

## POTENSI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI DAN ANTIKANKER DARI EKSTRAK DAN FRAKSI DAUN ALPUKAT DAN DAUN PEPAYA: *NARRATIVE REVIEW*

Ihsanti Dwi Rahayu\*, Fariha Ais Aliya, Jazaul Fariha Al Hanif

Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [ihsanti.rahayu@fk.unila.ac.id](mailto:ihsanti.rahayu@fk.unila.ac.id)

### Abstrak

Daun alpukat dan daun pepaya secara empiris telah banyak digunakan masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional dengan berbagai macam khasiat. Penemuan dan pengembangan obat baru yang mengarah pada pemanfaatan tanaman obat berkhasiat memicu dibutuhkan informasi yang akurat dan terpercaya khususnya terkait daun alpukat dan daun pepaya dalam pengobatan penyakit kanker dan inflamasi. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui potensi dari daun alpukat dan daun pepaya baik dalam bentuk ekstrak maupun fraksi terhadap aktivitas antiinflamasi dan antikanker yang dihimpun dalam artikel *narrative review*. Pencarian artikel sebagai bahan referensi penulisan dilakukan dengan menggabungkan kata kunci dan *boolean operator* (AND, OR) yang diketikkan pada situs *database* artikel seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Researchgate*. Terdapat kriteria inklusi dalam pencarian artikel yaitu artikel yang relevan pada jurnal yang telah terpublikasi pada tahun 2015 hingga 2024, artikel tersedia dalam *full-text* berbahasa Indonesia atau Inggris, serta diperoleh dari desain penelitian *experimental study*. Berdasarkan hasil seleksi artikel jurnal, diperoleh sebanyak 23 artikel jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi untuk dilakukan proses *review*. Hasil pengkajian 23 artikel menunjukkan bahwa daun alpukat dan daun pepaya telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi dan antikanker baik dalam bentuk ekstrak maupun fraksi. Adapun kandungan senyawa metabolit sekunder yang diduga bertanggung jawab terhadap dihasilkannya aktivitas antiinflamasi dan antikanker pada tanaman daun alpukat dan daun pepaya adalah senyawa golongan flavonoid.

**Kata kunci:** antiinflamasi, antikanker, daun alpukat, daun pepaya, ekstrak, fraksi

### Abstract

Avocado leaves and papaya leaves have been empirically widely used by Indonesian people as traditional medicine with various benefits. The discovery and development of new drugs that lead to the use of medicinal plants have triggered the need for accurate and reliable information, especially related to avocado leaves and papaya leaves in the treatment of cancer and inflammation. The purpose of writing this article is to determine the potential of avocado leaves and papaya leaves, both in the form of extracts and fractions, for anti-inflammatory and anticancer activities collected in narrative review articles. The search for articles as reference materials for writing was carried out by combining keywords and boolean operators (AND, OR) typed on article database sites such as Google Scholar, PubMed, and Researchgate. There are inclusion criteria in the search for articles, namely relevant articles in journals that have been published in 2015 to 2024, articles available in full-text in Indonesian or English, and obtained from experimental study research designs. Based on the results of the journal article selection, 23 journal articles were obtained that met the inclusion criteria for the review process. The results of the review of 23 articles show that avocado leaves and papaya leaves have been scientifically proven to have pharmacological activity as anti-inflammatory and anticancer both in the form of extracts and fractions. The content of secondary metabolite compounds that are suspected to be responsible for the production of anti-inflammatory and anticancer activities in avocado leaves and papaya leaves are flavonoid compounds.

**Keywords:** anti-inflammatory, anticancer, avocado leaf, papaya leaf, extract, fraction

## PENDAHULUAN

Penggunaan obat tradisional dengan memanfaatkan tanaman obat berkhasiat telah banyak diminati masyarakat di dunia baik untuk

pengobatan penyakit kronis maupun sebagai upaya preventif dalam pencegahan penyakit (Tulunay *et al.*, 2015). Hal ini sesuai dengan data yang diprediksikan oleh Badan Kesehatan Dunia

(WHO) yang menyebutkan bahwa 88% negara di dunia menggunakan pengobatan tradisional (WHO, 2023). Berkembangnya penggunaan tanaman obat berkhasiat di masyarakat juga didukung dengan adanya *trend* untuk kembali ke alam (*back to nature*) (Zhang *et al.*, 2015). Selain itu, penggunaan obat tradisional lebih banyak diminati karena terdapat ketakutan dan kecemasan masyarakat terkait efek samping penggunaan obat kimia dalam jangka panjang serta adanya pemahaman masyarakat bahwa penggunaan obat yang berasal dari tanaman dianggap memiliki efek samping yang lebih ringan jika dibandingkan dengan penggunaan obat kimia (Balai Besar POM di Semarang, 2023).

Kanker merupakan salah satu penyakit dengan tingkat kematian terbesar di dunia yang mencapai hampir 10 juta kasus kematian yang terjadi pada tahun 2020 (WHO, 2025). Kanker muncul sebagai akibat dari pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali di dalam tubuh (Nwosu, 2024). Penyakit kanker dapat dipicu dan berkembang dengan adanya kondisi inflamasi kronis (N. Singh *et al.*, 2019). Proses inflamasi dapat berkontribusi terhadap perkembangan sel kanker dalam beberapa cara, termasuk penekanan kekebalan, proses penyempurnaan jaringan, kerusakan DNA, dan peningkatan proliferasi sel (Nigam *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penyakit kanker dan kondisi inflamasi kronis menjadi hal yang penting untuk diobati.

Terapi pengobatan penyakit kanker saat ini masih didominasi dengan ketersediaan obat-obatan dengan biaya yang relatif mahal serta efek samping penggunaan obat yang tidak nyaman (Altun & Sonkaya, 2018; Averus Kautsar-detikHealth,

2024). Sementara itu, terapi pengobatan inflamasi juga banyak menggunakan obat-obatan golongan *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) (Auriel *et al.*, 2014). Adapun penggunaan jangka panjang obat golongan NSAIDs dapat menimbulkan risiko penyakit tukak lambung, gagal ginjal akut, *stroke* dan *infark miokard* (Marcum & Hanlon, 2010). Berdasarkan kondisi tersebut, potensi penggunaan obat yang berasal dari tanaman obat berkhasiat diharapkan dapat menjadi solusi alternatif khususnya dalam terapi pengobatan penyakit kanker dan inflamasi.

Daun alpukat dan daun pepaya telah dikenal memiliki khasiat sebagai antiinflamasi dan antikanker (Brai *et al.*, 2020; García-Gurrola *et al.*, 2024; Sharma *et al.*, 2022b). Hal ini didukung dengan adanya informasi hasil penelitian terkait aktivitas antiinflamasi dan antikanker pada tanaman daun alpukat dan daun pepaya baik dalam bentuk ekstrak maupun fraksi (Basim & Kasim, 2023; Mahmoud *et al.*, 2021; S. P. Singh, Kumar, Mathan, Tomar, *et al.*, 2020; Widiyastuti *et al.*, 2018). Adanya kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, tanin, dan saponin yang ada pada daun alpukat dan daun pepaya juga dapat berkontribusi terhadap dihasilkannya aktivitas farmakologi baik sebagai antiinflamasi maupun antikanker (M. Ibrahim & J. Kadhim, 2017; Mahmoud *et al.*, 2021a; Mardiyarningsih & Ismiyati, 2014; Morsy, 2014)

Penemuan dan pengembangan obat baru yang mengarah pada eksplorasi bahan alam memicu dibutuhkannya informasi yang akurat dan terpercaya khususnya terkait pemanfaatan daun alpukat dan daun pepaya dalam pengobatan penyakit kanker dan inflamasi. Oleh karena itu, *narrative review* ini bertujuan untuk

mengumpulkan informasi terkait potensi dari daun alpukat dan daun pepaya baik dalam bentuk ekstrak maupun fraksi terhadap aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi dan antikanker. Diharapkan dengan adanya artikel *narrative review* ini dapat memberikan solusi dengan tersedianya informasi yang dapat menjadi rujukan dalam penemuan dan pengembangan obat baru pengobatan kanker dan inflamasi yang berasal dari daun alpukat dan daun pepaya.

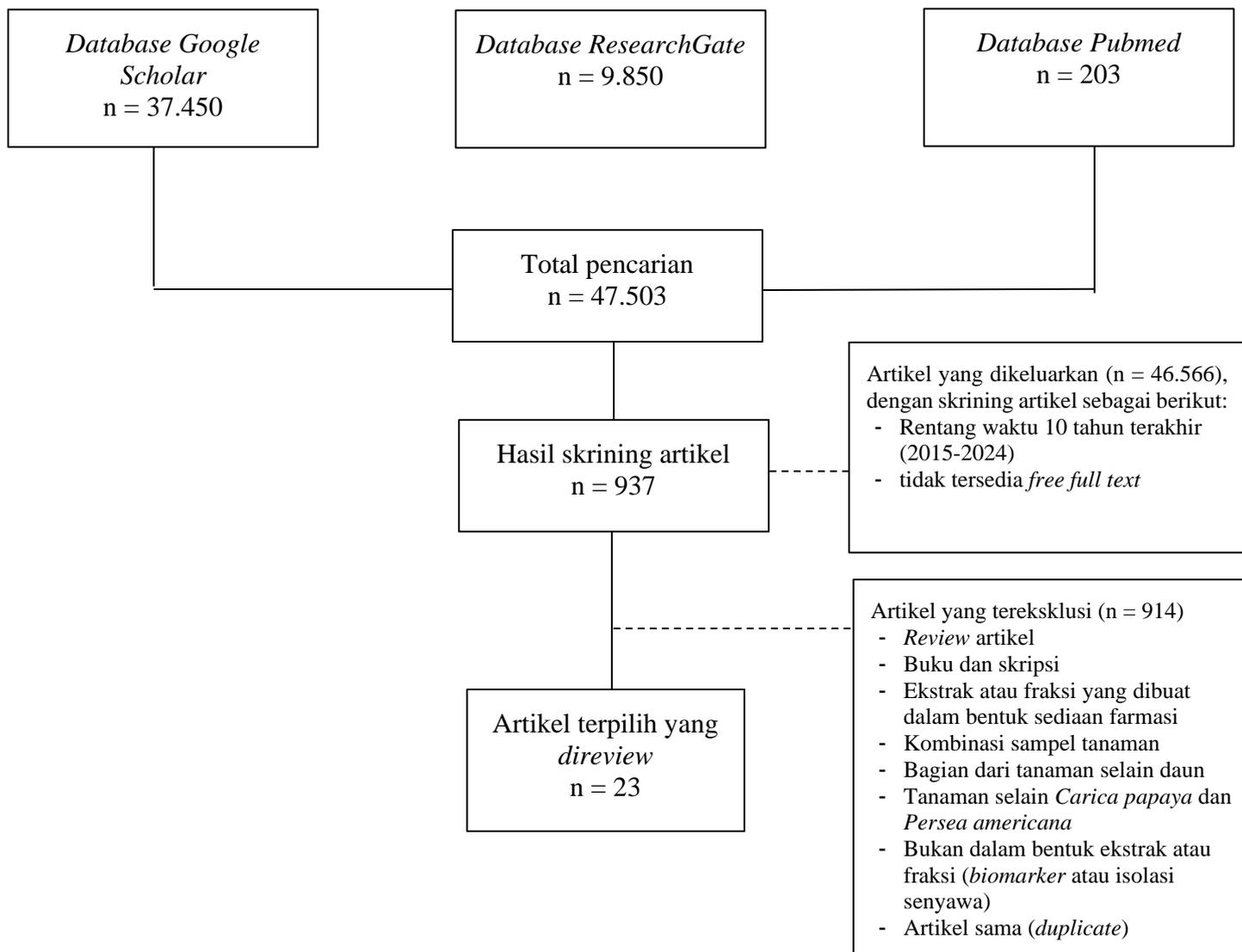
## **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *narrative review* dengan menggunakan artikel jurnal yang dimuat dalam *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Researchgate*. Sistem pencarian artikel dilakukan dengan menggabungkan kata kunci dan *Boolean Operator* (AND, OR) yaitu “*persea americana leaf AND anticancer OR cytotoxic*”, “*persea americana leaf AND antiproliferative OR antiinflammatory*”, “*persea americana leaf AND wound healing*”, “*carica papaya leaf AND antiproliferative OR cytotoxic*”, “*carica papaya leaf AND antiproliferative OR antiinflammatory*”, “*carica papaya leaf AND wound healing*”.

Terdapat kriteria inklusi artikel dalam penulisan *narrative review* diantaranya artikel yang relevan pada jurnal yang telah terpublikasi pada tahun 2015 hingga 2024, artikel tersedia dalam *full-text* berbahasa Indonesia atau Inggris, serta diperoleh dari desain penelitian *experimental study*. Adapun kriteria eksklusi dalam penulisan *narrative review* ini meliputi buku, skripsi, artikel ditulis dengan bahasa selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, artikel baik dalam bentuk ekstrak atau fraksi yang dibuat dalam bentuk sediaan, artikel yang tidak dapat diunduh secara langsung, terdapat duplikasi artikel *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Researchgate*, serta artikel yang tidak sesuai dengan topik yang dibahas dalam *narrative review* ini. Adapun alur penulisan artikel jurnal yang digunakan dalam penulisan *narrative review* ini ditampilkan dalam Gambar 1.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Terdapat 23 artikel terpilih terkait aktivitas farmakologi antiinflamasi dan antikanker dari daun alpukat (*Persea americana*) dan daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dilakukan pengkajian informasi terkait jenis sampel uji, metode uji, dosis, hasil pengujian dan sumber referensi rujukan penelitian yang disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2.



**Gambar 1.** Alur Penelusuran Artikel Jurnal

**Tabel 1.** Hasil Pencarian Literatur Terkait Aktivitas Farmakologi Sebagai Antiinflamasi dan Antikanker dari Daun Alpukat (*Persea americana*)

| No. | Jenis Sampel                            | Metode Uji                                       | Dosis Ekstrak/Fraksi               | Hasil Uji   | Aktivitas Farmakologi | Sumber Referensi            |
|-----|---|--|------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------------|
| 1.  | Ekstrak Etanol 70%                      | Pengamatan luka pada punggung mencit             | 20, 35, dan 50%                    | Memiliki aktivitas penyembuhan luka yang baik dengan persentase penyembuhan luka sebesar 86%, 88%, dan 90%. | Antiinflamasi         | Sentat <i>et al.</i> , 2015 |
| 2.  | Ekstrak Hidro Alkohol (metanol dan air) | Iradiasi sinar X seluruh tubuh pada tikus wistar | 25, 50, 100, 200, dan 400 mg/kg BB | Mampu mengurangi kadar siklooksigenase-2 (COX-2) dan meredakan peradangan pada jaringan hati.               | Antiinflamasi         | Kumar <i>et al.</i> , 2017  |

|    |   |   |                                     |  |               |                              |
|----|---|---|-------------------------------------|--|---------------|------------------------------|
| 3. | Ekstrak Etanol dan air                        | Penghambatan pelepasan NO ( <i>Nitric Oxide</i> ) dan TNF- $\alpha$ pada makrofag yang diaktivasi             | 100 mol/L total polifenol           | Mampu menekan pelepasan NO ( <i>Nitric Oxide</i> ) dan TNF- $\alpha$ secara signifikan.  | Antiinflamasi | Marin <i>et al.</i> , 2020   |
| 4. | Ekstrak Metanol 95%                           | Induksi karagenan   | 100 mg/kg BB                        | Memberikan efek pengurangan edema pada kaki tikus.   | Antiinflamasi | Mahmoud <i>et al.</i> , 2021 |
| si | Ekstrak Etanol 96%                            | Induksi karagenan   | 100, 200, dan 300 mg                | Mampu mengurangi volume edema yang terbentuk secara signifikan.  | Antiinflamasi | Lutfiah <i>et al.</i> , 2023 |
| 6. | Ekstrak P. ether, kloroform, etil asetat, air | MTT Assay   | 10, 20, 40, 80, 160, 320 $\mu$ g/mL | Mampu menghambat pertumbuhan sel MCF-7 dan HeLa.   | Antikanker    | Miskin <i>et al.</i> , 2020  |
| 7. | Ekstrak n-hexane                              | MTT Assay   | 10, 20,40,80, dan 100 $\mu$ g/mL    | Mampu mempengaruhi pertumbuhan sel kanker kulit B16F0, dengan nilai IC <sub>50</sub> sebesar 4,246 $\mu$ g/mL.   | Antikanker    | Bakhtra <i>et al.</i> , 2024 |
| 8. | Fraksi petroleum ether, etil asetat, air      | Uji aktivitas antiinflamasi terhadap tikus jantan wistar, yang diukur volume edema pada dengan pletismometer. | 100 mg/kg; tiap fraksi              | Fraksi daun alpukat menunjukkan sifat antiinflamasi dengan menghambat edema pada kaki tikus yang diinduksi karagenan 1%. Fraksi etil asetat menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi dari kontrol (indometasin) dan fraksi lainnya. | Antiinflamasi | Mahmoud <i>et al.</i> , 2021 |

### Aktivitas Antiinflamasi dan Antikanker Daun Alpukat

Daun alpukat telah digunakan secara luas dalam pengobatan tradisional sejak dahulu (Marin *et al.*, 2020). Daun alpukat secara empiris telah banyak digunakan khususnya dalam mengatasi anemia, diabetes melitus, gastritis, bronkitis, diare, sebagai diuretik, antihipertensi, hipoglikemik, analgesik, antiinflamasi (Marin *et al.*, 2020; Miskin *et al.*, 2020); antibakteri (Yusuf *et al.*, 2023); dan antikanker (Bakhtra *et al.*, 2024). Daun alpukat

juga diketahui mengandung berbagai macam senyawa fitokimia termasuk glikosida triterpen, kumarin, saponin, alkaloid, tanin, gula pereduksi, dan flavonoid (Mahmoud *et al.*, 2021); serta mengandung senyawa polifenol seperti prosianidin, asam klorogenat, kuersetin, dan epikatekin (Marin *et al.*, 2020).

Adapun adanya aktivitas sebagai antiinflamasi dan antikanker dari daun alpukat

dipengaruhi dengan adanya senyawa yang berperan penting yaitu flavonoid (Al-Khayri *et al.*, 2022). Terdapat mekanisme aksi dari flavonoid sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat enzim yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat, sehingga dapat menekan pelepasan mediator inflamasi dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin, tromboksan, leukotrien, serta enzim COX (*Cyclooxygenase*) (Lutfiah *et al.*, 2023). Selain itu, flavonoid juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan, hal ini berkaitan dengan aktivitas antiinflamasi karena antioksidan mampu menghambat aktivitas enzim *lipoksigenase*, sehingga mencegah pembentukan *leukotrien* yang berperan dalam menginaktivasi *leukosit* yang dapat memicu proses peradangan (Lutfiah *et al.*, 2023).

Flavonoid sebagai antioksidan juga berkaitan dengan aktivitas antikanker melalui mekanisme aktivasi jalur apoptosis sel kanker (Hidayah *et al.*, 2023). Mekanisme apoptosis sel dalam teori ini terjadi akibat fragmentasi DNA (Aisyah *et al.*, 2020). Proses fragmentasi diawali dengan pelepasan rantai proksimal DNA yang dipicu oleh senyawa oksigen reaktif, seperti radikal hidroksil (Nur *et al.*, 2021). Selain itu, flavonoid berperan sebagai penghambat proliferasi tumor atau kanker, salah satunya dengan menghambat aktivitas protein kinase, yang pada akhirnya menghambat jalur transduksi sinyal dari membran ke inti sel. Flavonoid juga dapat mencegah aktivitas reseptor tirosin kinase, karena peningkatan aktivitas reseptor ini berkontribusi terhadap pertumbuhan sel kanker yang tidak terkontrol (Bakhtara *et al.*, 2024).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengeksplorasi lebih jauh terkait aktivitas antiinflamasi dan antikanker dari daun alpukat,

baik dalam bentuk ekstrak maupun fraksi yang dilakukan secara *in vivo* ataupun *in vitro*. Seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Sentat dan Permatasari, (2015) yang telah melakukan pengujian aktivitas ekstrak etanol daun alpukat dalam penyembuhan luka bakar pada punggung mencit. Dosis ekstrak yang digunakan yaitu 20%, 35%, dan 50%, dimana masing-masing ekstrak ini ditambahkan dengan vaselin kuning. Ekstrak dioleskan pada area luka dan dilakukan pengamatan setiap hari selama 14 hari. Berdasarkan pengujian yang telah dilakukan diperoleh hasil bahwa ekstrak etanol daun alpukat dengan konsentrasi tersebut menunjukkan efektivitas dalam penyembuhan luka dibandingkan dengan kontrol negatifnya yakni vaselin kuning. Persentase penyembuhan luka dari ketiga konsentrasi mencapai 86%, 88%, dan 90% pada hari ke-14, sementara kontrol positifnya (salep x) menunjukkan penyembuhan 100% pada hari ke-11.

Selanjutnya penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.*, (2017) mengenai aktivitas antiinflamasi dari ekstrak daun alpukat (*Persea americana*) pada model tikus albino wistar yang terpapar radiasi sinar-X. penelitian ini dilakukan dengan cara memberikan ekstrak daun alpukat pada tikus secara oral dengan dosis 25, 50, 100, 200, dan 400 mg/kg BB selama 5 hari sebelum terpapar radiasi sinar-X dosis 8 Gy. Dari analisis *Kaplan-Meier*, dosis 100 mg/kg dipilih sebagai dosis optimal untuk perlindungan terhadap radiasi. Efek antiinflamasi dievaluasi dengan mengukur kadar enzim siklooksigenase-2 (COX-2) di hati, serta parameter stres oksidatif seperti kadar glutathion tereduksi dan aktivitas katalase. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan ekstrak alpukat mengalami penurunan

signifikan kadar COX-2, yang menunjukkan adanya efek antiinflamasi.

Penelitian lainnya yaitu oleh Marin *et al.*, (2020) yang melaporkan bahwa daun alpukat (*Persea americana* Mill) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan sel makrofag RAW264.7 sebagai objeknya. Dalam penelitian ini peneliti membagi ekstrak daun menjadi dua bagian, yaitu ekstrak daun berair (AL), dan ekstrak daun hidro alkohol (HL). Efek antiinflamasi diujikan dengan cara memberikan masing-masing ekstrak pada sel makrofag RAW264.7 yang telah diaktivasi dengan lipopolisakarida (LPS), lalu diukur pelepasan *Nitric Oxide* (NO) dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) serta ekspresi gen TNF- $\alpha$  tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak hidroalkohol daun alpukat (HL) terbukti memiliki efek antiinflamasi terbaik, dengan kemampuan menekan pelepasan NO dan TNF- $\alpha$  yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan ekstrak lainnya.

Mahmoud *et al.*, (2021) juga melakukan penelitian untuk mengevaluasi aktivitas antiinflamasi ekstrak daun alpukat (*Persea americana*) dengan menggunakan metode induksi karagenan pada tikus albino wistar. Adapun zat yang diujikan yaitu ekstrak daun alpukat, serta beberapa jenis fraksi dari masing-masing ekstrak. Daun alpukat diekstraksi dengan menggunakan metanol 95%. Ekstrak diberikan pada tikus secara oral dengan dosis 100 mg/kg sebelum dilakukannya induksi karagenan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun alpukat memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yang ditunjukkan dengan berkurangnya persentase edema pada kaki tikus sebesar 19,71%.

Penelitian yang dilakukan oleh Luthfiah *et al.*, (2023) juga telah memberikan informasi bahwa ekstrak daun alpukat memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan uji ekstrak etanol daun alpukat pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi karagenan 1% pada tikus secara intraplantar agar terbentuk edema. Ekstrak alpukat yang digunakan yaitu konsentrasi 100 mg, 200 mg, dan 300 mg. pengujian ini dilakukan dengan mengukur volume edem sebelum dan setelah diberikan ekstrak. Volume edema diukur menggunakan alat plestimometer setiap jam selama 6 jam setelah dilakukannya induksi. Hasil yang diperoleh yaitu ekstrak etanol daun alpukat memiliki aktivitas antiinflamasi, dan konsentrasi 300 mg memiliki aktivitas antiinflamasi terbaik ditunjukkan dengan berkurangnya volume udem yang terbentuk secara signifikan.

Selain sebagai agen antiinflamasi, daun alpukat juga diketahui memiliki aktivitas sebagai antikanker. Beberapa penelitian telah dilakukan salah satunya penelitian yang dilakukan oleh Miskin *et al.*, (2020). Penelitian ini mengevaluasi adanya aktivitas antikanker pada daun alpukat dengan menggunakan metode MTT (*Microculture Tetrazolium Test*) dengan 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromida. Ekstrak yang digunakan yaitu ekstrak n-hexane daun alpukat. Setelah dilakukan pengujian diperoleh hasil bahwa ekstrak *n-hexane* daun alpukat mampu mempengaruhi pertumbuhan sel kanker kulit B16F0. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang diberikan dalam pengujian, maka semakin rendah persentase viabilitas sel yang dihasilkan. Adapun berdasarkan perhitungan nilai IC<sub>50</sub> diperoleh nilai

sebesar 4,246 µg/mL yang masuk ke dalam kategori toksik.

Penelitian lainnya yaitu dilakukan oleh Bakhtra *et al.*, (2024) yang telah meneliti aktivitas sitotoksik ekstrak daun alpukat terhadap sel kanker MCF-7 (kanker payudara) dan HeLa (kanker serviks) dengan menggunakan metode MTT *assay*, yaitu metode dimana sel akan diamati kemampuannya dalam bertahan hidup setelah diberikannya sampel uji yang diperkirakan mempunyai aktivitas sitotoksik. Daun alpukat diekstraksi dengan menggunakan berbagai pelarut (petroleum eter, kloroform, etil asetat, dan air). Konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 10, 20, 40, 80, 160, 320 µg/mL. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak memiliki aktivitas sitotoksik dengan nilai IC<sub>50</sub> yang bervariasi. Ekstrak petroleum eter memberikan hasil pengujian yang paling efektif

terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 121 µg/mL, sedangkan pada sel HeLa ekstrak air merupakan yang paling efektif dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 99,14 µg/mL. Hasil ini menginformasikan bahwa ekstrak etanol daun alpukat memiliki aktivitas sebagai agen antikanker alami.

Mahmoud *et al.* (2021) telah meneliti terkait aktivitas antiinflamasi pada beberapa macam fraksi (petroleum eter, etil asetat dan air) daun alpukat terhadap tikus yang diinduksi karagenan 1%. Fraksi petroleum eter, etil asetat dan air memberikan aktivitas antiinflamasi pada tikus yang mengalami edema. Aktivitas antiinflamasi yang paling baik dapat diurutkan dari hasil persentase inhibisi edema setelah 5 jam pengukuran, yaitu fraksi etil asetat (48,99%) > petroleum eter (38,55%) > air (27,54%).

**Tabel 2.** Hasil Pencarian Literatur Terkait Aktivitas Farmakologi Sebagai Antiinflamasi dan Antikanker dari Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)

| No. | Jenis Sampel   | Metode Uji  | Dosis Ekstrak/Fraksi   | Hasil Uji  | Aktivitas Farmakologi | Sumber Referensi                |
|-----|----------------|---|--|--|-----------------------|---------------------------------|
| 1.  | Ekstrak etanol | <i>In vivo study</i> terhadap tikus jantan wistar. Pengukuran volume udem pada tungkai tikus. | Konsentrasi ekstrak pada kelompok perlakuan P2, P3, P4 masing-masing 40%, 50%, 60% | Pemberian ekstrak daun pepaya pada tikus jantan yang diinduksi karagenan 1%, dengan pengamatan selama 3 jam dalam interval waktu 30 menit, menunjukkan konsentrasi 40%, 50%, dan 60% berpotensi sebagai alternatif pengobatan inflamasi. | Antiinflamasi         | Aulianshah <i>et al.</i> , 2024 |

|    |                |   |   |   |               |                                |
|----|----------------|---|---|---|---------------|--------------------------------|
| 2. | Ekstrak air    | Uji Eksperimental pada tikus jantan wistar. Pengujian efek antiinflamasi menggunakan pletismometer.   | Variasi dosis ekstrak air daun pepaya yang digunakan: 50, 100, 200 mg/kg BB   | Pengujian antiinflamasi pada tikus jantan dengan menginduksi karagenan 1% yang diamati selama 5 jam dalam interval waktu 30 menit. Dengan pemberian ekstrak daun pepaya, mengalami penurunan persentase peradangan pada kaki tikus.   | Antiinflamasi | Hasanah & Hidayah, 2019        |
| 3. | Ekstrak etanol | Subjek tikus wistar dibuat menderita ulkus. Analisis pada jaringan yang mengalami ulserasi, dengan diamati indikator penyembuhan luka (makrofag, jumlah sel darah dan ketebalan reepitelisasi). | Hasil dari ekstraksi berupa ekstrak kental yang diaplikasikan secara topikal pada luka ulkus 2 kali sehari menggunakan microbrush.                      | Aplikasi topikal ekstrak daun pepaya dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus mulut pada tikus Wistar. Hasil menunjukkan peningkatan signifikan dalam jumlah makrofag dan angiogenesis pada hari ketiga dan seterusnya, serta peningkatan ketebalan epitel pada hari ketujuh dan kedua belas. | Antiinflamasi | Femilian <i>et al.</i> , 2019. |
| 4. | Ekstrak air    | Menggunakan tikus albino wistar yang dibuat menderita edema di kaki. Pengukuran volume edema dengan jangka sorong yang diukur % inhibisi edema kaki.  | Dosis (mg/kg) ekstrak daun pepaya pada kelompok perlakuan<br>Kel I: 100<br>Kel II: 200<br>Kel III: 300<br>Kel IV: 400                                   | Pemberian ekstrak air daun pepaya pada tikus albino yang telah diinduksi dengan karagenan 1% dengan pengamatan selama 6 jam, memberikan efek penurunan volume (ukuran) kaki seiring dengan pengurangan pembengkakan.  | Antiinflamasi | Shaikh <i>et al.</i> , 2024    |
| 5. | Ekstrak etanol | Pengujian anti-inflamasi menggunakan metode <i>hind paw</i> edema yang akan diukur volume dan diameter kaki tikus jantan putih dengan menghitung % edema.                                       | Dosis ekstrak <i>Carica papaya</i> yang digunakan dalam kelompok perlakuan: 9 mg/200g BB (kel III), 13,5 mg/200g BB (kel IV), dan 18 mg/200g BB (kel V) | Ketiga ekstrak etanol daun pepaya memberikan efek anti inflamasi, namun dosis dengan penghambatan edema yang paling baik (100%) adalah 13,5 mg/200g BB yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif (natrium diklofenak).   | Antiinflamasi | Sari <i>et al.</i> , 2021      |

|    |                 |   |   |  |               |                              |
|----|-----------------|---|---|--|---------------|------------------------------|
| 6. | Ekstrak metanol | Pengujian anti inflamasi menggunakan metode stabilisasi membran sel darah merah dan dibandingkan dengan natrium diklofenak.   | Konsentrasi ekstrak pepaya: 50, 100, 200, 400, 600, 800 ppm   | Aktivitas tertinggi yang mampu menghambat lisis sel darah merah pada ekstrak metanol daun pepaya dengan konsentrasi 800 ppm persentase penghambatan sebesar 74,29.   | Antiinflamasi | Kamilla <i>et al.</i> , 2021 |
| 7. | Ekstrak etanol  | Uji sitotoksik pada sel kanker T47D menggunakan metode MTT assay, dengan menghitung % viabilitas sel dan nilai IC <sub>50</sub> sebagai indikator aktivitas sitotoksik. | Pengujian ekstrak etanol daun pepaya menggunakan konsentrasi 200, 400, 800, 1600 µg/mL.   | Konsentrasi ekstrak etanol daun pepaya dari 200-1600 µg/mL tidak mampu menghambat 50% populasi sel T47D sehingga nilai IC <sub>50</sub> ekstrak tidak dapat ditentukan. Artinya, ekstrak etanol daun pepaya tidak memiliki aktivitas sitotoksik potensial terhadap sel T47D. | Antikanker    | Yuliani & Syahdeni, 2020     |
| 8. | Ekstrak etanol  | Pengujian pada sel kanker manusia (HCT- 116 (kanker kolon), mcF-7 (kanker payudara) and A549 (adenocarcinoma paru-paru) menggunakan MTT <i>cytotoxicity assay</i> .     | Ekstrak diuji dalam delapan seri pengenceran, tiga kali lipat, mulai dari 100 µg/mL hingga 0.05 µg/mL.                              | Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol Carica papaya menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel kanker kolon manusia HCT-116 yang memiliki nilai IC <sub>50</sub> sebesar 24,42 µg/ml.  | Antikanker    | Gutierrez Jr, 2023           |
| 9. | Ekstrak air     | <i>In vitro study</i> . Pengujian terhadap proliferasi dan apoptosis pada sel kanker payudara (MCF-7) dengan metode MTT <i>assay</i> dan <i>Annexin V staining</i> .    | Konsentrasi ekstrak daun pepaya yang digunakan pada:<br>-Uji proliferasi 3000 µg/mL<br>-Uji apoptosis 659.63 µg/mL dan 329.81 µg/mL | Ekstrak daun pepaya memiliki potensi sebagai antiproliferasi dan induksi apoptosis terhadap sel kanker payudara MCF-7. Potensi antiproliferasi dengan nilai konsentrasi penghambatan (IC <sub>50</sub> ) sebesar 1319,25 µg/mL.  | Antikanker    | Nisa <i>et al.</i> , 2017    |

|     |   |  |  |   |               |                               |
|-----|---|--|--|---|---------------|-------------------------------|
| 10. | Ekstrak metanol                                     | Tikus betina wistar yang diinduksi kanker payudara dengan DAMB, diberi ekstrak daun pepaya untuk melihat kadar IL-1 $\beta$ dalam serum menggunakan ELISA serta evaluasi <i>biomarker</i> hati dan ginjal. | Dosis ekstrak daun pepaya pada kelompok pengamatan: 300 mg, 600 mg, dan 1200 mg/kg | Ekstrak metanol daun <i>Carica papaya</i> memiliki potensi imunomodulator dengan efek menurunkan kadar IL-1 $\beta$ , serta tidak menyebabkan kerusakan pada hati dan ginjal. Menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki potensi untuk digunakan dalam manajemen kanker payudara. | Antikanker    | Alhassan <i>et al.</i> , 2024 |
| 11. | Frakasi Heksan, dietil eter, etil asetat, n-butanol | Uji inhibisi inflamasi berbasis sel  | 10-100 $\mu\text{g/mL}$  | Frakasi etil asetat memiliki kemampuan antiinflamasi paling efektif, dengan nilai IC <sub>50</sub> sebesar 24,94 $\mu\text{g/mL}$ .   | Antiinflamasi | Cao <i>et al.</i> , 2024      |
| 12. | Frakasi Heksan dan etil asetat                      | CyQUANT Assay  | 0,002-0,02 mg/mL   | Beberapa subfraksi MP-LJP menunjukkan respon antiproliferatif selektif terhadap sel Pca dibandingkan dengan sel non kanker asal prostat.  | Antikanker    | Pandey <i>et al.</i> , 2018   |
| 13. | Frakasi Etil asetat, n-hexane, air                  | MTT Assay  | 31,25; 62,5; 125; 250; 500 $\mu\text{g/mL}$  | Memiliki aktivitas sitotoksik yang aktif dengan nilai IC <sub>50</sub> sebesar 134, 2.80, 389 $\mu\text{g/mL}$ .  | Antikanker    | Renggana <i>et al.</i> , 2022 |
| 14. | Frakasi Etil asetat                                 | MTT Assay  | 0,05-100 $\mu\text{g/mL}$  | Memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker usus besar manusia HCT 116 dengan nilai IC <sub>50</sub> sebesar 34,87 $\mu\text{g/mL}$ .  | Antikanker    | Gutierrez Jr, 2023            |
| 15. | Frakasi Etanol, etil asetat                         | Viable cell count  | 20,93; 16,26; 12,64; 9,82; 7,63 $\mu\text{g/mL}$                                   | Frakasi etanol dan etil asetat daun pepaya memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel Hep-2, dengan nilai LC <sub>50</sub> sebesar 11,2616 $\mu\text{g/mL}$ dan 12,4882 $\mu\text{g/mL}$ .  | Antikanker    | Masri <i>et al.</i> , 2024    |

## Aktivitas Antiinflamasi dan Antikanker Daun Pepaya

Daun pepaya telah banyak diketahui memiliki efek farmakologis yang bermanfaat untuk mengobati berbagai penyakit. Daun ini kaya akan senyawa fitokimia, mineral, dan vitamin. Beberapa penelitian sebelumnya menginformasikan bahwa daun pepaya memiliki khasiat sebagai antiinflamasi dan antikanker (S. P. Singh, Kumar, Mathan, Singh Tomar, *et al.*, 2020). Kandungan senyawa kimia yang terdapat pada tanaman pepaya khususnya yang berperan dalam memberikan efek sebagai antiinflamasi anti kanker adalah senyawa alkaloid, saponin, glikosida, senyawa fenolik, dan flavonoid (Sharma *et al.*, 2022a).

Berdasarkan artikel yang telah *direview*, ekstrak daun pepaya dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan antiinflamasi, baik ekstrak etanol, air maupun metanol dalam berbagai variasi dosis yang berbeda. Penelitian oleh Aulianshah *et al.*, (2024) telah melakukan pengujian terkait ekstrak etanol daun pepaya sebagai antiinflamasi, dengan hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 60% yang memberikan aktivitas penurunan volume udem tertinggi pada menit ke-30 (sebesar 63%) jika dibandingkan konsentrasi lain dan kelompok kontrol (natrium diklofenak). Adanya aktivitas antiinflamasi dari daun pepaya juga diperkuat dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Sari *et al.*, (2021). Dalam penelitian tersebut, ekstrak etanol daun pepaya diberikan pada tikus yang menderita edema dan menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang berbeda-beda pada tiap dosisnya (9, 13.5, 18 mg/ 200 kg BB). Dosis 13,5 mg/200g BB merupakan dosis dengan kemampuan menghambat edema yang paling tinggi.

Penelitian yang dilakukan oleh Hasanah & Hidayah, (2019) yang menggunakan ekstrak air daun pepaya menunjukkan hasil bahwa tikus yang menderita edema mengalami penurunan persentase inflamasi pada semua variasi dosis yang digunakan. Dosis 200 mg/kg merupakan dosis yang memberikan efek inflamasi paling efektif. Penelitian terkait antiinflamasi juga telah dilakukan Shaikh *et al.* (2024) dengan menggunakan ekstrak air daun pepaya dengan variasi dosis yang lebih tinggi, yaitu 100, 200, 300, 400 mg/kg dan menunjukkan hasil bahwa semakin besar dosis yang diberikan, maka semakin besar efek antiinflamasi yang diberikan.

Penelitian Kamilla *et al.*, (2021) telah membuktikan adanya aktivitas antiinflamasi pada ekstrak metanol daun pepaya dengan menggunakan metode stabilisasi membran sel darah merah dimana kadar hemoglobinnya diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS. Aktivitas antiinflamasi dikatakan kuat jika nilai persentase stabilitas mendekati atau melebihi kontrol positif (natrium diklofenak). Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi 200 ppm ekstrak metanol daun pepaya memiliki potensi dan efektif sebagai antiinflamasi karena nilai persentase stabilitas yang diperoleh tidak berbeda nyata atau sama dengan hasil pengujian kontrol positif.

Selain bersifat antiinflamasi, ekstrak daun pepaya memiliki potensi sebagai antikanker. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak daun pepaya memiliki efek sitotoksitas pada sel kanker payudara (MCF-7) dan kanker usus besar (HCT-116). Penelitian yang dilakukan oleh Yuliani & Syahdeni (2020) menunjukkan hasil bahwa ekstrak etanol daun pepaya pada berbagai konsentrasi yang

digunakan tidak memiliki potensi aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara (T47D). Akan tetapi, penelitian oleh Nisa et al. (2016), yang melakukan penelitian terkait ekstrak air daun pepaya pada proliferasi sel kanker payudara (MCF-7) menunjukkan hasil bahwa adanya kemampuan dalam menghambat 50% populasi terhadap sel kanker dengan nilai sebesar 1319,25 µg/mL. Sehingga, ekstrak air daun pepaya memiliki aktivitas antikanker.

Penelitian terkait aktivitas antikanker dari daun pepaya juga telah dilakukan oleh Alhassan *et al.*, (2024) dengan menggunakan ekstrak metanol daun pepaya yang diberikan pada tikus yang diinduksi kanker payudara dengan DAMB (*dimethylbenz[a]anthracene*) untuk dilihat kadar IL-1β sebagai imunomodulator. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 300, 600, dan 1200 mg/kg telah mampu menurunkan kadar IL-1β pada tikus yang mengalami kanker, sehingga menunjukkan ekstrak daun pepaya memiliki efek imunomodulator dalam menurunkan sitokin inflamasi yang dapat memperburuk kondisi kanker. Adanya aktivitas antikanker dari daun pepaya juga diperkuat dari hasil penelitian Gutierrez, 2023 yang telah melakukan pengujian ekstrak etanol daun pepaya pada sel kanker kolon (HCT-116) dengan metode MTT assay. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat efek sitotoksik dari ekstrak etanol daun pepaya yang dibuktikan dengan diperolehnya nilai IC<sub>50</sub> sebesar 24,42 µg/ml.

Selain dalam bentuk ekstrak, berbagai penelitian telah mengkaji terkait aktivitas antiinflamasi dan antikanker dari daun pepaya dalam bentuk fraksi dengan berbagai macam pelarut. Penelitian yang dilakukan oleh Cao *et al.*,

2024 menunjukkan bahwa fraksi daun pepaya dengan pelarut yang berbeda memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Beberapa fraksi yang diujikan yaitu fraksi heksana, dietil eter, etil asetat, dan *n-butanol*. Aktivitas antiinflamasi telah diuji pada sel makrofag RAW 264.7 yang diinduksi LPS (lipopolisakarida) (Pandey *et al.*, 2018) untuk mengukur produksi nitric oxide (NO) dan ekspresi iNOS, COX-2, interleukin (IL-1β, IL-6), dan TNF-α. Adapun konsentrasi fraksi daun pepaya yang digunakan yaitu pada rentang 10-100 µg/mL. Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa fraksi etil asetat memiliki efek antiinflamasi paling kuat dalam menekan produksi *nitric oxide* (NO) dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 24,94 µg/mL.

Penelitian lainnya yaitu mengenai aktivitas antikanker dari fraksi daun pepaya. Pandey *et al.*, (2018) telah mengkaji aktivitas antikanker dari daun pepaya dengan menjadikan tiga jenis sel kanker prostat (Pca) yaitu PC-3, LNCaP, dan BPH-1, serta dua jenis sel non-kanker (RWPE-1 dan WPMY-1) sebagai objek penelitian. Daun alpukat diekstraksi dengan menggunakan metode ekstraksi bertingkat, yaitu dengan penggunaan pelarut heksana dilanjutkan dengan pelarut etil asetat sehingga diperoleh fraksi dengan polaritas menengah (fraksi medium polar). Fraksi ini difraksinasi lebih lanjut dengan menggunakan alat *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) semi-preparatif menjadi 28 sub-fraksi. Beberapa sub-fraksi menunjukkan adanya aktivitas antiproliferatif spesifik terhadap sel kanker prostat (Pca), terutama PC-3, jika dibandingkan dengan sel normal WPMY-1. Beberapa sub-fraksi tersebut dikombinasikan untuk menemukan kombinasi terbaik. Sehingga diperoleh FC-3 sebagai kombinasi terbaik yang memiliki aktivitas

antiproliferatif paling kuat terhadap sel kanker prostat dengan efek minimal pada sel normal dengan nilai  $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$ . Kombinasi FC-3 selanjutnya diuji bersama dengan paclitaxel (obat kanker) yang menunjukkan hasil bahwa adanya efek sinergisme, yang artinya kombinasi tersebut mampu meningkatkan efektivitas penghambatan pertumbuhan sel kanker jika dibandingkan dengan penggunaan tunggal.

Penelitian selanjutnya telah oleh Renggana *et al.*, (2022) terkait aktivitas antikanker dari fraksi daun pepaya yang dilakukan secara *in vitro*. Fraksi air, n-hexane, dan etil asetat daun pepaya diujikan pada sel kanker prostat DU 145 dengan metode MTT assay. Dosis fraksi yang diujikan yaitu 31,25; 62,5; 125, 250, dan 500  $\mu\text{g/mL}$  serta dilakukan pengujian juga pada kontrol pembanding yaitu *doxorubicin*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi *n-hexane* memiliki aktivitas sitotoksik yang sangat aktif dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 2,80  $\mu\text{g/mL}$ . Adapun nilai  $IC_{50}$  tersebut telah diklasifikasikan masuk ke dalam kategori sangat aktif berdasarkan rentang nilai  $IC_{50}$  yang diperoleh yaitu  $\leq 10 \mu\text{g/mL}$  (sangat aktif); 10-100  $\mu\text{g/mL}$  (aktif); 100-500  $\mu\text{g/mL}$  (cukup aktif); dan  $> 500 \mu\text{g/mL}$  (tidak aktif).

Selain itu, penelitian oleh Gutierrez Jr, (2023) juga mengevaluasi tentang aktivitas antikanker dari fraksi etil asetat daun pepaya terhadap tiga jenis sel kanker manusia, yaitu HCT-116 (Kanker kolon), MCF-7 (kanker payudara), dan A549 (adenokarsinoma paru). Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun pepaya memiliki aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker kolon HCT-116 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 34,87  $\mu\text{g/mL}$ . Akan tetapi, efek sitotoksik fraksi etil asetat terhadap sel kanker

payudara MCF-7 dan adenokarsinoma paru A549 tergolong rendah dengan nilai  $IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$ . Hasil ini menunjukkan bahwa fraksi ini memiliki selektivitas terhadap jenis sel kanker tertentu. Kandungan fitokimia yang terkandung di dalam daun pepaya seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid, diduga berkontribusi terhadap aktivitas antikanker tersebut. Senyawa ini diketahui mampu menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, serta mengganggu siklus sel.

Uji aktivitas antikanker fraksi daun pepaya juga telah dilakukan oleh Masri *et al.*, (2024) secara *in vitro* terhadap sel sel kanker laring Hep-2, menggunakan metode *viable cell count*. Fraksi yang diujikan yaitu fraksi etanol dan etil asetat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etanol dan etil asetat daun pepaya memiliki potensi sebagai agen antikanker yang ditunjukkan dengan nilai  $IC_{50}$  yang diperoleh yaitu sebesar 11,26  $\mu\text{g/mL}$  untuk fraksi etanol, dan 12,4882  $\mu\text{g/mL}$  untuk fraksi etil asetat. Nilai  $IC_{50}$  tersebut menunjukkan bahwa kedua fraksi daun pepaya memiliki sifat sitotoksik yang tinggi.

## PENUTUP

Berdasarkan hasil penesuluran dan pengkajian dari 23 artikel penelitian yang relevan dalam *narrative review* ini dapat disimpulkan bahwa daun alpukat dan daun pepaya telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi dan antikanker baik dalam bentuk ekstrak maupun fraksi.

## DAFTAR PUSTAKA

Aisyah, A. N., Nur, S., Lukitaningsih, E., Rumiati, R., Burhan, A., Adjara, S. M., & Rahim, K. (2020). Efek Sitotoksik Ekstrak dan Fraksi Umbi Paku Atai Merah

- (*Angiopteris Ferox* Copel) Terhadap Sel Kanker Payudara T47d. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (E-Journal)*, 6(2).
- Alhassan, H. M., Galadima, S. A., Isiyaku, A., Aliyu, U. M., Bunza, Z. M., Abdullahi, H., & Bello, M. (2024). Immunomodulatory Activity of Methanolic Extract of *Carica Papaya* Leaf on Biochemical Markers and Serum Level of IL-1 $\beta$  In Breast Cancer-Induced Wistar Rats. *Sokoto Journal of Medical Laboratory Science*, 9(2):228–238.
- Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: a Review. *Molecules*, 27(9):2-24.
- Altun, I., & Sonkaya, A. (2018). The Most Common Side Effects Experienced By Patients Were Receiving First Cycle of Chemotherapy. *Iranian Journal of Public Health*, 47(8):1218–1219.
- Aulianshah, V., Thaharah, Y. R., Zakiah, N., & Handayani, R. (N.D.). (2024). Anti-Inflammatory Effect of *Carica Papaya* Leaves Extract In Male Wistar Rats Based on Variation of Concentration. In *International Journal of Health And Pharmaceutical*, 4(3):503-507.
- Auriel, E., Regev, K., & Korczyn, A. D. (2014). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Exposure And The Central Nervous System. *Elsevier*, 119(1):577–584.
- Averus Kautsar-Detikhealth. (2024). *Kepala Bpom Ungkap Obat Kanker Di Ri Masih Mahal dan Terbatas, Ini Penyebabnya*. <https://Health.Detik.Com/Berita-Detikhealth/D-7679747/Kepala-Bpom-Ungkap-Obat-Kanker-Di-Ri-Masih-Mahal-Dan-Terbatas-Ini-Penyebabnya>.
- Bakhtra, D. D. A., Fajrina, A., & Ameliona, P. (2024). Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak N-Heksan Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) Terhadap Sel Kanker Kulit B16f0 dengan Metode Microculture Tetrazolium Test. *Jurnal Farmasi Higea*, 16(1), 6–10.
- Balai Besar Pom Di Semarang. (2023). *Manakah Yang Aman - Obat Atau Obat Tradisonal?* <https://Semarang.Pom.Go.Id/Berita/Manakah-Yang-Aman-Obat-Atau-Obat-Tradisonal>.
- Basim, S., & Kasim, 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.
- Brai, B. I. C., Falode, J. A., Adisa, R. A., & Odetola, A. A. (2020). Effects of Aqueous Leaf Extract of Avocado (*Persea Americana*) on Total Cholesterol, Triacylglycerols, Protein And Haematological Parameters In Ccl4-Intoxicated Rats. *Clinical Phytoscience*, 6(14):2-6.
- Cao, Y., Lai, K. M., Fu, K. C., Kuo, C. L., Tan, Y. J., Yu, L., & Huang, D. (2024). Dual Functionality of Papaya Leaf Extracts: Anti-Coronavirus Activity and Anti-Inflammation Mechanism. *Foods*, 13(20):1-36
- Femilian, A., Agustina, D., & Subagyo, G. (2019). The Effect of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya* L) on Healing Process Of Buccal Traumatic Ulcer In Wistar Rats. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 5(1):15-22.
- García-Gurrola, A., Martínez, A. L., Wall-Medrano, A., Olivas-Aguirre, F. J., Ochoa-Ruiz, E., & Escobar-Puentes, A. A. (2024). Phytochemistry, Anti-Cancer, and Anti-Diabetic Properties of Plant-Based Foods From Mexican Agrobiodiversity: A Review. *Foods*, 13(24):2-37.
- Gutierrez Jr, P. M. (2023). Anti-Cancer Activity of *Carica Papaya* Leaf Ethanolic Extract And Fractions Against Selected Human Cancer Cell Lines. *International Journal of Biosciences (Ijb)*, 23(1):1–8.
- Hasanah, F., & Hidayah, N. (2019). Test of Anti-Inflammation Activities Of Pepaya Leaf (*Carica Papaya* L.) Extract on Male Wistar Rats Induced By Caragenan 1%. *Jurnal Natural*, 19(3):54–57.
- Hidayah, H., Widyaningsih, A., Pangestu, A. D., & Dewi, S. R. (2023). Literatur Riview: Flavonoid Activity As An Anti-Cancer Compound. *Mahesa: Malahayati Health Student Journal*, 3(5):1255–1263.
- Kamilla, L., Tumpuk, S., & Salim, M. (2021). Anti-Inflammatory of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya* L) Towards Membrane Stabilization of Red Blood Cells. *Jurnal Kesehatan Prima*, 15(1):1–7.
- Kumar, A., Kumarchandra, R., Rai, R., & Sanjeev, G. (2017). Anticlastogenic, Radiation Antagonistic, And Anti-Inflammatory Activities of *Persea Americana* In Albino Wistar Rat Model. In *Research In Pharmaceutical Sciences*, 12(6):488-499.

- Lutfiah, I. W., Lestari, T., & Laili Dwi, N. (2023). Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar. In *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian* (Vol. 3).
- M. Ibrahim, N., & J. Kadhim, E. (2017). Phytochemical Investigation And Antioxidant Activity of Iraqi Tribulus Terrestris. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24(1):68–73.
- Mahmoud, A. H., Samy, M. N., Wanas, A. S., & Kamel, M. S. (2021). Gas Chromatography-Mass Spectrometry Profiling and Analgesic, Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Antihyperglycemic Potentials of *Persea Americana*. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(5):641–649.
- Mahmoud, A. H., Samy, M. N., Wanas, A. S., & Kamel, M. S. (2021). Gas Chromatography-Mass Spectrometry Profiling and Analgesic, Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Antihyperglycemic Potentials of *Persea Americana*. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(5):641–649.
- Marcum, Z. A., & Hanlon, J. T. (2010). Recognizing The Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use In Older Adults. *The Annals of Long-Term Care : The Official Journal of The American Medical Directors Association*, 18(9):24–27.
- Mardiyarningsih, A., & Ismiyati, N. (2014). Cytotoxic Activity of Ethanolic Extract of *Persea Americana* Mill. Leaves on Hela Cervical Cancer Cell. *Traditional Medicine Journal*, 19(1):24–28.
- Marin, A. O., Parra-Ruiz, C., Rivas, F., Orellana, J. F., Garcia-Diaz, D. F., & Jimenez, P. (2020). Characterization of *Persea Americana* Mill. Peels And Leaves Extracts And Analysis of Its Potential In Vitro Anti-Inflammatory Properties. *Boletin Latinoamericano Y Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromaticas*, 19(4):395–407.
- Masri, M., & Azalia, D. (2024). Radinka Journal of Health Science Cytotoxicity Test of Ethyl Acetate Fraction And Ethanol Fraction of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya*. L) Against Hep-2 Laryngeal Cancer Cells Uji Sitotoksitas Fraksi Etil Asetat dan Fraksi Etanol Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya*. L) Terhadap Sel Kanker Laring Hep-2. *Radinka Journal of Health Science*, 1(1).
- Miskin, N. R., Katagi, M. S., Bolakatti, G., & Kamala Sunita, V. (2020). In-Vitro Cytotoxic Activity of *Persea Americana* Miller Leaves Extracts. *International Journal of Medicine And Pharmaceutical Research*, 8(2):58–62.
- Morsy, N. (2014). Phytochemical Analysis of Biologically Active Constituents of Medicinal Plants. *Main Group Chemistry*, 13(1):7–21.
- Nigam, M., Mishra, A. P., Deb, V. K., Dimri, D. B., Tiwari, V., Bungau, S. G., Bungau, A. F., & Radu, A.-F. (2023). Evaluation of The Association of Chronic Inflammation and Cancer: Insights And Implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164(12):1–27.
- Nisa, F. Z., Astuti, M., Murdiati, A., & Haryana, S. M. (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*, 20(1):36–41.
- Nur, S., Aisyah, A. N., Lukitaningsih, E., Rumiayati, Juhardi, R. I., Andirah, R., & Hajar, A. S. (2021). Evaluation of Antioxidant and Cytotoxic Effect Against Cancer Cells Line of *Angiopteris Ferox* Copel Tuber and Its Compounds By Lc-Ms Analysis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(8):54–61.
- Nwosu, N. (2024). Cancer: A Disease of Modern Times? *Cureus*, 16(11):1–10.
- Pandey, S., Walpole, C., Shaw, P. N., Cabot, P. J., Hewavitharana, A. K., & Batra, J. (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(11):1–8.
- Renggana, H., Asman Sadino, Risa Susanti, Rahmi, & Sujana, D. (2022). Sitotoksitas Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Sel Kanker Prostat Du 145 dengan Metode MTT Assay. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2):119–128.
- Sari, N. P. R., Bodhi, W., & Lebang, J. S. (2021). Anti-Inflammatory Activity Test of Ethanol Extract of Papaya Leaf (*Carica Papaya* L.) In White Male Rats (*Rattus Norvegicus*) Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon*, 10(3):985–993.

- Sentat, T., & Permatasari, R. (2015). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 1(2):100–106.
- Shaikh, T. I., Afroz, S., Mujtaba, T., Tabassum, H., Hasan, A., Naz, A., Sodhar, U., Jawaid, W., Anjum, W., & Ara, A. (2024). The Anti-Inflammatory Potential of *Carica Papaya* Linn. Leaves: An In Vivo Study. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*, 31(7): 425–434.
- Sharma, A., Sharma, R., Sharma, M., Kumar, M., Barbhai, M. D., Lorenzo, J. M., Sharma, S., Samota, M. K., Atanassova, M., Caruso, G., Naushad, M., Radha, Chandran, D., Prakash, P., Hasan, M., Rais, N., Dey, A., Mahato, D. K., Dhumal, S., & Mekhemar, M. (2022). *Carica Papaya* L. Leaves: Deciphering Its Antioxidant Bioactives, Biological Activities, Innovative Products, and Safety Aspects. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1):1-20.
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J., Patil, P., Thakkannavar, S., & Pujari, V. (2019). Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3):121-126.
- Singh, S. P., Kumar, S., Mathan, S. V, Singh Tomar, M., Rishi, & Singh, K., Kumar Verma, P., Kumar, A., Kumar, S., Singh, R. P., & Acharya, A. (2020). Therapeutic Application of *Carica Papaya* Leaf Extract In The Management of Human Diseases. *Journal of Pharmaceutical Science*, 28(2): 735–744.
- Tulunay, M., Aypak, C., Yikilkan, H., & Gorpelioglu, S. (2015). Herbal Medicine Use Among Turkish Patients With Chronic Diseases. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(3):217-220.
- Who. (2023). *Catalysing Ancient Wisdom And Modern Science For The Health of People And The Planet*. <https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine>
- Who. (2025). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Widiyastuti, Y., Pratiwi, R., Riyanto, S., & Wahyuono, S. (2018). Cytotoxic Activity and Apoptosis Induction Of Avocado *Persea Americana* Mill. Seed Extract on Mcf-7 Cancer Cell Line. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 23(2):61-67.
- Yuliani, R., & Syahdeni, F. (2020). Ethanolic Extract of Papaya Leaves (*Carica Papaya*) And Its Fractions Have No Potential Cytotoxicity on T47d Cells. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1):17-23.
- Yusuf, F., Widya Rochmatil Ulla, U., Simbolon, M., Studi Diploma Tiga Farmasi, P., & Tinggi Ilmu Kesehatan Arjuna Laguboti, S. (2023). Antibacterial Test of Avocado Leaf Ethanol Extract (*Persea Americana* Mill) on *Staphylococcus Aureus* Bacteria. *International Journal of Health, Engineering And Technology (Ijhet)*, 2(4).
- Zhang, J., Onakpoya, I. J., Posadzki, P., & Eddouks, M. (2015). *The Safety of Herbal Medicine: From Prejudice to Evidence*. 2015(1).