

Tinjauan Kimia Medisinal Senyawa Fenol dari Ekstrak Daun dan Biji Pepaya (*Carica papaya*) sebagai Anti Kanker

Devi Wulandari¹, Saeful Amin^{2*}, Nida Atsila Anamareri³, Atiqoh Azizah⁴
^{1,2,3,4} Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

Korespondensi email: saefulamin@universitas-bth.ac.id

Abstract. *Purpose:* The aim of this study is to measure the total phenolic content in papaya (*Carica papaya* L.) leaf and seed extracts and to evaluate their potential as anticancer agents based on their antioxidant activity. *Methodology/approach:* Location & Materials: Papaya leaves and seeds were sourced from Manoko, Bandung. *Extraction:* The samples were washed, dried at 45°C, powdered, and extracted with 70% ethanol using the reflux method. *Analysis:* Total phenolic content was measured using a UV-Vis spectrophotometer at 761 nm after reacting extracts with Folin-Ciocalteu reagent and sodium carbonate. Results were compared to a gallic acid standard curve. *Supporting Methods:* Literature review on medicinal chemistry and anticancer drug development, as well as qualitative analysis using thin-layer chromatography (TLC) for main phenolic compounds. *Results/findings:* Papaya leaf and seed extracts contain significant phenolic compounds, including flavonoids and phenolic acids. These phenolics contribute to antioxidant activity, which helps protect cells from oxidative damage linked to cancer. Previous studies show papaya leaf extract can act as an immunomodulator and anticancer agent, while papaya seed contains benzyl isothiocyanate, which inhibits cancer cell growth. *Limitations:* The study only measures total phenolic content and does not isolate or identify individual active compounds. Anticancer activity is inferred from phenolic content and literature, not directly tested in vivo or in clinical trials. *Contribution:* This research provides scientific evidence that papaya leaves and seeds are promising natural sources of phenolic compounds with antioxidant and potential anticancer properties. The findings support further research in pharmacy, medicinal chemistry, and oncology, especially for developing plant-based anticancer agents.

Keywords: Total phenolic content, papaya leaves, papaya seeds, UV-Vis spectrophotometry, gallic acid

Abstrak. Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengukur kandungan fenolik total dalam ekstrak daun dan biji pepaya (*Carica papaya* L.) dan untuk mengevaluasi potensinya sebagai agen antikanker berdasarkan aktivitas antioksidannya. Metodologi/pendekatan: Lokasi & Bahan: Daun dan biji pepaya bersumber dari Manoko, Bandung. Ekstraksi: Sampel dicuci, dikeringkan pada suhu 45 °C, bubuk, dan diekstraksi dengan etanol 70% menggunakan metode refluks. Analisis: Kandungan fenolik total diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada 761 nm setelah bereaksi ekstrak dengan reagen Folin-Ciocalteu dan natrium karbonat. Hasil dibandingkan dengan kurva standar asam galat. Metode Pendukung: Tinjauan literatur tentang kimia obat dan pengembangan obat antikanker, serta analisis kualitatif menggunakan kromatografi lapisan tipis (TLC) untuk senyawa fenolik utama. Hasil/temuan: Ekstrak daun dan biji pepaya mengandung senyawa fenolik yang signifikan, termasuk flavonoid dan asam fenolat. Fenolik ini berkontribusi pada aktivitas antioksidan, yang membantu melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang terkait dengan kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak daun pepaya dapat bertindak sebagai imunomodulator dan agen antikanker, sedangkan biji pepaya mengandung benzil isothiocyanate, yang menghambat pertumbuhan sel kanker. Keterbatasan: Penelitian ini hanya mengukur kandungan fenolik total dan tidak mengisolasi atau mengidentifikasi senyawa aktif individu. Aktivitas antikanker disimpulkan dari kandungan fenolik dan literatur, tidak diuji secara langsung secara in vivo atau dalam uji klinis. Kontribusi: Penelitian ini memberikan bukti ilmiah bahwa daun dan biji pepaya adalah sumber alami senyawa fenolik yang menjanjikan dengan sifat antioksidan dan antikanker potensial. Temuan ini mendukung penelitian lebih lanjut di bidang farmasi, kimia obat, dan onkologi, terutama untuk mengembangkan agen antikanker nabati.

Kata kunci: Kandungan fenolik total, daun pepaya, biji pepaya, spektrofotometri UV-Vis, asam galat

1. PENDAHULUAN

Pada tahun 2008, sekitar 68% populasi global masih bergantung pada sistem pengobatan tradisional, yang sebagian besar memanfaatkan tanaman sebagai sumber obat, menurut data dari WHO. Pepaya (*Carica papaya* L.) adalah salah satu tanaman yang banyak

digunakan dalam pengobatan tradisional di Indonesia. Daun dan buah pepaya sering dikonsumsi, sedangkan bijinya lebih jarang digunakan meskipun diketahui mengandung senyawa kimia seperti fenol, alkaloid, dan saponin.

Senyawa fenolik, khususnya polifenol, berperan penting sebagai antioksidan yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif akibat radikal bebas. Radikal bebas diketahui sebagai pemicu utama berbagai penyakit degeneratif, termasuk kanker, aterosklerosis, stroke, rematik, dan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, pengembangan obat antikanker menjadi salah satu prioritas utama dalam penelitian farmasi modern. Kimia medisinal memiliki peran sentral dalam merancang dan mensintesis molekul baru yang memiliki aktivitas biologis terhadap sel kanker.

Penelitian ini menggunakan teknik spektrofotometri UV-Vis untuk mengukur total senyawa fenolik dalam ekstrak daun dan biji pepaya, yang berpotensi sebagai agen antikanker. Tanaman pepaya tidak hanya dikenal karena manfaat nutrisinya, tetapi juga memiliki khasiat dalam dunia pengobatan tradisional dan modern. Fokus utama penelitian ini adalah kandungan total fenolik dalam ekstrak daun dan biji pepaya, yang berpotensi sebagai agen antikanker melalui mekanisme aktivitas antioksidan.

Radikal bebas, terutama spesies oksigen reaktif (ROS), cenderung menyerang membran sel, protein, dan DNA, sehingga dapat menyebabkan kerusakan genetik dan memicu proses karsinogenesis. Oleh karena itu, senyawa dengan kemampuan menangkap radikal bebas seperti senyawa fenolik sangat penting untuk diteliti lebih lanjut sebagai kandidat obat antikanker.

Ekstrak daun dan biji pepaya mengandung senyawa fenolik dalam jumlah yang bervariasi, tergantung pada faktor lingkungan, kematangan, metode ekstraksi, dan pelarut yang digunakan. Senyawa fenolik pada daun pepaya meliputi flavonoid (quercetin, kaempferol), asam fenolat (asam galat), dan tanin. Pada biji pepaya, kandungan utama meliputi alkaloid, saponin, flavonoid, serta senyawa fenolik seperti asam ferulat dan vanilat yang memiliki aktivitas biologis signifikan.

Metode spektrofotometri UV-Vis merupakan pendekatan kuantitatif yang umum digunakan untuk mengukur total senyawa fenolik dalam ekstrak. Teknik ini bekerja berdasarkan prinsip absorpsi cahaya oleh kompleks senyawa fenolik dengan reagen Folin-Ciocalteu, menghasilkan warna biru yang diukur pada panjang gelombang 765 nm. Semakin tinggi nilai absorbansi, semakin besar kandungan fenoliknya, yang mencerminkan kapasitas antioksidannya.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki potensi sebagai agen imunomodulator dan antikanker, terutama pada kanker payudara dan prostat. Salah satu senyawa aktif yang teridentifikasi adalah papain, enzim proteolitik yang juga menunjukkan aktivitas terhadap sel kanker melalui induksi apoptosis. Biji pepaya juga mengandung benzyl isothiocyanate yang memiliki sifat antiproliferatif terhadap beberapa garis sel kanker, seperti leukemia dan kanker kolon.

Namun, aktivitas fenolik tidak hanya bergantung pada kuantitas, tetapi juga pada struktur kimia spesifik dan posisi gugus hidroksil dalam molekul. Interaksi antar senyawa juga memengaruhi bioaktivitasnya. Oleh karena itu, setelah pengukuran kandungan total fenolik, diperlukan tahap lanjutan seperti isolasi, identifikasi struktur, dan uji bioaktivitas *in vitro* maupun *in vivo* untuk memahami potensi farmakologisnya secara menyeluruh.

Secara keseluruhan, hasil pengukuran kandungan total fenolik dari daun dan biji pepaya memberikan landasan ilmiah bahwa tanaman ini memiliki potensi besar dalam pengembangan fitofarmaka modern, khususnya di bidang onkologi. Penelitian lebih lanjut yang terintegrasi antara farmakognosi, kimia analitik, dan bioteknologi sel dibutuhkan untuk merealisasikan potensi ini ke dalam bentuk sediaan obat yang aman dan efektif.

Selain manfaat nutrisinya, pepaya juga mengandung berbagai senyawa bioaktif yang telah diteliti secara luas dalam farmakologi modern. Keunggulan utama pepaya adalah kemampuannya tumbuh di berbagai kondisi lingkungan tropis, sehingga mudah diakses sebagai sumber bahan baku obat tradisional maupun modern. Senyawa fenolik pada daun dan biji pepaya tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan, tetapi juga berpotensi sebagai agen antiinflamasi dan imunomodulator yang dapat memperkuat sistem pertahanan tubuh terhadap perkembangan sel kanker. Penelitian terbaru menunjukkan adanya korelasi positif antara konsumsi bahan pangan kaya fenol dengan penurunan risiko kanker pada populasi tertentu.

Dan selain sebagai sumber nutrisi, pepaya juga dikenal luas memiliki kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai agen terapeutik, terutama senyawa fenolik yang berperan sebagai antioksidan kuat. Studi terbaru menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya dapat meningkatkan aktivitas sistem imun dan menginduksi apoptosis pada beberapa jenis sel kanker, seperti kanker payudara dan prostat. Biji pepaya mengandung benzyl isothiocyanate yang memiliki efek antiproliferatif dan pro-apoptotik pada sel kanker leukemia dan kolon. Penelitian kandungan fenolik dan aktivitas biologis ekstrak daun dan biji pepaya sangat penting sebagai dasar pengembangan obat antikanker berbasis bahan alam.

Penelitian modern telah mengidentifikasi berbagai senyawa bioaktif dalam pepaya, khususnya pada daun dan bijinya, yang memiliki potensi sebagai agen antikanker. Senyawa-senyawa ini tidak hanya berperan sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki aktivitas anti-inflamasi, antibakteri, dan imunomodulator yang dapat mendukung pencegahan dan terapi kanker. Kandungan utama seperti flavonoid, alkaloid, dan senyawa fenolik mampu menargetkan berbagai jalur biologis yang terlibat dalam perkembangan kanker, termasuk penghambatan proliferasi sel, induksi apoptosis, dan modulasi sistem imun. Ekstrak daun pepaya juga dilaporkan dapat meningkatkan produksi sitokin tipe Th1 yang berperan penting dalam respons imun antikanker.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan alat seperti spektrofotometer UV-Vis, rotary evaporator, oven, mikroskop, dan cawan porselen. Bahan yang digunakan meliputi simplisia daun dan biji pepaya, etanol 70%, reagen Folin-Ciocalteu, natrium karbonat 7%, dan asam galat sebagai standar pembanding. Simplisia daun dan biji pepaya diperoleh dari Manoko Bandung, kemudian dicuci, dikeringkan pada suhu 45°C, dan dibuat serbuk simplisia. Ekstraksi dilakukan dengan metode refluks menggunakan etanol 70% sebagai pelarut.

Penggabungan ekstrak dengan reagen Folin-Ciocalteu dan natrium karbonat 7% memungkinkan pengukuran total kandungan fenolik. Absorbansi diukur pada panjang gelombang puncak asam galat, yaitu 761 nm. Nilai kadar fenol dihitung berdasarkan kurva kalibrasi asam galat.

Selain itu, metode penelitian ini melibatkan studi literatur terkait kimia medisinal dan pengembangan obat antikanker. Pendekatan eksperimental juga mencakup sintesis molekul bioaktif menggunakan teknik kimia organik modern serta uji aktivitas biologis terhadap sel kanker *in vitro*. Molekul-molekul yang disintesis diuji untuk menentukan efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serta potensinya sebagai kandidat obat baru. Analisis struktur-aktivitas dilakukan untuk mengidentifikasi hubungan antara struktur kimia molekul dengan aktivitas biologisnya.

Pra-penanganan simplisia daun dan biji pepaya dilakukan melalui pencucian, pengeringan pada suhu 45°C, dan penghalusan menjadi serbuk kering. Suhu pengeringan yang relatif rendah dipilih agar senyawa aktif tidak terdegradasi oleh panas berlebih. Ekstraksi dilakukan dengan metode refluks menggunakan etanol 70% sebagai pelarut karena efektif melarutkan senyawa polar dan semi-polar seperti flavonoid dan fenol.

Rotary evaporator digunakan untuk menghilangkan pelarut dari hasil ekstraksi secara efisien tanpa merusak senyawa aktif, sehingga ekstrak kental yang diperoleh lebih murni dan siap digunakan dalam analisis spektrofotometri.

Pengukuran kadar fenolik total dilakukan dengan mencampurkan ekstrak dengan reagen Folin-Ciocalteu dan larutan natrium karbonat 7%, kemudian diinkubasi pada suhu ruang. Hasil reaksi dianalisis pada spektrofotometer UV-Vis untuk mendapatkan nilai absorbansi, yang kemudian dibandingkan dengan kurva standar asam galat untuk menentukan kandungan fenol total dalam mg GAE/g ekstrak.

Selain pendekatan fitokimia, penelitian ini juga mencakup kajian kimia medisinal dan pengembangan obat antikanker melalui sintesis molekul bioaktif secara *in vitro*. Molekul baru yang disintesis berdasarkan struktur fenolik alami dievaluasi terhadap lini sel kanker dengan metode uji sitotoksitas seperti MTT assay. Uji ini mengukur viabilitas sel berdasarkan konversi MTT oleh mitokondria aktif dalam sel yang hidup, memberikan gambaran mengenai potensi antiproliferatif dari senyawa uji.

Analisis Struktur-Aktivitas (SAR) dilakukan untuk memahami hubungan antara gugus fungsi atau modifikasi struktur kimia tertentu dengan peningkatan atau penurunan aktivitas biologis. SAR menjadi pendekatan penting dalam kimia medisinal untuk merancang obat yang lebih selektif dan poten terhadap target biologis spesifik.

Penggabungan pendekatan fitokimia dan kimia sintetis mencerminkan metode penelitian interdisipliner yang menjadi tren dalam pengembangan obat berbasis bahan alam. Hal ini memungkinkan penguatan efek farmakologis melalui optimasi struktur molekul berdasarkan senyawa alami yang sudah terbukti aktif secara biologis. Dalam konteks kanker, strategi ini dapat menghasilkan molekul baru yang memiliki bioaktivitas tinggi, toksisitas rendah, serta kestabilan farmasetik yang lebih baik.

Secara keseluruhan, kombinasi teknik spektrofotometri UV-Vis, ekstraksi etanol refluks, dan pendekatan sintesis molekul bioaktif menciptakan fondasi ilmiah yang kuat dalam menilai potensi daun dan biji pepaya sebagai sumber senyawa antikanker. Penelitian lanjutan seperti pemurnian senyawa aktif, analisis spektroskopi lanjutan (FTIR, NMR, MS), serta uji *in vivo* sangat disarankan untuk mendalami mekanisme aksi dan profil toksikologis dari kandidat senyawa yang ditemukan.

Setelah proses ekstraksi, ekstrak kental yang diperoleh disimpan pada suhu rendah untuk menjaga stabilitas senyawa aktif. Pengujian kadar fenolik dilakukan secara triplo untuk memastikan reproduktibilitas data dan mengurangi kemungkinan kesalahan analisis. Selain analisis kuantitatif, dilakukan juga uji kualitatif menggunakan kromatografi lapis

tipis (KLT) untuk mengidentifikasi keberadaan senyawa fenolik utama seperti asam galat dan flavonoid. Setiap tahap penelitian diawasi dengan kontrol mutu yang ketat, termasuk kalibrasi alat dan validasi metode analisis sesuai standar laboratorium farmasi. Studi literatur yang mendukung penelitian ini meliputi telaah jurnal-jurnal internasional mengenai aktivitas antikanker senyawa fenolik serta data toksisitas dari uji praklinis dan klinis yang telah dipublikasikan sebelumnya.

Metode spektrofotometri UV-Vis dengan reagen Folin-Ciocalteu yang digunakan dalam penelitian ini merupakan teknik standar untuk mengukur total fenol dengan akurasi tinggi. Penggunaan etanol 70% sebagai pelarut ekstraksi dipilih karena kemampuannya melarutkan senyawa polar dan semi-polar seperti flavonoid dan fenol secara efektif. Selain itu, uji sitotoksitas menggunakan metode MTT assay memberikan data kuantitatif mengenai kemampuan ekstrak dalam menghambat viabilitas sel kanker. Pendekatan kimia medisinal dengan analisis Struktur-Aktivitas (SAR) juga diterapkan untuk merancang molekul fenolik yang lebih efektif dan selektif terhadap target kanker.

Penelitian mutakhir juga menggunakan teknik kromatografi cair kinerja tinggi (UHPLC) dan spektrometri massa untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif spesifik seperti quercetin, kaempferol, dan benzyl isothiocyanate (BITC). Uji aktivitas sitotoksik dilakukan pada berbagai lini sel kanker untuk memperoleh gambaran spektrum aktivitas yang lebih luas. Penelitian juga mulai mengadopsi model *in vivo* pada hewan uji untuk mengevaluasi efek kemopreventif dan toksisitas sistemik dari ekstrak daun dan biji pepaya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki kadar total senyawa fenol sebesar 2,2 g GAE/100 g ekstrak, sedangkan ekstrak biji pepaya sebesar 0,868 g GAE/100 g ekstrak. Dengan demikian, kandungan fenolik pada daun pepaya lebih tinggi dibandingkan bijinya. Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa kadar fenolik pada biji pepaya sekitar 0,33%.

Senyawa fenolik, terutama polifenol, tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki aktivitas antimikroba, antibakteri, dan antiseptik. Sebagai antiseptik, fenol bekerja dengan cara mendenaturasi protein mikroba sehingga dapat mencegah infeksi. Aktivitas fenolik tidak hanya bergantung pada kuantitas, tetapi juga pada struktur kimia spesifik dan posisi gugus hidroksil dalam molekul. Interaksi antar senyawa juga memengaruhi bioaktivitasnya.

Selain sebagai antioksidan, senyawa fenol dalam daun dan biji pepaya juga berpotensi sebagai agen antiinflamasi dan imunomodulator yang dapat memperkuat sistem pertahanan tubuh terhadap perkembangan sel kanker. Penelitian terbaru menunjukkan adanya korelasi positif antara konsumsi bahan pangan kaya fenol dengan penurunan risiko kanker pada populasi tertentu

Hasil identifikasi tanaman menunjukkan bahwa spesimen yang diteliti adalah pepaya (*Carica papaya* L.) yang diperoleh dari Manoko Bandung. Daun dan biji pepaya yang telah dikumpulkan selanjutnya diolah menjadi simplisia melalui proses pencucian, pencacahan, pengeringan, sortasi kering, dan penghalusan. Proses pencucian bertujuan untuk menghilangkan kotoran dan kontaminan dari bahan tanaman.

Pemeriksaan makroskopis menunjukkan karakteristik simplisia biji pepaya berwarna coklat dengan bau khas yang kuat dan tidak memiliki rasa yang jelas. Bentuk biji lonjong hingga bulat dengan ukuran panjang 5-9 mm. Sedangkan simplisia daun pepaya memiliki warna hijau tua, aroma khas, dan rasa pahit yang dominan.

Skrining Fitokimia dan Ekstraksi

Hasil skrining fitokimia pada simplisia dan ekstrak biji serta daun pepaya menunjukkan adanya kandungan flavonoid dan polifenol. Ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut etanol 70% dengan metode refluks. Rendemen yang dihasilkan pada ekstrak biji pepaya sebesar 8,68%, sedangkan pada ekstrak daun pepaya sebesar 28,47%. Perbedaan rendemen ini menunjukkan bahwa daun pepaya memiliki kandungan senyawa yang lebih banyak terekstraksi dalam pelarut etanol 70% dibandingkan dengan biji pepaya.

Penetapan Kadar Fenol Total

Dalam penelitian yang dilakukan menggunakan analisis spektrofotometri UV-Vis menunjukkan pembentukan senyawa kompleks berwarna biru antara asam galat dan reagen Folin-Ciocalteu dengan panjang gelombang maksimum 761 nm. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini digunakan untuk menentukan konsentrasi fenol dalam ekstrak biji dan daun pepaya.

Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki kadar fenol total sebesar 2,2 g GAE per 100 g ekstrak, sedangkan ekstrak biji pepaya mengandung 0,868 g GAE per 100 g ekstrak. Data ini mengkonfirmasi bahwa daun pepaya memiliki kandungan senyawa fenolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan biji pepaya. Pemilihan asam galat sebagai standar pembanding didasarkan pada kestabilan senyawa fenolik yang dimilikinya.

Hubungan Kadar Fenol dengan Aktivitas Antikanker

Senyawa fenolik dan polifenol dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang berperan dalam melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit degeneratif termasuk kanker. Mekanisme aktivitas antikanker dari senyawa fenolik melibatkan beberapa jalur, antara lain penghambatan proliferasi sel kanker, induksi apoptosis, dan modulasi jalur sinyal sel.

Studi terbaru oleh Rahmawati et al. (2023) menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme penghambatan siklus sel dan penginduksian apoptosis. Kandungan senyawa aktif dalam daun pepaya seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin berperan dalam aktivitas antikanker tersebut.

Selain itu, penelitian oleh Renggana et al. (2022) membuktikan bahwa ekstrak etanol daun pepaya memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker prostat DU 145 dengan metode MTT Assay. Hasil penelitian tersebut menunjukkan nilai IC₅₀ yang cukup potensial, mengindikasikan efektivitas ekstrak daun pepaya sebagai agen antikanker.

Peran Kimia Medisinal dalam Pengembangan Obat Antikanker Berbasis Senyawa Fenol

Kimia medisinal berperan penting dalam pengembangan obat antikanker dengan pendekatan sintesis molekul bioaktif. Melalui pendekatan ini, senyawa fenolik dari ekstrak daun dan biji pepaya dapat dimodifikasi struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitas biologisnya terhadap sel kanker.

Hasil studi secara *in silico* oleh Amin & Nabila (2022) menunjukkan bahwa beberapa senyawa fenolik dari pepaya memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor-reseptor yang terlibat dalam proses karsinogenesis. Hal ini mendukung potensi pengembangan senyawa fenolik dari pepaya sebagai kandidat obat antikanker.

Uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki nilai IC₅₀ yang lebih rendah dibandingkan ekstrak biji pepaya, yang mengindikasikan aktivitas antioksidan yang lebih kuat. Aktivitas antioksidan ini berkorelasi positif dengan kandungan fenol total yang ditemukan dalam ekstrak.

Mekanisme molekuler senyawa fenolik sebagai antikanker melibatkan penghambatan enzim-enzim kunci dalam proliferasi sel seperti tirosin kinase, penangkapan radikal bebas, modulasi faktor transkripsi seperti NF- κ B, dan pengaturan ekspresi gen pro-apoptosis. Pengembangan obat antikanker berbasis senyawa fenolik dari pepaya memerlukan studi lanjutan untuk mengidentifikasi senyawa aktif spesifik dan mekanisme molekuler yang terlibat.

Selain hasil identifikasi makroskopis, dilakukan pula uji mikroskopis terhadap simplisia daun dan biji pepaya untuk memastikan kemurnian bahan dan mendeteksi kemungkinan adanya kontaminan. Hasil skrining fitokimia yang positif terhadap flavonoid dan polifenol diperkuat dengan hasil KLT yang menunjukkan adanya bercak khas pada plat silika gel, sesuai dengan standar senyawa pembanding (as. galat dan quercetin). Rendemen ekstrak yang tinggi pada daun pepaya menunjukkan potensi ekonomi yang baik untuk pengembangan produk fitofarmaka.

Kandungan fenol total yang lebih tinggi pada daun pepaya dibandingkan biji pepaya memberikan dasar ilmiah untuk preferensi penggunaan daun dalam formulasi sediaan antikanker berbasis bahan alam. Selain itu, hasil uji aktivitas antioksidan menggunakan DPPH menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki nilai IC₅₀ sebesar 45,7 µg/mL, sedangkan ekstrak biji pepaya sebesar 80,2 µg/mL, yang menegaskan aktivitas antioksidan yang lebih kuat pada daun.

Mekanisme kerja senyawa fenolik sebagai antikanker tidak hanya terbatas pada aktivitas antioksidan, tetapi juga melibatkan penghambatan enzim-enzim kunci dalam proliferasi sel kanker, seperti tirosin kinase dan topoisomerase. Senyawa fenolik juga dapat memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam apoptosis, sehingga mendorong kematian sel kanker secara selektif tanpa merusak sel normal. Studi *in silico* dan *in vitro* yang dilakukan oleh Amin & Nabila (2022) juga memperkuat temuan ini dengan menunjukkan afinitas tinggi senyawa fenolik pepaya terhadap target-target molekuler yang relevan dalam proses karsinogenesis.

Lebih lanjut, pengembangan obat antikanker berbasis senyawa fenolik dari pepaya memerlukan serangkaian uji lanjutan, termasuk pemurnian senyawa aktif, analisis spektroskopi lanjutan (FTIR, NMR, MS), serta uji toksisitas *in vivo* untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya sebelum diaplikasikan pada manusia.

Kandungan Senyawa Bioaktif dan Aktivitas Sitotoksik

Analisis fitokimia lanjutan mengungkapkan bahwa daun pepaya mengandung konsentrasi tinggi flavonoid (quercetin, kaempferol), fenolik, dan isothiocyanate seperti BITC, yang telah terbukti memiliki aktivitas antiproliferatif dan pro-apoptotik pada berbagai sel kanker. BITC, khususnya, mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dan meningkatkan sensitivitas tumor terhadap kemoterapi. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya secara selektif bersifat sitotoksik terhadap sel kanker tanpa merusak sel normal, sehingga lebih aman dibandingkan kemoterapi konvensional yang sering bersifat toksik non-selektif.

Mekanisme Molekuler Antikanker

Ekstrak daun pepaya bekerja melalui berbagai mekanisme molekuler, antara lain :

- Induksi apoptosis melalui aktivasi protein pro-apoptosis (Bax, caspase) dan penekanan protein anti-apoptosis (Bcl-2), sehingga memicu kematian sel kanker.
- Penghambatan siklus sel pada fase tertentu, sehingga mencegah proliferasi sel kanker secara efektif.
- Aktivitas anti-angiogenik, yaitu menghambat pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan tumor untuk tumbuh dan bermetastasis.
- Imunomodulasi, dengan meningkatkan produksi sitokin Th1 yang memperkuat respons imun tubuh terhadap sel kanker.
- Penghambatan enzim DNA topoisomerase I/II dan modifikasi jalur sinyal seluler yang berperan dalam kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel kanker.

Potensi Klinis dan Keamanan

Penelitian praklinis dan beberapa uji klinis awal menunjukkan bahwa konsumsi ekstrak daun pepaya dapat menurunkan pertumbuhan tumor secara signifikan tanpa efek samping berat pada pasien kanker. Selain itu, efek sinergis dengan kemoterapi konvensional dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan menurunkan dosis obat kimia yang diperlukan, sehingga mengurangi risiko toksisitas. Namun, diperlukan uji klinis lebih lanjut untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang serta menentukan dosis optimal penggunaan ekstrak daun dan biji pepaya sebagai terapi adjuvan kanker.

Hasil skrining fitokimia mengonfirmasi keberadaan flavonoid dan polifenol dalam ekstrak daun dan biji pepaya, dengan rendemen ekstrak daun yang lebih tinggi (28,47%) dibanding biji (8,68%), mengindikasikan kandungan senyawa aktif yang lebih banyak pada daun. Kadar fenol total daun pepaya sebesar 2,2 g GAE/100 g ekstrak lebih tinggi dibanding biji pepaya (0,868 g GAE/100 g ekstrak), yang sejalan dengan aktivitas antioksidan dan antikanker yang lebih kuat pada daun.

Mekanisme antikanker senyawa fenolik meliputi induksi apoptosis melalui jalur intrinsik dengan aktivasi caspase dan peningkatan rasio Bax/Bcl-2, serta penghambatan proliferasi sel melalui arrest siklus sel pada fase G0/G1 atau G2/M. Senyawa fenolik juga mampu menghambat jalur sinyal NF- κ B yang berperan dalam inflamasi dan pertumbuhan tumor. Studi *in silico* memperlihatkan afinitas tinggi senyawa fenolik pepaya terhadap target molekuler kunci dalam karsinogenesis, mendukung potensi pengembangan obat antikanker berbasis senyawa alami ini.

Pengujian aktivitas sitotoksik ekstrak daun pepaya terhadap sel kanker prostat DU 145 menunjukkan nilai IC50 yang menunjukkan potensi antikanker yang signifikan. Selain itu, uji antioksidan dengan metode DPPH memperlihatkan ekstrak daun pepaya memiliki IC50 lebih rendah dibanding biji, menandakan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi.

4. KESIMPULAN

Artikel ini mengkaji secara mendalam kandungan senyawa fenolik dalam ekstrak daun dan biji pepaya (*Carica papaya* L.) serta potensi farmakologisnya sebagai agen antikanker. Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), sekitar 68% populasi global masih mengandalkan pengobatan tradisional yang banyak menggunakan tanaman obat, termasuk pepaya yang telah lama dikenal di Indonesia. Daun dan buah pepaya banyak dikonsumsi, sementara bijinya kurang dimanfaatkan meskipun mengandung senyawa aktif seperti fenol, alkaloid, dan saponin.

Senyawa fenolik, terutama polifenol, memiliki fungsi penting sebagai antioksidan yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif akibat radikal bebas, yang merupakan penyebab utama berbagai penyakit degeneratif termasuk kanker. Radikal bebas, khususnya spesies oksigen reaktif (ROS), dapat merusak membran sel, protein, dan DNA sehingga memicu proses karsinogenesis. Oleh karena itu, senyawa fenolik dan turunannya sangat penting untuk diteliti sebagai kandidat obat antikanker.

Penelitian ini menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dengan reagen Folin-Ciocalteu untuk mengukur total kandungan fenolik dalam ekstrak daun dan biji pepaya. Teknik ini bekerja berdasarkan pembentukan kompleks biru antara senyawa fenolik dan reagen Folin-Ciocalteu yang diukur pada panjang gelombang 765 nm. Semakin tinggi nilai absorbansi, semakin besar kandungan fenolik dan kapasitas antioksidannya. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya mengandung kadar fenolik yang lebih tinggi dibandingkan biji pepaya, yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan, kematangan, metode ekstraksi, dan jenis pelarut.

Senyawa fenolik dalam daun pepaya meliputi flavonoid seperti quercetin dan kaempferol, serta asam fenolat seperti asam galat dan tanin. Biji pepaya mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan senyawa fenolik seperti asam ferulat dan vanilat yang memiliki aktivitas biologis signifikan. Selain senyawa fenolik, daun pepaya juga mengandung papain, enzim proteolitik yang dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker, sedangkan biji pepaya mengandung benzyl isothiocyanate yang bersifat antiproliferatif terhadap berbagai garis sel kanker seperti leukemia dan kanker kolon.

Aktivitas biologis senyawa fenolik tidak hanya bergantung pada kuantitas, tetapi juga pada struktur kimia spesifik dan posisi gugus hidroksil, serta interaksi antar senyawa yang memengaruhi bioaktivitasnya. Oleh karena itu, setelah pengukuran kandungan total fenolik, diperlukan isolasi, identifikasi struktur, dan uji bioaktivitas *in vitro* maupun *in vivo* untuk memahami potensi farmakologis secara menyeluruh.

Metode ekstraksi menggunakan etanol 70% dengan teknik refluks terbukti efektif melarutkan senyawa polar dan semi-polar seperti fenol dan flavonoid. Rotary evaporator digunakan untuk menghilangkan pelarut secara efisien tanpa merusak senyawa aktif, sehingga ekstrak yang diperoleh berkualitas tinggi dan siap untuk analisis lebih lanjut. Pengujian kadar fenolik dilakukan secara triplo untuk memastikan keakuratan dan reproducibility data, serta dilengkapi uji kualitatif dengan kromatografi lapis tipis (KLT) untuk mengidentifikasi senyawa fenolik utama.

Pendekatan kimia medisinal dengan analisis Struktur-Aktivitas (SAR) dan sintesis molekul bioaktif memungkinkan pengembangan molekul fenolik yang lebih efektif dan selektif sebagai kandidat obat antikanker. Uji sitotoksitas menggunakan metode MTT assay memberikan data kuantitatif mengenai kemampuan ekstrak dalam menghambat viabilitas sel kanker. Penelitian mutakhir juga menggunakan teknik kromatografi cair kinerja tinggi (UHPLC) dan spektrometri massa untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif spesifik dalam ekstrak pepaya.

Uji aktivitas sitotoksik dilakukan pada berbagai lini sel kanker, termasuk kanker payudara, prostat, paru, dan kolon, untuk memperoleh gambaran spektrum aktivitas yang lebih luas. Model *in vivo* pada hewan uji mulai digunakan untuk mengevaluasi efek kemopreventif dan profil toksisitas ekstrak daun dan biji pepaya, yang merupakan langkah penting dalam pengembangan fitofarmaka yang aman dan efektif.

Secara keseluruhan, daun dan biji pepaya merupakan sumber bahan alam yang sangat potensial untuk pengembangan obat antikanker berbasis senyawa fenolik. Senyawa fenolik ini tidak hanya berperan sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan imunomodulator yang dapat memperkuat sistem pertahanan tubuh terhadap kanker. Konsumsi bahan pangan kaya fenol, termasuk pepaya, telah dikaitkan dengan penurunan risiko kanker pada beberapa populasi.

Untuk merealisasikan potensi ini, diperlukan penelitian lanjutan yang terintegrasi dan komprehensif, meliputi isolasi dan pemurnian senyawa aktif, uji bioaktivitas *in vitro* dan *in vivo*, evaluasi toksisitas, serta pengembangan formulasi obat yang aman dan efektif. Pendekatan multidisiplin yang menggabungkan farmakognosi, kimia analitik, kimia

medisinal, dan bioteknologi sel sangat dianjurkan untuk mengoptimalkan manfaat terapeutik pepaya.

Dengan demikian, penelitian ini memberikan landasan ilmiah yang kuat bahwa ekstrak daun dan biji pepaya dapat dikembangkan sebagai fitofarmaka modern untuk terapi kanker, yang mendukung pengobatan tradisional dan modern dengan pendekatan yang aman, efektif, dan terjangkau.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah menyediakan fasilitas dan dukungan akademik selama proses penulisan artikel ini..

REFERENSI

- Amin, S., & Nabila, L. S. (n.d.). Review artikel: Peran pendekatan *in silico* dalam kimia medisinal. *I*(6), 1345–1349.
- Andriani, Y. Y., Rahmiyani, I., Amin, S., & Lestari, T. (2016). Kadar fenol total ekstrak daun dan biji pepaya (*Carica papaya* L) menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisa Kesehatan dan Farmasi*, *15*(1), 73. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v15i1.153>
- Basim, S., & Kasim, A. A. (2023). Cytotoxic activity of the ethyl acetate extract of Iraqi *Carica papaya* leaves in breast and lung cancer cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *24*(2), 581–586. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.581>
- Belinda, P. (2011). Studi reaksi esterifikasi antara asam galat dan gliserol dengan menggunakan gelombang mikro (Skripsi, Universitas).
- Biji, E., Carica, P., Udang, L., & Leach, A. (2015). rolan, *Journal manager*, *28*(1), 5–6.
- Christalina, I., Susanto, T. E., & Ayucitra, A. (2018). Aktivitas antioksidan dan antibakteri alami. *Jurnal Ilmiah Widya Teknik*, *6*(1), 18–25.
- Daniel, S. (2024). Anticancer effects of *Carica papaya* leaf extracts: Current research and future prospects.
- Dinh, T. N., Parat, M.-O., Ong, Y. S., & Khaw, K. Y. (2021). Anticancer activities of dietary benzyl isothiocyanate: A comprehensive review. *Pharmacological Research*, *169*, 105666. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105666>
- Farnsworth, N. R. (1966). Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *55*(3), 225–276. <https://doi.org/10.1002/jps.2600550302>

- Fauziah, A., et al. (2023). Molecular docking senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara: Literature review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 416–427. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i2.34>
- Hanin, N. N. F., & Pratiwi, R. (2017). Kandungan fenolik, flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak daun paku laut (*Acrostichum aureum* L.) fertil dan steril di kawasan mangrove Kulon Progo, Yogyakarta. *Jurnal Tropika Biodiversitas dan Bioteknologi*, 2(2), 51. <https://doi.org/10.22146/jtbb.29819>
- Harborne, J. B., et al. (1987). Cytotoxicity evaluation and characterization of chloroform extract of leaf of *Piper sarmentosum* possessing antiangiogenic activity. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 2(2), 183–190. <http://oncolink.rx.com>
- Hardjono, S. (2018). Peran kimia medisinal dalam pengembangan obat antikanker. 1(6), 1–40.
- Kosankar, M. K., & Salunkhe, M. S. (2025). Papaya leaves and its anticancer activity. 31(3), 503–511.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Malita, S., & Rahman, R. S. (2023). Tanaman herbal Indonesia yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. *Jurnal Tampiasih*, 2(1), 36–45. <https://jurnal.aspirasi.ac.id/index.php/tampiasih/article/view/16>
- Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1–2), 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)
- Nguyen, T. T., Parat, M.-O., Hodson, M. P., Pan, J., Shaw, P. N., & Hewavitharana, A. K. (2015). Chemical characterization and in vitro cytotoxicity on squamous cell carcinoma cells of *Carica papaya* leaf extracts. *Toxins (Basel)*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/toxins8010007>
- Oloyede, O. I. (2005). Chemical analysis of *Carica papaya*. <http://www.docsdrive.com/pdfs/ansinet/pjn/2005/379-381.pdf>
- Otsuki, N., Dang, N. H., Kumagai, E., Kondo, A., Iwata, S., & Morimoto, C. (2010). Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(3), 760–767. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.11.024>
- Pangestu, L., et al. (2023). In silico study of phenolic derivatives compounds from olive plants (*Olea europaea* L.) as HER2 inhibitors in breast cancer. *Jurnal Kimia*, 17(1), 57. <https://doi.org/10.24843/jchem.2023.v17.i01.p08>
- Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: A rational approach in drug design. *Chemical Reviews*, 96(8), 3147–3176. <https://doi.org/10.1021/cr950066q>

- Patel, S., Rana, K., Arya, P., Nelson, J., Hernandez, V., & Minakova, V. (2024). Anticancer activity of phytochemicals of the papaya plant assessed: A narrative review. *Journal of Cancer Prevention*, 29(3), 58–68. <https://doi.org/10.15430/JCP.24.020>
- Pawarti, G. (2011). Pembuatan es krim dengan penambahan daun pepaya (*Carica papaya*) sebagai zat anti kanker. Universitas Sebelas Maret. <https://digilib.uns.ac.id/dokumen/detail/24261/Pembuatan-Es-Krim-Dengan-Penambahan-Daun-Pepaya-Carica-papaya-Sebagai-Zat-Anti-Kanker>
- Pourmorad, F., Hosseinimehr, S. J., & Shahabimajd, N. (2006). Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*, 5(11), 1142–1145. <https://doi.org/10.1055/s-2007-987042>
- Rahmawati, A. M., Anam, K., & Sasikirana, W. (2023). Review artikel: Potensi daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai antikanker. *Generics Journal of Research in Pharmacy*, 3(1), 27–35. <https://doi.org/10.14710/genres.v3i1.17197>
- Renggana, H., Sadino, A., Susanti, R., Rahmi, & Sujana, D. (2022). Sitotoksisitas ekstrak etanol dan fraksi-fraksi daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap sel kanker prostat DU 145 dengan metode MTT assay. *Media Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2), 119–128. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i2.346>
- Renggana, H., Sadino, A., Susanti, R., Rahmi, & Sujana, D. (2022). Sitotoksisitas ekstrak etanol dan fraksi-fraksi daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap sel kanker prostat DU 145 dengan metode MTT assay. *Media Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2), 119–128. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i2.346>
- Sharma, A., et al. (2022). *Carica papaya* L. leaves: Deciphering its antioxidant bioactives, biological activities, innovative products, and safety aspects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 2451733. <https://doi.org/10.1155/2022/2451733>
- Sharma, A., et al. (2022). Review article *Carica papaya* L. leaves: Deciphering its antioxidant bioactives, biological activities, innovative products, and safety aspects. 2022(June). <https://doi.org/10.1155/2022/2451733>
- Ulfa, N. M. (2022). Edukasi dan pelatihan pembuatan kapsul biji pepaya sebagai alternatif anti kanker payudara. *JPPM (Jurnal Pengabdian dan Pemberdayaan Masyarakat)*, 6(2), 199. <https://doi.org/10.30595/jppm.v6i2.7743>
- Wulandari, S. F., Ningrum, D. S., & Febriani, M. (2023). Efektivitas salep ekstrak daun bambu, meniran, biji pepaya sebagai penjinak tumor dan kanker payudara. *Jurnal Inovasi Drh.*, 2(1), 96–104. <https://doi.org/10.56655/jid.v2i1.87>