Remotely Activated Nanoparticles for Anticancer Therapy', *Nano-Micro Letters*, 13(11). doi: 10.1007/s40820-020-00553-8
- Singh, S. P. *et al.* (2021) 'Silver Nanoparticles Synthesized Using Carica papaya Leaf Extract (AgNPs-PLE) Causes Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Prostate (DU145) Cancer Cells', *Biological Trace Element*, 199(4), pp. 1316–1331. doi: 10.1007/s12011-020-02255-z
- Sung, H. *et al.* (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
- Vuong, Q. V. *et al.* (2015) 'Antioxidant and anticancer capacity of saponin-enriched Carica papaya leaf extracts.', *International Journal of Food Science & Technology*, 50(1), pp. 169–177. doi: 10.1111/ijfs.12618
- Xavier, S. *et al.* (2020) 'Anti-proliferative and anti-migratory effects of flower-like bimetallic (Au@Pt) nanoparticles', *Materials Letters*, 267, p. 127491. doi: 10.1016/j.matlet.2020.127491
- Zuhrotun Nisa, F. *et al.* (2017) 'Anti-proliferation and Apoptosis Induction of Aqueous Leaf Extract of Carica papaya L. on Human Breast Cancer Cells MCF-7', *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 20(1), pp. 36–41. doi: 10.3923/pjbs.2017.36.41
- Zunjar, V. *et al.* (2011) 'Pharmacognostic, Physicochemical and Phytochemical Studies on Carica papaya Linn. Leaves', *Pharmacognosy Journal*, 3(20), pp. 5–8. doi: 10.5530/pj.2011.20.2